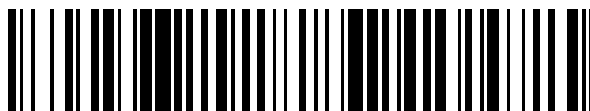


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 093**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

C07D 209/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2008 E 08742645 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2144503**

54 Título: **4-(octahidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-oxazol-4-ona como antagonistas de receptor de taquicinina**

30 Prioridad:

10.04.2007 US 922663 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.06.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**DEVITA, ROBERT J.;
MILLS, SANDER G.;
JIANG, JINLONG;
KASSICK, ANDREW J. y
BAO, JIANMING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 093 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

4-(octahidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-oxazol-4-ona como antagonistas de receptor de taquicinina

Antecedentes de la invención

5 La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que pertenece a la familia taquicinina de los péptidos, denominándose esta última de esta manera debido a su rápida acción contráctil en el tejido muscular liso extravascular. Las taquicininas se distinguen por una secuencia carboxilo-terminal conservada. Además de la sustancia P, las taquicininas de mamíferos conocidas incluyen neurocinina A y neurocinina B. La nomenclatura actual designa a los receptores para la sustancia P, neurocinina A y neurocinina B como neurocinina-1 (NK-1), neurocinina-2 (NK-2) y neurocinina-3 (NK-3), respectivamente.

10 Los antagonistas de taquicinina, y en particular la sustancia P, son útiles en el tratamiento de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquicinina, en particular de la sustancia P, incluyendo trastornos del sistema nervioso central, nocicepción y dolor, trastornos gastrointestinales, trastornos de la vejiga y enfermedades respiratorias. El documento WO-A-2005073191 (Merck & Co., Inc.) divulga antagonistas de receptor de taquicinina hidroisoindolina sustituidos con metilo.

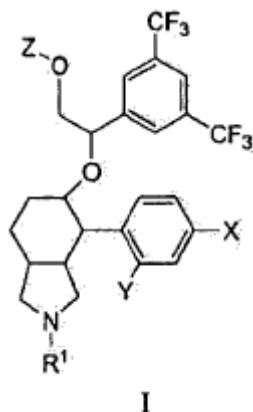
15 El documento WO-A-2006060346 (Merck & Co., Inc) divulga 5,6,7,8-hidroxiquinolinas como antagonistas del receptor de taquicinina.

Sumario de la invención

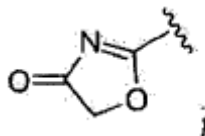
20 La presente invención se refiere a ciertos compuestos hidroximetil éter de hidroisoindolina de Fórmula (I) que son útiles como antagonistas de los receptores de neurocinina-1 (NK-1), e inhibidores de taquicinina y, en particular, la sustancia P. La invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como ingredientes activos y al uso de los compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo emesis, incontinencia urinaria, LUTS, depresión, y ansiedad.

Descripción detallada de la invención

25 En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula I:



35 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales, en la que:



X se selecciona de entre:

- 40 (1) hidrógeno, y
(2) flúor;

Y se selecciona de entre:

- (1) hidrógeno, y
- (2) metilo;

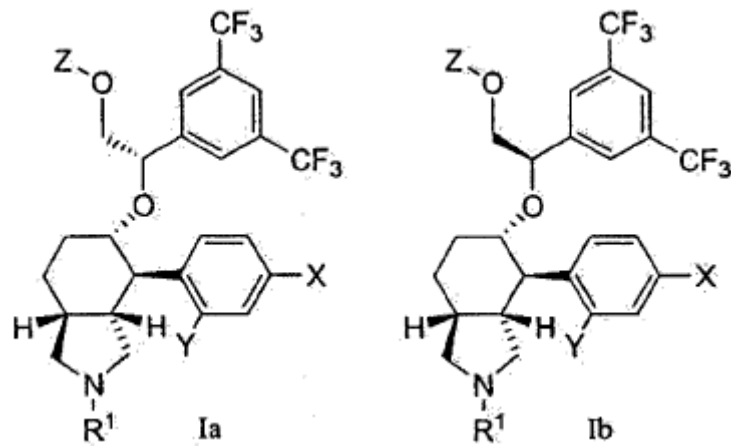
Z se selecciona de entre:

- 5 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) -(CO)-alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CO)-arilo,
- (5) -(CO)O-alquilo C₁₋₆,
- 10 (6) -(CO)-NH₂,
- (7) -(CO)-NH alquilo C₁₋₆, y
- (8) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆),

en la que la parte alquilo de las elecciones (4), (7) y (8) de R¹ está opcionalmente sustituida con halo, hidroxilo o fenilo.

Dentro de esta realización, hay un género de compuestos de Fórmula Ia y Ib:

15



20

25 en las que R¹, X, Y y Z se definen en la presente memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

Dentro de esta realización, hay un género de compuestos en los que Z se selecciona de entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₃, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- 30 (3) -(CO)-fenilo, y
- (4) -(CO)-metilo.

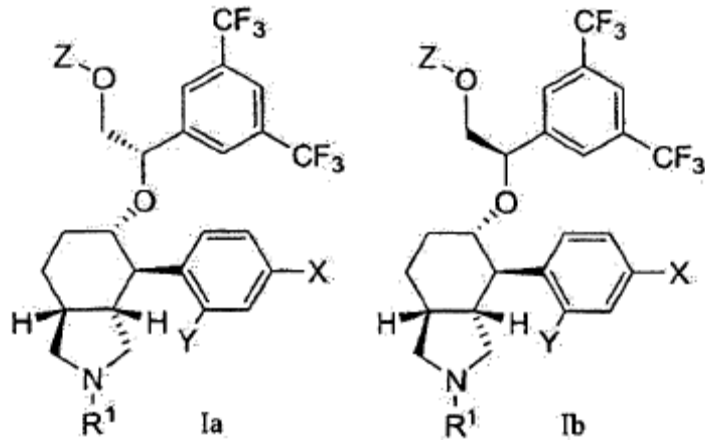
Dentro de esta realización hay sub-género del compuesto de las Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en las que X es hidrógeno. Dentro de esta realización, hay un sub-género del compuesto de las Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en las que X es flúor.

Dentro de esta realización, hay un género de los compuestos de Fórmula Ia o Ib:

35

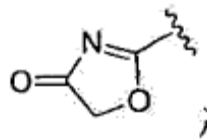
5

10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y sus enantiómeros o diastereómeros, en las que R¹ es

15



X se selecciona de entre:

- (1) hidrógeno, y
- (2) flúor;

Y se selecciona de entre:

20

- (1) hidrógeno, y
- (2) metilo;

Z se selecciona de entre:

25

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) -(CO)-alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CO)-arilo,
- (5) -(CO)O-alquilo C₁₋₆,
- (6) -(CO)-NH₂,
- (7) -(CO)-NH alquilo C₁₋₆, y
- (8) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆),

30

Dentro de este género hay un sub-género de compuestos en los que Z se selecciona de entre

35

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₃, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) -(CO)-fenilo, y
- (4) -(CO)-metilo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos de la presente memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

5 Dentro de esta realización, hay un sub-género del compuesto de Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en las que Y es hidrógeno. Dentro de esta realización, hay otro sub-género del compuesto de Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en las que Y es metilo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos de la presente memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

10 Dentro de esta realización hay un sub-género del compuesto de Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en las que Z es hidrógeno. Dentro de esta realización, hay otro sub-género del compuesto de Fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en las que Z es metilo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste de los compuestos objeto de los Ejemplos de la presente memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

15 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, de esta manera, se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Puede haber presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros y diastereómeros ópticos en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del ámbito de la presente invención. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de estos compuestos. La Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferente. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse tal como se conoce en la técnica mediante una modificación apropiada de la metodología divulgada en la presente memoria. Su estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es, frecuentemente, la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. A continuación, los derivados diastereoméricos pueden ser convertidos en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos puede separarse también directamente mediante procedimientos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede ser obtenido mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Hay diversos procedimientos aceptables para nombrar los compuestos expuestos en la presente memoria.



45 Por ejemplo, el compuesto anterior puede ser nombrado bien como "(3aR,4R,5S,7aR)tert-butil-5-hidroxi-4-(2-metilfenil) octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato" o "(3aR,4R,5S,7aR)-5-hidroxi-4-feniloctahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo". La estructura del núcleo puede ser denominada, generalmente, como compuestos octahidroisoindol, hexahidroisoindolina, perhidroisoindolina, hidroisoindolina o compuestos hidroisoindol.

50 Tal como apreciarán los expertos en la técnica, halo o halógeno, tal como se usan en la presente memoria, pretenden incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De manera similar, C₁₋₆, tal como en alquilo C₁₋₆, se define para identificar un grupo que

tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de manera que alquilo C₁₋₈ incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo designado como sustituido, de manera independiente, con sustituyentes puede estar sustituido de manera independiente con múltiples números de dichos sustituyentes.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Particularmente preferentes son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina y pueden
10 estar también en forma de hidratos. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletlen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilamino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Particularmente preferentes son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, tal como se usan en la presente memoria, las referencias a los compuestos de la presente invención pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

20 Un ejemplo de la invención es el uso de los compuestos divulgados en los Ejemplos y en la presente memoria. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos divulgados en los siguientes Ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diastereómeros individuales.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquicínina, en particular, de la sustancia P. De esta manera, por ejemplo, un exceso de actividad taquicínina, y en particular de la sustancia P, está
30 implicado en una diversidad de trastornos del sistema nervioso central. Dichos trastornos incluyen trastornos del estado de ánimo, tales como depresión o más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos aislados episódicos o principales recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por estrés, incluyendo trastorno de estrés post-traumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones; delirio, demencia y amnesia y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debidas a la enfermedad VIH, trauma en la cabeza, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples etiologías; enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento extrapiramidal, tales como trastornos del movimiento inducidos por fármacos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por fármacos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso de alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a las anfetaminas) cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiáceos, derivados de fenilglidina, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abstinencia, delirio por intoxicación, delirio por abstinencia, demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia, síndrome de Down, enfermedades desmielinizantes, tales como MS y ALS y otros trastornos neuropatológicos, tales como neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias, y trastornos cerebrales vasculares debidos a daño cerebrovascular agudo o crónico, tales como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

La actividad de taquicínina, y en particular la sustancia P, está implicada también en la nocicepción y el dolor. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención serán útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que predomina el dolor, incluyendo daño de tejido blando y periférico, tales como traumatismo agudo, osteoartritis,

- 5 artritis reumatoide, dolor musculoesquelético, particularmente después de un trauma, dolor de médula, síndromes de dolor miofascial, dolor de cabeza, dolor de episiotomía y quemaduras, dolor profundo y visceral, tal como dolor de corazón, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea, y el dolor del parto, dolor asociado con daño del nervio y de la raíz, tal como dolor asociado con trastornos de los nervios periféricos, por ejemplo, atrapamiento nervioso y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daño de la raíz del nervio y aracnoiditis; dolor asociado con carcinoma, denominado frecuentemente dolor de cáncer, dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño de la médula espinal o del tallo cerebral, dolor de espalda baja; ciática; espondilitis anquilosante, gota y dolor de cicatrices.
- 10 Los antagonistas de taquicinina, y en particular la sustancia P, también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con el exceso de secreción de moco, tales como la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, prurito y quemaduras solares; alergias, tales como eczema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad, tales como hiedra venenosa, enfermedades oftálmicas, tales como conjuntivitis, conjuntivitis vernal, etc.; afecciones oftálmicas asociadas con la proliferación celular, tales como vitreoretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas, tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoides.
- 15 Los antagonistas de taquicinina, y en particular la sustancia P, también pueden ser útiles en el tratamiento de neoplasias, incluyendo tumores de mama, neuroganglioblastomas y carcinomas de células pequeñas, tales como cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 20 Los antagonistas de taquicinina, y en particular la sustancia P, también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo trastornos inflamatorios y enfermedades del tracto GI, tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, trastornos asociados con el control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria, tal como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones virales o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere, cirugía, migraña, variaciones en la presión intracraneal, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, indigestión ácida, sobre indulgencia en la comida o bebida, estómago ácido, pirosis o regurgitación, ardor de estómago, por ejemplo, episódico, nocturno o pirosis inducida por una comida, y dispepsia.
- 25 Los antagonistas de taquicinina, y en particular la sustancia P, también pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de otras afecciones, incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja, tal como síndrome de hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas, tales como rechazo de tejidos transplantados y trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmune, tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación de plasma resultante de quimioterapia de citocinas, trastornos de la función de la vejiga, tales como cistitis, hiperreflexia del detrusor de la vejiga, micción frecuente, incontinencia urinaria y LUTS, incluyendo la prevención o el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria urgente, con urgencia y frecuencia; fibrosis y enfermedades del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular, migraña y enfermedad de Reynaud; y dolor o nocicepción atribuible a o asociada con cualquiera de las afecciones anteriores, especialmente la transmisión de dolor en la migraña.
- 30 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "incontinencia urinaria" pretende incluir una serie de afecciones, incluyendo la incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, incontinencia por rebosamiento, incontinencia funcional, incontinencia neurogénica, incontinencia post-prostatectomía, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, nocturia, enuresis y afecciones relacionadas en sujetos mamíferos. En realizaciones más detalladas, el trastorno del tracto urinario inferior o los síntomas objetivo para el tratamiento derivados del mismo, pueden incluir vejiga hiperactiva, incluyendo vejiga hiperactiva neurogénica y no neurogénica, cistitis intersticial, prostatitis, prostatidina e hiperplasia prostática benigna. En realizaciones adicionales, los procedimientos y composiciones de la invención son eficaces para la prevención o el tratamiento de la micción excesiva en sujetos que padecen trastornos del tracto urinario inferior.
- 35 Los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de una combinación de las afecciones anteriores, en particular, en el tratamiento de la combinación de dolor post-operatorio y náuseas y vómitos postoperatorios.
- 40 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en la prevención o el tratamiento de emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria, tal como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, movimiento, cirugía, migraña y variaciones en la presión intracraneal. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse, opcionalmente, en combinación con otros agentes antieméticos
- 45
- 50
- 55

para la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados asociados con cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra cáncer moderada o altamente emetogénica, incluyendo altas dosis de cisplatino. Más especialmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo los usados rutinariamente en la quimioterapia contra el cáncer, y emesis inducida por otros agentes farmacológicos, por ejemplo, rolipram. Los ejemplos de dichos agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante, tales como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purina o pirimidina, inhibidores de mitosis, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de podofilotoxina; y antibióticos citotóxicos. Los ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos se describen, por ejemplo, por D. J. Stewart en Nausea. and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances, Eds. J. Kucharczyk et al, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA, (1991) páginas 177-203, especialmente página 188. Los agentes quimioterapéuticos usados comúnmente incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo [R. J. Gralla et al., en Cancer Treatment Reports (1984) 68 (1), 163-172].

Se divulga el uso de un compuesto de la presente invención para la consecución de un efecto cronobiológico (desplazamiento de fase del ritmo circadiano) y aliviar los trastornos del ritmo circadiano en un mamífero. También se divulga el uso de un compuesto de la presente invención para bloquear los efectos de desplazamiento de fase de la luz en un mamífero.

Se divulga además el uso de un compuesto de la presente invención en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior (LUTS). LUTS en los hombres incluye, pero no se limita a, un complejo síntomas obstructivos (micción) e irritativos (de almacenamiento o llenado), que incluyen mayor frecuencia, nocturia, flujo urinario pobre y vacilación o retraso en el comienzo del flujo urinario. Los LUTS se reconocen como el resultado de cambios en la resistencia uretral inducidos por un aumento de tamaño de la próstata, así como por la contracción del músculo liso prostático. El aumento resultante en la resistencia uretral restringe el flujo de salida de la orina y causa cambios secundarios inducidos en la vejiga. Un patrón característico de las contracciones de la vejiga inestable, conocida también como vejiga irritable, se observa frecuentemente en hombres con BPH morfológica.

También se divulga el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar o mejorar la calidad del sueño, así como para prevenir y tratar los trastornos del sueño y las alteraciones del sueño en un mamífero. Se divulga además un procedimiento para aumentar o mejorar la calidad del sueño aumentando la eficiencia del sueño y aumentando el mantenimiento del sueño. También se divulga un procedimiento para prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se divulga el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo trastornos de inicio y mantenimiento del sueño (insomnios) ("DIMS") que pueden surgir por causas psicofisiológicas, como consecuencia de trastornos psiquiátricos (particularmente relacionados con la ansiedad), por drogas y consumo y abuso de alcohol (en particular durante las etapas de abstinencia), DIMS de inicio en la infancia, mioclonías nocturnas y piernas inquietas y trastornos REM no específicos, observados en el envejecimiento.

También se divulga el tratamiento de emesis, incontinencia urinaria, depresión o ansiedad mediante la administración de los compuestos de la presente invención a un sujeto (humano o animal) en necesidad de dicho tratamiento.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para antagonizar el efecto de la sustancia P en su sitio receptor o para el bloqueo de los receptores de neurocinina-1 en un mamífero, que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico. La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fisiológico asociado con un exceso de taquicininas en un mamífero, que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento o la prevención de trastornos fisiológicos asociados con un exceso de taquicininas, especialmente la sustancia P, cuyo procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad reductora de taquicininina de un compuesto de la presente invención o una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir, mejorar o eliminar los síntomas o la causa subyacente de los estados de enfermedad indicados, en un sujeto (humano o animal) que padece de dicha afección o muestra indicadores clínicos de la misma.

Los términos "prevención" o "prevenir" se refieren a la administración de los compuestos de la presente invención para

reducir, mejorar o eliminar el riesgo o la probabilidad de ocurrencia de los estados de enfermedad indicados, en un sujeto (humano o animal) o susceptible o con predisposición a esa afección.

Los compuestos de la presente invención son útiles para antagonizar las taquicinas, en particular la sustancia P en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias, dolor o migraña y asma en un mamífero con necesidad de dicho tratamiento. Esta actividad puede demostrarse mediante los ensayos siguientes.

Expresión del receptor en COS: Para expresar transitoriamente el receptor de neurocinina-1 (NK1R) humano clonado en COS, el ADNc para la NK1R humana se clonó en el vector de expresión pCDM9, que se derivó de pCDM8 (INVITROGEN) insertando el gen de resistencia a ampicilina (nucleótidos 1.973 a 2.964 de BLUESCRIPT SK+) en el sitio Sac II. La transfección de 20 µg del plásmido de ADN en 10 millones de células COS se realizó mediante electroporación en 800 µl de tampón de transfección (NaCl 135 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, K₂HPO₄ 2,4 mM, KH₂PO₄ 0,6 mM, glucosa 10 mM, HEPES 10 mM pH 7,4) a 260 V y 950 µF usando el IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, CT). Las células se incubaron en 10% de suero de ternera fetal, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina, y medio DMEM 90% (GIBCO, Grand Island, NY) en 5% de CO₂ a 37°C durante tres días antes del ensayo de unión.

Expresión estable en CHO: Para establecer una línea celular estable que expresa la NK1R humana clonada, el ADNc se subclonó en el vector pRcCMV (INVITROGEN). La transfección de 20 µg del plásmido de ADN en células CHO se realizó mediante electroporación en 800 µl de tampón de transfección suplementado con 0,625 mg/ml de ADN de esperma de arenque a 300 V y 950 µF usando el IBI GENEZAPPER (JBT). Las células transfectadas se incubaron en medios CHO [10% de suero fetal bovino, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina, glutamina 2 mM, 1/500 hipoxantina-timidina (ATCC), medios IMDM al 90% (JRH BIOSCIENCES, Lenexa, KS), 0,7 mg/ml de G418 (GIBCO)] en 5% de CO₂ a 37°C hasta que las colonias eran visibles. Cada colonia se separó y se propagó. El clon celular con el número más alto de NK1R humana fue seleccionado para aplicaciones posteriores, tales como la selección de fármacos.

Protocolo de ensayo usando COS o CHO: El ensayo de unión de NK1R humana, expresada en células COS o CHO está basado en el uso de ¹²⁵I-sustancia P (¹²⁵I-SP, de DU PONT, Boston, MA) como ligando marcado radiactivamente que compete con la sustancia P no etiquetada o cualquier otro ligando por la unión a la NK1R humana. Cultivos celulares monocapa de COS o CHO fueron disociados por la solución no enzimática (SPECIALTY MEDIA, Lavallete, NJ) y se resuspendieron en un volumen apropiado de tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,5, MnCl₂ 5 mM, NaCl 150 mM, 0,04 mg/ml de bacitracina, 0,004 mg/ml de leupeptina, 0,2 mg/ml de BSA, fosforamidón 0,01 mM) de manera que 200 µl de la suspensión celular darían lugar a aproximadamente 10.000 cpm de unión ¹²⁵I-SP específica (aproximadamente 50.000 a 200.000 células). En el ensayo de unión, se añadieron 200 µl de células a un tubo que contenía 20 µl de ¹²⁵I-SP 1,5 a 2,5 nM y 20 µl de la sustancia P no marcada o cualquier otro compuesto de ensayo. Los tubos se incubaron a 4°C o a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. La radiactividad unida se separó de la radiactividad no unida mediante un filtro GF/C (BRANDEL, Gaithersburg, MD), que fue pre-humedecido con polietilenoimina al 0,1%. El filtro se lavó con 3 ml de tampón de lavado (Tris 50 mM, pH 7,5, MnCl₂ 5 mM, NaCl 150 mM) tres veces y su radiactividad se determinó mediante un contador gamma. La activación de la fosfolipasa C mediante NK1R puede medirse también en células CHO que expresan la NK1R humana determinando la acumulación de monofosfato de inositol, que es un producto de degradación de IP₃. Las células CHO se siembran en una placa de 12 pocillos a 250.000 células por pocillo. Después de incubar en los medios de CHO durante 4 días, las células se cargan con 0.025 µCi/ml de 3H-mioinositol mediante incubación durante la noche. La radiactividad extracelular se elimina lavando con solución salina tamponada con fosfato. Se añade LiCl al pocillo a una concentración final de 0,1 mM con o sin el compuesto de ensayo, y la incubación se continúa a 37°C durante 15 minutos. La sustancia P se añade al pocillo a una concentración final de 0,3 nM para activar la NK1R humana. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, el medio se retira y se añade HCl 0,1 N. Cada pocillo se somete a ultrasonidos a 4°C y se extrae con CHCl₃/metanol (1:1). La fase acuosa se aplica a una columna de intercambio iónico de Dowex AG 1X8 de 1 ml. La columna se lava con 0,1 N de ácido fórmico seguido de formiato de amonio 0,025 M - ácido fórmico 0,1 N. El monofosfato de inositol se eluye con formiato de amonio 0,2 M - ácido fórmico 0,1 N y se cuantifica mediante un contador beta.

En particular, las actividades antagonistas intrínsecas de los receptores de taquicina de los compuestos de la presente invención pueden demostrarse mediante este ensayo. Los compuestos de la invención tienen actividad en el ensayo indicado anteriormente en el intervalo de 0,05 nM a 10 µM. Se encontró que los ejemplos siguientes tenían la siguiente actividad:

Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)
1	---				
2	0,04				
3	0,06				
4	0,1				
5	0,06				
6	0,03				
7	0,08				
8	0,03	10	---		
		11	---		
9	0,03				

La actividad de los presentes compuestos puede demostrarse también mediante el ensayo divulgado por Lei, et al., British J. Pharmacol., 105, 261-262 (1992).

- 5 Según un aspecto adicional o alternativo, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como una composición que puede ser administrada a un sujeto en necesidad de una reducción de la cantidad de taquicinina o la sustancia P en su cuerpo.

10 El término "composición", tal como se usa en la presente memoria, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término en relación a composiciones farmacéuticas pretende abarcar un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de entre los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido, dividido finamente, o ambos, y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de enfermedad. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que el vehículo, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

25 Las composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden no tener revestimiento o pueden ser revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar, de esta manera, una acción sostenida durante un período más largo. Las composiciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. Pueden emplearse también emulsiones de aceite-en-agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal. Para uso tópico, pueden emplearse cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para ser administrados por inhalación. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también mediante un parche transdérmico mediante procedimientos conocidos en la técnica.

15 Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Se considera que la expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una dosis única en la que todos los ingredientes activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, de manera que el paciente o persona que administra el fármaco al paciente puede abrir un único contenedor o paquete con la dosis completa contenida en el mismo, y no tiene que mezclar entre sí los componentes a partir de dos o más recipientes o paquetes. Los ejemplos típicos de formas de dosificación unitaria son comprimidos o cápsulas para administración oral, viales de dosis única para inyección o supositorios para administración rectal. Esta lista de formas de dosificación unitarias no pretende ser limitativa, en ningún sentido, sino que pretende representar, simplemente, los ejemplos típicos en la técnica farmacéutica de formas de dosificación unitaria.

20

25 Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención pueden presentarse también como un kit, de manera que dos o más componentes, que pueden ser ingredientes activos o inactivos, vehículos, diluyentes y similares, se proporcionan con las instrucciones para la preparación de la forma de dosificación real por parte del paciente o la persona que administra el fármaco al paciente. Dichos kits pueden estar provistos de todos los materiales e ingredientes necesarios contenidos en el mismo, o pueden contener instrucciones para el uso o la fabricación de materiales o componentes que deben ser obtenidos de manera independiente por el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que el vehículo, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

35 Debería entenderse que las expresiones "administración de" o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento en una forma en la que pueda ser introducido en el cuerpo del individuo en una forma terapéuticamente útil y en una cantidad terapéuticamente eficaz, incluyendo, pero sin limitarse a: formas de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones, y similares; formas de dosificación inyectables, tales como IV, LM o IP y similares; formas de dosificación transdérmicas, incluyendo cremas, gelatinas, polvos o parches, formas de dosificación bucales; polvos de inhalación, aerosoles, suspensiones y similares; y supositorios rectales.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de los compuestos de la presente invención, en una composición adecuada y en una forma de dosificación adecuada, para tratar o prevenir los estados de enfermedad indicados.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con otra sustancia que tiene un efecto complementario sobre los inhibidores de la taquicinia y la sustancia P de la presente invención.

45 En consecuencia, en la prevención o el tratamiento de la emesis, un compuesto de la presente invención puede ser usado en conjunción con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de 5HT₃, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, palenosetrón y zatisetrón, un corticosteroide, tal como dexametasona, o agonistas de los receptores GABA_B, tales como baclofeno. De la misma manera, para la prevención o el tratamiento de la migraña, puede usarse un compuesto de la presente invención en conjunción con otros agentes anti-migraña, tales como ergotaminas o agonistas 5HT₁, especialmente sumatriptán, naratriptán, zolmatriptan o rizatriptán.

50 Se apreciará que para el tratamiento de la depresión o la ansiedad, un compuesto de la presente invención puede ser usado en conjunción con otros agentes antidepresivos o anti-ansiolíticos, tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de monoaminoxidasa (AOIs), inhibidores reversibles de monoaminoxidasa (RIMAs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas de los receptores α -adrenérgicos, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas del factor de liberación de

corticotropina (CRF) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Para el tratamiento o la prevención de trastornos de la alimentación, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivos de la alimentación, un compuesto de la presente invención puede ser usado en conjunción con otros agentes anorexígenos. Se apreciará que para el tratamiento o la prevención de dolor o nocicepción o enfermedades inflamatorias, un compuesto de la presente invención puede ser usado en conjunción con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no-esteroide o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas.

5

Para el tratamiento de la incontinencia urinaria y LUTS, un compuesto de la invención puede ser usado en combinación con un agonista (agonista β_3) de receptor β_3 adrenérgicos (β_3 AR) y/o un anti-muscatínico y, opcionalmente, un antagonista alfa-1 adrenérgico, o un inhibidor esteroide de 5-alfa-reductasa II de tipo.

10

Para los propósitos de la presente especificación, el agonista β_3 pretende incluir N-[4-[2-[[2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil]amino]etil]fenil]-4-[4-(3-ciclopentilpropilo)-5-tetrazolon-1-il]benzenosulfonamida y 2N-[4-[2-[[2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil]amino]etil]fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-2-il]benzenosulfonamida. Las cantidades diarias apropiadas de agonista β_3 incluyen 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 200 mg, 250 mg y 375 mg. Estos agonistas β_3 se exponen y pueden ser preparados tal como se describe en los documentos US 5.561.142 y US 6.011.048.

15

Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, los agentes anti-muscarínicos incluyen, pero no se limitan a, tolterodina, oxibutinina, trospio, vamicamida, solifenacina, propiverina, S-oxibutinina, temiverina, sanctura, staybla, fesoterodina, SVT40776, 202405 de GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200 y PLD179. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5.382.600, US 3.176.019, US 3.480.626, US 4.564.621, US 5.096.890, US 6.017.927, US 6.174.896, US 5.036.098, US 5.932.607, US 6.713.464, US 6.858.650 y DD 106643. Véanse también, los documentos US 6.103.747, US 6.630.162, US 6.770.295, US 6.911.217, US 5.164.190, US 5.601.839, US 5.834.010, US 6.743.441; WO2002000652 y WO200400414853. Estos incluyen también cloruro de trospio, darifenacina e imidafenacina (KRP-197). Tal como apreciarán las personas con conocimientos en la materia, estos fármacos pueden ser administrados por vía oral o por vía tópica en formas de liberación estándar o prolongada, tales como tolterodina de liberación prolongada, oxibutinina de liberación prolongada y oxibutinina transdérmica.

20

25

En el aspecto de la invención expuesto anteriormente, hay un género en el que el agente anti-muscarínico se selecciona de entre tolterodina, oxibutinina, trospio, vamicamida, solifenacina, propiverina, S-oxibutinina, temiverina, sanctura, staybla, fesoterodina, SVT40776, 202405 de GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200 y PLD179.

30

En el aspecto de la invención expuesto anteriormente, hay un género en el que el agente anti-muscarínico se selecciona de entre el grupo que consiste en cloruro de trospio, darifenacina e imidafenacina.

En el aspecto de la invención expuesto anteriormente, hay un género en el que el agente anti-muscarínico se selecciona de entre el grupo que consiste en tolterodina de liberación prolongada, oxibutinina de liberación prolongada y oxibutinina transdérmica.

35

Para los propósitos de la presente especificación, el inhibidor de 5-alfa reductasa incluye, pero no se limita a, finasterida, dutasterida, turosterida y epristerida.

El término "finasterida", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto designado como 4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida, N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-, (5α , 17β). Las dosis de finasterida aprobadas por la FDA son de 1 mg y 5 mg, una vez al día.

40

El término "dutasterida", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto designado como (5α , 17β)-N-{2,5 bis (trifluorometil) fenil}-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida. Las dosis para finasterida aprobadas por la FDA son de 1mg y 5 mg, una vez al día. La dosis para dutasterida aprobada por la FDA es de 0,5 mg, una vez al día. La dosis para dutasterida aprobada por la FDA es de 0,5 mg, una vez al día.

45

Para los propósitos de la presente especificación, el antagonista del receptor alfa-adrenérgico se selecciona de entre amsulosina, terazosina, doxazosina, alfuzosina, indoramina y prazosina.

El término "amsulosina" (por ejemplo, Flomax o clorhidrato de tamsulosina), tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto designado como (-)-(R)-5-[2-[[2-(O-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxibenzenosulfonamida y sus sales, hidratos y solvatos. La amsulosina se divulga en la patente US N° 4.703.063 y se reivindica en la Patente US N° 4.987.152 como útil en el tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior. La dosis aprobada por la FDA incluye 0,4 mg una vez al día para el clorhidrato de tamsulosina.

50

El término "terazosina", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto 1-(4-amino-6,7- dimetoxi-

2quinazolinil)-4-[(tetrahidro-2-furoil)carbonil]piperazina y sus sales, hidratos y solvatos. La terazosina se divulga en la patente US N° 4.251.532. La dosis aprobada por la FDA incluye 1, 2, 5 y 10 mg una vez al día para el clorhidrato de terazosina.

5 El término doxazosina, tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto 1-(4-amino-6,7- dimetoxi-2-quinazolinil) -4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il) carbonil]-piperazina y sus sales, hidratos y solvatos. La doxazosina se divulga en la patente US N° 4.188.390. La dosis aprobada por la FDA incluye 1, 2, 4 y 8 mg una vez al día para el mesilato de doxazosina.

10 El término "alfuzosina" (por ejemplo, Uroxatral), tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto N-[3-[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]propil]tetrahidro-2-furanocarboxamida y sus sales, hidratos y solvatos. La alfuzosina se divulga en la patente US N° 4.315.007. La dosis aprobada por la FDA incluye 10 mg una vez al día para el clorhidrato de alfuzosina.

El término "indoramina", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al compuesto N-[[1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-piperidinil]benzamina. La indoramina se divulga en la patente US N° 3.527.761.

15 El término "prazosina", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto de la fórmula 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furanilcarbonil)piperazina y sus solvatos. La prazosina se divulga en la patente US N° 3.511.836. La dosis aprobada por la FDA incluye 1, 2 y 5 mg una vez al día para el clorhidrato de prazosina.

20 Se apreciará que cuando se usa cualquier combinación descrita en la presente memoria, tanto el compuesto de la presente invención como el otro o los otros agentes activos se administrarán a un paciente, dentro de un período de tiempo razonable. Los compuestos pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, administrarse simultáneamente. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados, tales como formas convencionales de dosificación oral, que se toman simultáneamente. El término "combinación" se refiere también al caso en que los compuestos se proporcionan en formas de dosificación separadas y se administran secuencialmente. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un componente activo puede ser administrado como un comprimido y, a continuación, dentro de un período de tiempo razonable, el segundo componente activo puede ser administrado como una forma de dosificación oral, tal como un comprimido, o una forma de dosificación oral de disolución rápida. La expresión "formulación oral de disolución rápida" se refiere a una forma de suministro oral que, cuando se coloca en la lengua de un paciente, se disuelve en un período de aproximadamente 10 segundos.

30 La expresión "período de tiempo razonable" se refiere a un período de tiempo que no supera aproximadamente 1 hora. Es decir, por ejemplo, si el primer componente activo se proporciona con un comprimido, a continuación, en el plazo de una hora, el segundo componente activo debería ser administrado en el mismo tipo de forma de dosificación o en otra forma de dosificación que proporcione el suministro efectivo del medicamento.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a pacientes (animales y humanos) en necesidad de dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no sólo con el compuesto o la composición seleccionada en particular, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar, la edad y estado del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que esté siguiendo el paciente, y otros factores que las personas con conocimientos en la materia reconocerán, dependiendo finalmente la dosis apropiada del juicio del médico a cargo.

40 En el tratamiento de las afecciones asociadas con un exceso de taquicininas, un nivel de dosificación adecuado de los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, es aproximadamente de 0,001 a 50 mg/kg por día, en particular, de 0,01 a 25 mg/kg, tal como de 0,05 a 10 mg/kg por día. El intervalo de dosificación estará comprendido, en general, entre 0,5 y 1.000 mg por paciente por día, que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el intervalo de dosificación estará comprendido entre aproximadamente 0,5 mg y 500 mg por paciente por día, más preferentemente, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente por día, y aún más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente por día. Las dosis específicas de los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables para la administración incluyen 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg y 500 mg.

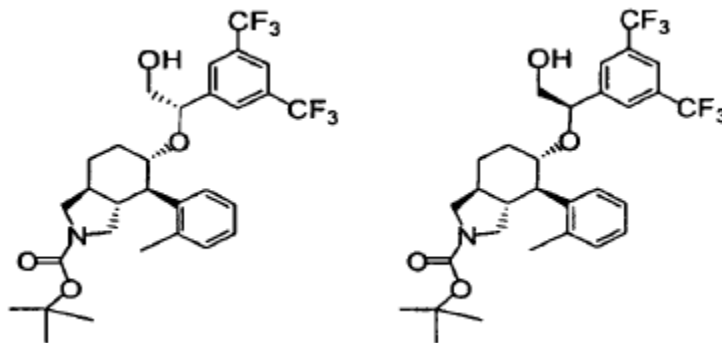
50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación que comprende aproximadamente de 0,5 mg a 1.000 mg de ingrediente activo; que comprende, más preferentemente, de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo; o de 0,5 mg a 250 mg de ingrediente activo, o de 1 mg a 100 mg de activo ingrediente. Las composiciones farmacéuticas específicas para el tratamiento o la prevención del exceso de taquicininas comprenden aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg y 500 mg de ingrediente activo.

En los ejemplos siguientes se ilustran diversos procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. En algunos casos, los materiales de partida y los productos intermedios requeridos están disponibles

comercialmente, o pueden prepararse según procedimientos de la bibliografía o tal como se ilustra en la presente memoria. Todos los espectros ^1H RMN se obtuvieron con una instrumentación a una intensidad de campo de 400 ó 500 MHz.

Ejemplo I (Referencia)

5



10

15

(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y (3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (mezcla de dos isómeros)

Etapa A: N-metoxi-N-metil-2-(2-metilfenil) acetamida

20

A una solución de ácido (2-metilfenil) acético en cloruro de metileno seco (16,7 g, 108,4 mmol) en atmósfera de nitrógeno se le añadió N,O-dimetilhidroxil amina (13,8 g, 141,5 mmol), trietilamina (20 ml, 143,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 14,2 g, 119,3 mmol) y EDC (27 g, 140,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación, se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó consecutivamente con HCl acuoso 2 N, salmuera, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó bajo vacío para obtener 21 g del compuesto crudo del título que se usó sin purificación adicional. ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 7,20 (4 H, m), 3,80 (2 H, s), 3,65 (2 H, s), 3,65 (3 H, s), 2,34 (3 H, m).

25

Etapa B: 1-(2-metilfenil)but-3-en-2-ona

30

A una solución de bromuro de vinilmagnesio (220 ml, 1,0 M, 220 mmol) en 100 ml de THF, se añadió, gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C una solución de 2-(2-metilfenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (Etapa A, 21 g, 106,6 mmol) en ~ 150 ml de éter seco. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas, a continuación, se vertió lentamente en una mezcla de hielo/HCl acuoso 2N (300 ml). La mezcla resultante se diluyó con éter, se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó bajo vacío para obtener 14,2 g del compuesto crudo del título que se usó sin purificación adicional. ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 7,15- 7,25 (4 H, m), 6,47 (1H, dd, $J_1 = 14,2$ Hz, $J_2 = 11$ Hz), 6,35 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 5,86 (1H, d, $J = 11$ Hz), 3,83 (2 H, s), 2,28 (3 H, s).

Etapa C: Trietil[1Z]-1-(2-metilbenciliden)prop-2-en-1-il]oxi y trietil [(1E)-1-(2-metilbenciliden)prop-2-en-1-il]oxi]silano

35

A una solución de 1-(2-metilfenil)but-3-en-2-ona (Etapa B, 14,2 g, 86,6 mmol, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (24,1 ml, 138,6 mmol, 1,6 equivalente) en una mezcla de disolventes de acetonitrilo, THF y tolueno (200 ml : 100 ml : 25 ml) se añadió clortrietilsilano (23,4 ml, 1,6 equiv., 138,6 mmol) a través de un embudo de separación a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con 185 ml de cloruro de amonio al 2% (4 g). La capa orgánica se separó y se lavó con 185 ml de agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró bajo vacío para obtener 20,5 g de los compuestos crudos del título, que se usaron sin purificación adicional. ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 7,68 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,15 (3 H, m), 6,32 (1H, dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz), 5,82 (1 H, s), 5,55 (1 H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

40

Etapa D: (1S,2S)-3-(2-metilfenil)-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohex-4-eno-1,2-dicarboxilato de dietilo, (1R,2R)-3-(2-metilfenil)-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohex-4-eno-1,2-dicarboxilato de dietilo, (1S,2R)-3-(2-metilfenil)-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohex-3-eno-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1R,2S)-3-(2-metilfenil)-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohex-3-eno-1,2-dicarboxilato de dietilo

45

A una solución de 1E y 1Z-[[1-(2-metilbenciliden)prop-2-en-1-il]oxi]trietilsilanos (Etapa C, 14 g, ~80% pura, 133,1 mmol, 1 equiv.) y (2E)-but-2-enedioato de dietilo (6,5 ml, 6,85 g, 39,6 mmol) en 100 ml de xilenos bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a 160°C durante 5 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo vacío para obtener un aceite que se usó sin purificación adicional.

Etapa E: (1S,2S,3R)-3-(2-metilfenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico y (1R,2R,3S)-3-(2-metilfenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

5 A una solución del intermedio anterior (Etapa D) en acetonitrilo (150 ml) se añadió ácido clorhídrico (6 N, 10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y los volátiles se eliminaron bajo vacío. El aceite bruto se disolvió en 200 ml de acetato de etilo, y la solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sal de magnesio se separó por filtración y el disolvente se evaporó bajo vacío para obtener 18,2 g de los compuestos del título, que se purificaron por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo). ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1 H, m), 7,14 (2 H, m), 4,15 (2 H, m), 3,85-3,70 (3H, m), 3,13 (1H, t, J = 12,9 Hz), 2,85 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,15 (2 H, m), 1,58-1,72 (2 H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,75 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Etapa F: (1S,2S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico y (1R,2R,3S,4R)-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

15 A una solución de hidruro de tri-tert-butoxialuminio y litio (66 ml, 1 M, 66 mmol) en 150 ml de THF se añadió una solución del intermedio de la etapa E (15,2 g, 45,1 mmol) en 75 ml de THF en atmósfera de nitrógeno a -40°C se añadió mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 2 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de 15 ml de agua y 30 ml de ácido clorhídrico 2 N. La emulsión se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, el sólido se filtró a través de celite. El filtrado se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó en vacío para obtener los compuestos crudos del título que se purificaron mediante cromatografía en columna para obtener un sólido de 13 g. ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 7,32 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,25 (1 H, m), 7,14 (2 H, m), 4,13 (2 H, m), 3,87-3,65 (2 H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,3 Hz), 2,86 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,25 (2 H, m), 1,78-1,58 (2 H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Etapa G: (1S,2S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

25 Se separaron 13 g de la mezcla racémica de (1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1R,2R,3S,4R)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa F) mediante HPLC preparativa quiral usando una columna CHIRACEL AD eluyendo con hexanos/i-PrOH (9/1) para obtener 6 g del primer isómero de elución deseado de (1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo.

Etapa H: (1S,2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroximetil)-2-(2-metilfenil)ciclohexanol

30 A una solución de (1S,2S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (Etapa G, 64,1 g, 192 mmol) en 250 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente LiBH₄ en polvo (16,7 g, 767 mmol, exceso) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 12 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de 30 ml de agua a 0°C, a continuación, 30 ml de ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo vacío para obtener 43,7 g del compuesto crudo del título que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 7,30-7,13 (4 H, m), 3,93-3,68 (3H, m), 3,53 (1H, dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 2,3 Hz), 3,27 (1H, dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 5,1 Hz), 2,85 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,39 (3 H, s), 2,19 (1 H, m), 1,86 (3 H, s ancho), 1,67 (2 H, m), 1,55 (1 H, m), 1,45 (1 H, m).

Etapa I: [(1S,2R,3R,4S)-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dii]bis(metileno) dipropano-1-sulfonato

40 A una solución de (1S,2R,3R,4S)-3,4-bis(hidroximetil)-2-(2-metilfenil)ciclohexanol (Etapa H, 43,7 g, 175 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de acetonitrilo se añadió cloruro de propanosulfonilo (44,9 ml, 402 mmol) y 2,6-lutidina (61,0 ml, 524 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se monitorizó mediante LC-MS (M⁺+23 = 485 para bis-sulfonato y M⁺+23 = 379 para monosulfonato). CL-EM mostró algo de mono-sulfonato. Se añadieron 0,5 equivalentes de cloruro de n-propanosulfonilo (9,8 ml, 88 mmol) y 0,6 equivalentes de 2,6-lutidina (12,2 ml, 104,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas. La reacción se inactivó con HCl acuoso 2 N y se diluyó con éter. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con éter. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. El agente seco se separó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener un aceite, que se usó sin purificación adicional. M⁺+23: 485,34.

Etapa J: (3aR,4R,5S,7aS)-2-bencil-4-(2-metilfenil)octahidro-1H isoindol-5-ol

50 En un tubo de presión se colocó una solución de [(1S,2R,3R,4S)-4-hidroxi-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dii]di(metileno) dipropanosulfonato crudo (Etapa I, 85 g, 184 mmol) en ~ 120 ml de etanol y bencilamina (70,2 ml, 643 mmol). El tubo de presión se selló y se calentó a 140°C en un baño de aceite durante 3 horas. El tubo se enfrió a temperatura ambiente y se abrió. LC-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se diluyó con 180 ml de metanol y 100 ml de NaOH 5 N acuoso. El etanol, algo de agua y bencilamina se eliminaron bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se diluyó con agua. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo vacío. Los extractos orgánicos

combinados se concentraron, y el residuo de aceite se purificó mediante cromatografía en columna (1:9 metanol:acetato de etilo). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ : 7,35-7,10 (9 H, m), 3,81-3,62 (3H, m), 2,94 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 2,83 (1 H, t, $J = 10,0$ Hz), 2,52 (2 H, m), 2,40 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 2,36 (3 H, s), 2,20 (1 H, m), 2,02-1,85 (3 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,36 (1 H, m). $\text{M}^+ + 1$: 322,19.

5 Etapa K: (3aR,4R,5S,7aS)-5-hidroxi-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3aR,4R,5S,7aS)-2-bencil-5-hidroxi-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol (Etapa J, 43,5 g) en 150 ml de EtOH se le añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (14,25 g, 20,3 mmol, 20% en peso). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró, y el disolvente del filtrado se evaporó bajo vacío para obtener el compuesto del título (31,0 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. $\text{M}^+ + 1$: 232,30. La hidroisoindolina (31 g, 134 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (300 ml), y la solución se agitó con bicarbonato de di (t-butilo) (43,9 g, 201 mmol) a temperatura ambiente, durante la noche. El disolvente se eliminó y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2:1 hexano:acetato de etilo) para obtener 34,0 g del compuesto deseado. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ : 7,32-7,11 (4 H, m), 3,90-3,73 (1H, m), 3,68, 3,60 (1 H, dos multipletes), 3,25, 3,15 (1 H, dos multipletes), 2,96, 2,72 (4 H, dos multipletes), 2,41, 2,37 (3H, dos singletes), 2,26 (1 H, m), 2,11-1,80 (3H, m), 1,62 (1 H, m), 1,62 (3 H, s), 1,45, 1,42 (6 H, dos singletes). $\text{M}^+ + 1$: 276,11.

15 Etapa L: 4-metilbencenosulfonil azida

Una solución de azida de sodio (3,19 g, 44,6 mmol) en 15 ml de agua se colocó en un matraz Erlenmeyer de 250 ml y se diluyó con 40 ml de etanol acuoso al 90%. A esta solución se añadió con agitación una solución caliente (45°C) de cloruro de 4-metanosulfonilo (8,5 g, 44,6 ml) en 40 ml de etanol. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mayor parte del disolvente se eliminó bajo vacío a 35°C. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua, y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó (8,0 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ : 7,86 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 2,46 (3 H, s).

20 Etapa M: 3,5-bis (trifluorometil)fenilacetato de etilo

A una solución de ácido 3,5-bis (trifluorometil)fenilacético (24,65 g, 91 mmol) en diclorometano (150 ml), se añadió etanol 200 (10,63 ml, 181 mmol), EDC (34,7 g, 181 mmol) y 4-(N,N-dimetilaminopiridina) (DMAP, 14,39 g, 118 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con HCl 2 N y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y el disolvente se eliminó bajo vacío para proporcionar 26 g (96%) del compuesto del título.

25 Etapa N: [3,5-bis(trifluorometil)fenil](diaz)acetato de etilo

30 A una solución de acetato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilacetato de etilo (Etapa M, 26,0 g, 87 mmol) y 4-metilbenceno sulfonil azida (Etapa L, 18,0 g, 91 mmol) en acetonitrilo seco (150 ml) se le añadió, gota a gota, DBU (14,3 ml, 95 mmol) a -10°C durante 15 minutos con agitación. La mezcla se agitó a -10°C durante 0,5 horas adicionales. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso, salmuera, se secó sobre Mg_2SO_4 , y el disolvente se eliminó. El residuo se cromatografió (eluyendo con 9:1 de hexano:acetato de etilo) para obtener un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ : 8,0 (2 H, s), 7,68 (1 H, s), 4,41 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

35 Etapa O: (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-etoxi-2-oxoetoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-etoxi-2-oxoetoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

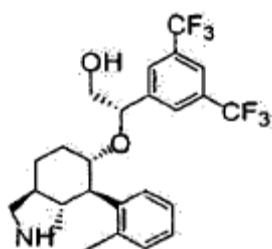
40 A una solución del alcohol intermedio de la Etapa K (34 g, 105 mmol) en benceno (150 ml) a 85°C en presencia de acetato de rodio (0,1 equiv., 2,32 g, 10,26 mmol) se añadió mediante adición lenta durante 8 horas por medio de una bomba de jeringa, una solución del diazoéster (intermedio de Etapa N, 45,7 g, 123 mmol) en benceno (80 ml). Después de la terminación de la reacción, el disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (4:1 hexano:acetato de etilo) para proporcionar una mezcla del producto de dos componentes (45 g). $\text{M}^+ + 1$: 574,20.

45 Etapa P: (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

50 A una solución de 2,2 g (3,57 mmol) de (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-(etoxicarbonil)metoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y (3aS,4S,5R,7aR)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-(etoxicarbonil)metoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (Intermedios de la Etapa O) en 50 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió LiBH_4 en polvo (0,16 g, 7,15 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 3 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó

cuidadosamente mediante la adición de 30 ml de agua a 0°C y 30 ml de KHSO₄ acuoso saturado, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo vacío. Los compuestos crudos fueron separados mediante cromatografía en columna (eluyendo con 2:1 hexano:EtOAc, a continuación, 1:1 hexano:EtOAc) para obtener los compuestos del título. El isómero más polar según TLC se asignó al isómero (1S) (1,1 g). M⁺+1-57+1: 532,36. El componente menos polar según TLC se asignó como la estructura (1R).

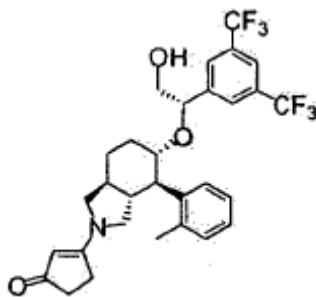
Ejemplo 2 (Referencia)



(2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[(3aR,4R,5S,7aS)-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-5-il]oxi)etanol

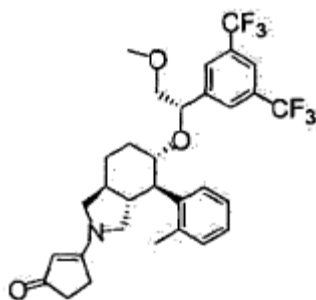
El isómero (1S) más polar, isómero del Ejemplo 1 ((3aR,4R,5S,7aS)-5-((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo, 2,0 g, 3,4 mmol) se agitó en HCl 4 N en dioxano durante 1 hora. Las materias volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con NaOH 2 N, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó para proporcionar 1,65 g del compuesto amina del título. M⁺+1: 488,22

Ejemplo 3 (Referencia)



3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

A una solución de (3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol (1,65 g, 3,38 mmol, Ejemplo 2) en 10 ml de metanol se añadió 1 ml de ácido acético. Los volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de 2-propanol. La solución se calentó con ciclopentadiona (1,33 g, 13,54 mmol) a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (9:1 acetato de etilo:metanol) para proporcionar 1,2 g del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 7,69 (1 H, s), 7,16 (2 H, s), 7,08-6,90 (4 H, m), 4,87, 4,68 (1 H, dos singletes), 4,42 (1 H, m), 3,70, 3,57-3,47 (3 H, m), 3,17 (0,65 H, m), 3,08 (0,35 H, t, J = 10,1 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,90 (0,65 H, t, J = 10,1 Hz), 2,77 (0,35 H, t, J = 10,1 Hz), 2,59-2,48 (2 H, m), 2,42-2,33 (3 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,17 (1 H, m), 2,00 (2 H, m), 1,65 (1 H, m), 1,40 (1 H, m). M⁺+1: 568,23.

Ejemplo 4 (Referencia)

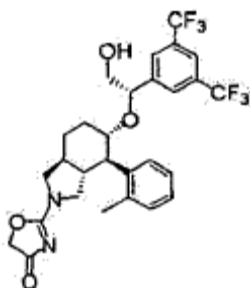
5

10

3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metoxietoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

15

El compuesto del Ejemplo 3 (0,02 g, 0,035 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaH sólido (12,8 mg, 0,07 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadieron unas pocas gotas de yodometano (exceso) a la mezcla. Después de agitar durante otros 10 minutos a 0°C, se añadió agua (1 ml) y el agua/DMF se eliminó en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material crudo se purificó mediante TLC preparativa (10% de metanol en acetato de etilo) para obtener el compuesto del título. $M^+ + 1$: 582,47.

Ejemplo 5

20

25

2-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-il]-1,3-oxazol-4(5H)-ona

EtapA A: (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-2-benzoiloxi]-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

30

A una solución del isómero (1S) del Ejemplo 1 ((3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxietoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo, 8,61 g, 14,65 mmol) en 50 ml de piridina se añadió cloruro de benzoilo (3,40 ml, 29,3 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron en vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 15% a 30% para 2.900 ml, a continuación, 30% a 50% para 1.250 ml) para proporcionar 10,38g (rendimiento 102%) del compuesto del título. $M^+ + 1$: 588,1.

35

EtapA B: Benzoato de (2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[(3aR,4R,5S,7aS)-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etilo

40

El intermedio de la etapa A (8,6 g, 12,43 mmol) se añadió a HCl 4 N en dioxano (200 ml) a 0 °C. A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron en vacío. El residuo se disolvió en 750 ml de éter, se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2 N, salmuera y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar un sólido de espuma (8,12 g crudo). $M^+ + 1$: 592,49.

EtapA C: Benzoato de (2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[(3aR,4R,5S,7aS)-2-[(cloroacetil)amino]carbonil]-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etilo

5 A una solución del intermedio de la Etapa B (7,35 g, 12,43 mmol) en 150 ml de cloruro de metileno se añadió N-(cloroacetato)isocianato a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó bajo vacío. El sólido blanquecino se usó directamente en la siguiente etapa. M⁺+1 = 711,1.

Etapa D: Benzoato de (2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[(3aR,4R,5S,7aS)-4-(2-metilfenil)-2-(4-oxo-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-il]oxil]etilo

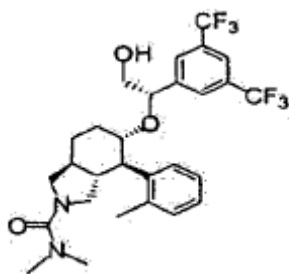
10 Una solución del intermedio de la Etapa C (84,8 g, 12,43 mmol) en THF (600 ml) y DBU (3,75 ml, 24,86 mmol) se calentó a 50°C durante 2,5 horas. Las materias volátiles se eliminaron y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna [(6% de metanol/EtOAc)/EtOAc 0 a 66% para 2.900 ml, a continuación, 66% a 80% para 1.200 ml] para proporcionar el compuesto del título. M⁺+1: 613,60

Etapa E: 2-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-etoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-il]-1,3-oxazol-4(5H)-ona

15 A una solución de benzoato de la Etapa D (4,0 g, 5,93 mmol) en 200 ml de metanol se añadieron 6,0 ml de hidróxido de sodio 2 M. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora, y se diluyó con 1.200 ml de éter. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 M (400 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un sólido blanco. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (0-5% a continuación 5-7% a continuación 7% de metanol en acetato de etilo. M⁺+1: 571,2.

Ejemplo 6 (Referencia)

20



25

(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-etoxi]-N,N-dimetil-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxamida

Etapa A: (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-(acetohidroxi-etoxi)]-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-2-t-butilcarboxilato de tert-butilo

30 A una solución del isómero ((1S) del Ejemplo 1 ((3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-etoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo, 1,3 g, 2,2 mmol) en cloruro de metileno (45 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,26 ml, 3,32 mmol), TEA (0,93 ml, 6,64 mmol) y una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetil)piridina (DMAP, 0,02 g) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. TLC mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con KHSO₄ acuoso, salmuera, NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. El material crudo se purificó mediante TLC preparativa (1,1 g), M⁺+1 - 57 + 1: 574,00.

35

Etapa B: (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-(acetohidroxi-etoxi)]-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol

40 El compuesto anterior (Etapa A, 1,1 g, mmol) en 15 ml de HCl 4 N en dioxano se agitó durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron bajo vacío en baño de agua a 40°C. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó para proporcionar 0,85 g. El compuesto se mantuvo en el congelador. M⁺+1: 532,02.

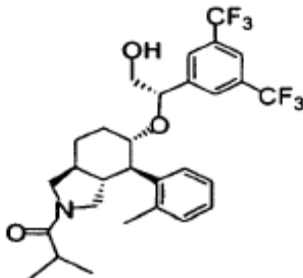
Etapa C: (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-etoxil]-N,N-dimetil-4-(2-metilfenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxamida

45 A una solución del compuesto anterior (Etapa B, 0,13 g, 0,25 mmol) en cloruro de metileno se añadieron 25 ml de N,N-dimetil cloroformida (0,03 ml, 0,33 mmol), trietilamina (0,055 ml, 0,040 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se calentó con 10 ml de NaOH 2 N en 40 ml de metanol a 50°C durante 1 hora. El metanol se eliminó en vacío. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron

(MgSO₄) y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (95:5 EtOAc:metanol), 0,07 mg. M⁺+1: 559,04.

Ejemplo 7 (Referencia)

5



10

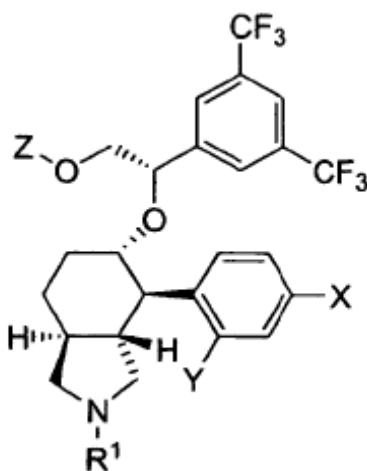
(2S)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-[[[(3aR,4R,5S,7aS)-2-isobutiril-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etanol

15

A una solución del compuesto del Ejemplo 2 en CH₂Cl₂ se añadió cloruro isobutírico, trietilamina y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se calentó con 10 ml de NaOH 2 N en 40 ml de metanol a 50°C durante 1 hora. El metanol se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (80:20 de EtOAc:hexano), 0,07 mg. M⁺+1: 558,16.

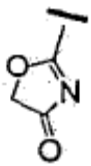
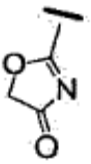
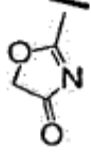
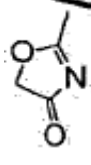
Usando los procedimientos esencialmente comparables a los descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de los siguientes Ejemplos.

20



25

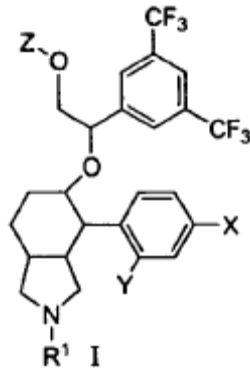
30

N° Ej.	R ¹	X	Y	Z	lón de partida (MH ⁺) m/z
8		F	H	H	575,4
					
9		F	CH ₃	H	589,6
10		H	CH ₃	CH ₃ CO	613,3
11		H	CH ₃	C ₆ H ₅ CO	675,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5



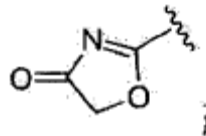
10

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus enantiómeros y diastereómeros individuales, en la que:

R¹ es

15



X está seleccionado de entre:

20

- (1) hidrógeno, y
- (2) flúor;

Y está seleccionado de entre:

- (1) hidrógeno, y
- (2) metilo;

25

Z está seleccionado de entre:

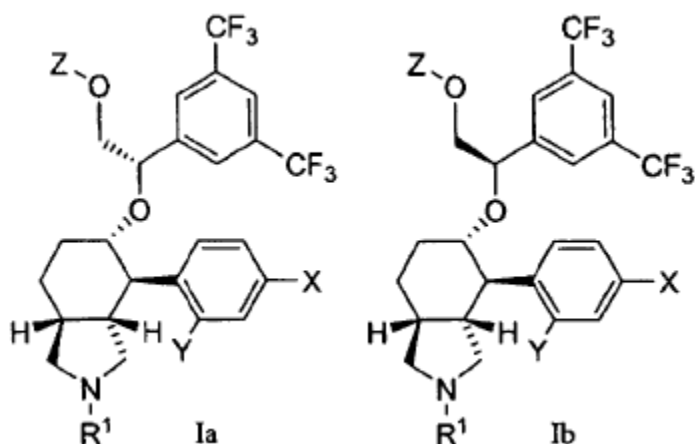
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) -(CO)-alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CO)-arilo,
- (5) -(CO)O-alquilo C₁₋₆,
- (6) -(CO)-NH₂,
- (7) -(CO)-NH alquilo C₁₋₆, y
- (8) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆),

30

en la que la parte alquilo de las elecciones (4), (7) y (8) de R¹ está opcionalmente sustituida con halo, hidroxilo o fenilo.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula Ia o Ib:

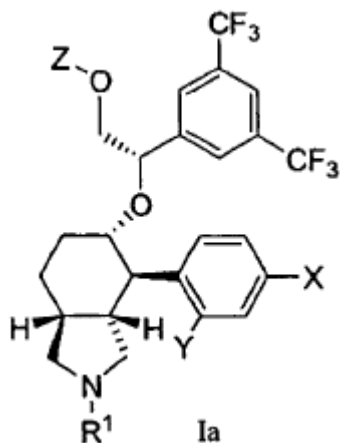
5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

3. Compuesto según la reivindicación 2 de Fórmula Ia:

15

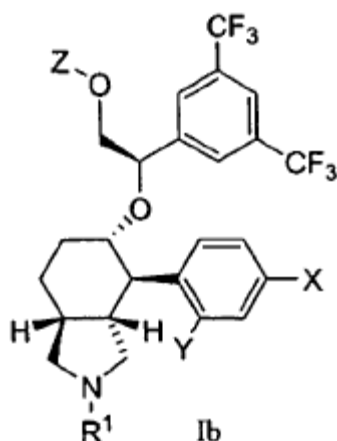


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

4. Compuesto según la reivindicación 2 de Fórmula Ib:

25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

5. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en el que Z está seleccionado de entre el grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

35

(2) alquilo C₁₋₃, que no está sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,

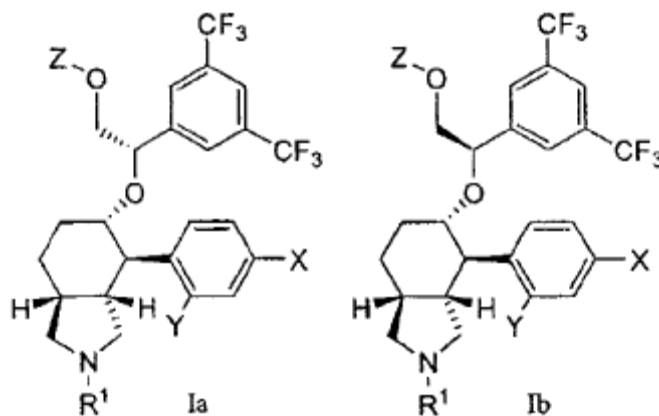
(3) -(CO)-fenilo, y

(4) -(CO)O-metilo.

6. Compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula Ia o Ib:

5

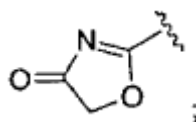
10



o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo y sus enantiómeros y diastereómeros individuales en las que

R¹ es

15



X está seleccionado de entre:

(1) hidrógeno, y

20

(2) flúor;

Y está seleccionado de entre:

(1) hidrógeno, y

(2) metilo;

Z está seleccionado de entre el grupo:

25

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,

(3) -(CO)-alquilo C₁₋₆,

(4) -(CO)-arilo

(5) -(CO)O-alquilo C₁₋₆,

30

(6) -(CO)-NH₂,

(6) -(CO)-NH alquilo C₁₋₆, y

(7) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆).

7. Compuesto según la reivindicación 16, en el que Z está seleccionado de entre

(1) hidrógeno,

35

(2) alquilo C₁₋₃, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,

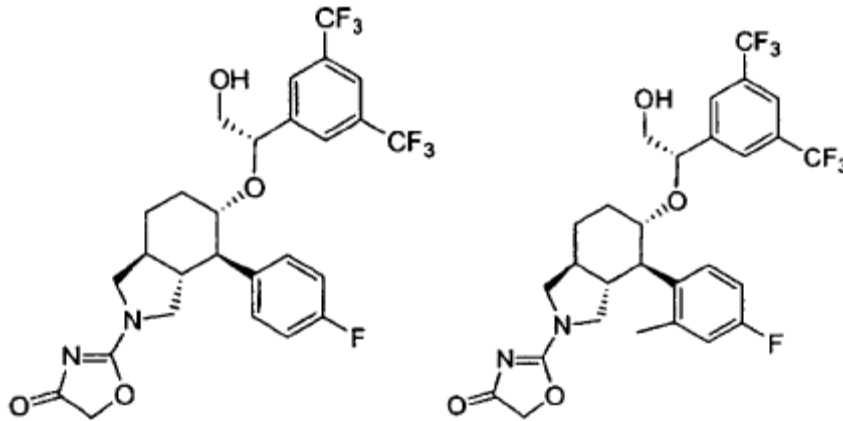
(3) -(CO)-fenilo, y

(4) -(CO)O-metilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Z está seleccionado de entre hidrógeno y metilo.

5 9. Compuesto que está seleccionado de entre:

10



15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

20 12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que la terapia es el tratamiento del dolor o inflamación, migraña, emesis, neuralgia postherpética, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria o LUTS.

13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección según se ha definido en la reivindicación 12.