

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 905**

51 Int. Cl.:

C07D 235/02 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2005 E 05823957 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1828143**

54 Título: **2-(Fenil o heterociclo)-1H-fenantro[9,10-d]imidazoles como inhibidores de la MPGES-1**

30 Prioridad:

17.12.2004 US 637180 P

23.11.2005 US 739338 P

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

03.07.2013

73 Titular/es:

MERCK CANADA INC. (100.0%)

16711 Trans-Canada Highway

Kirkland, QC H9H 3L1, CA

72 Inventor/es:

CHAU, ANH;

COTE, BERNARD;

DUCHARME, YVES;

FRENETTE, RICHARD;

FRIESEN, RICHARD;

GAGNON, MARC;

GIROUX, ANDRE;

MARTINS, EVELYN;

YU, HONGPING y

WU, TOM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 410 905 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

2-(Fenil o heterociclo)-1H-fenantro[9,10-d]imidazoles como inhibidores de la mPGES-1

Antecedentes de la invención

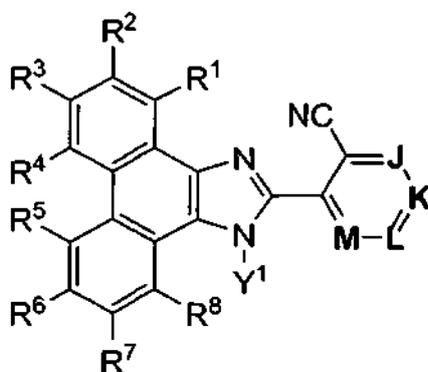
5 La modulación del metabolismo de las prostaglandinas está en el centro de las terapias antiinflamatorias actuales. Los AINE y los inhibidores de la COX-2 bloquean la actividad de las ciclooxigenasas y su capacidad de convertir el ácido araquidónico (AA) en la prostaglandina (PG) H₂. La PGH₂ se puede metabolizar a continuación por la prostaglandina sintasa terminal en las correspondientes PG biológicamente activas, concretamente PGI₂, tromboxano (Tx) A₂, PGD₂, PGF₂α y PGE₂. Una combinación de estrategias farmacológicas, genéticas y de anticuerpos neutralizantes demuestra la importancia de la PGE₂ en la inflamación. En muchos aspectos, la alteración de la señalización dependiente de PGE₂ en modelos animales de inflamación puede ser tan eficaz como el tratamiento con AINE o inhibidores de la COX-2. La conversión de PGH₂ en PGE₂ mediante las prostaglandina E sintasas (PGES) puede, por consiguiente, representar una etapa fundamental en la propagación de los estímulos inflamatorios.

15 La prostaglandina E sintasa 1 microsomal (mPGES-1) es una PGES inducible tras la exposición a estímulos proinflamatorios. La mPGES-1 se induce en la periferia y en el SNC cuando se produce inflamación y representa, por consiguiente, una diana novedosa para los trastornos inflamatorios agudos y crónicos. La justificación para el desarrollo de inhibidores específicos de la mPGES-1 se basa en la hipótesis de que la utilidad terapéutica de los AINE y los inhibidores de la COX-2 se debería en gran parte a la inhibición de la PGE₂ proinflamatoria, mientras que el perfil de efectos secundarios se debería en gran medida a la inhibición de otras prostaglandinas.

20 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores selectivos de la enzima prostaglandina E sintasa 1 microsomal y, por lo tanto, serían útiles para el tratamiento del dolor y la inflamación en una variedad de enfermedades o afecciones, tales como artrosis, artritis reumatoide y dolor agudo o crónico. Además, inhibiendo selectivamente la PGE₂ proinflamatoria, se cree que los compuestos de la invención tendrían un menor potencial de efectos secundarios asociados a la inhibición de otras prostaglandinas por los antiinflamatorios no esteroideos convencionales, tales como toxicidad gastrointestinal y renal.

Resumen de la invención

La invención abarca compuestos novedosos de Fórmula I

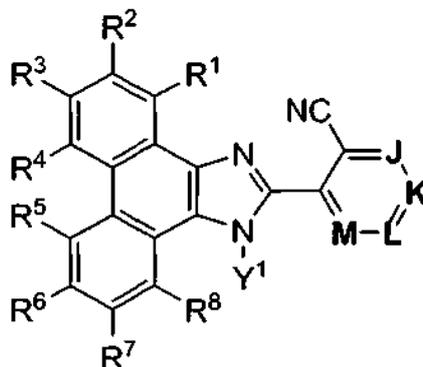


I

30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son inhibidores de la enzima prostaglandina E sintasa 1 microsomal (mPGES-1) y, por consiguiente, son útiles para tratar el dolor y/o la inflamación en diversas enfermedades o afecciones, tales como artrosis, artritis reumatoide y dolor agudo o crónico. También abarca procedimientos de tratamiento de las enfermedades o afecciones mediadas por la enzima mPGES-1 y las composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

35 La invención abarca un género de compuestos representados por la Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en la que:

Y^1 es H o está seleccionado del grupo que consiste en: (1) alquilo C_{1-6} ; (2) PO_4 -alquilo C_{1-4} -; (3) alquilo C_{1-4} -C(O)-O- CH_2 -, en donde la parte alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituida con R^{33} -O-C(O)- y (4) alquilo C_{1-4} -O-C(O)-;

- 5 R^{33} está seleccionado del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-4} , (3) cicloalquilo C_{3-6} ; (4) fenilo; (5) bencilo y (6) piridilo; pudiendo estar cada uno de dicho alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo y piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: OH, F, Cl, Br y I;

J está seleccionado del grupo que consiste en -C(X^2)- y -N-,

- 10 **K** está seleccionado del grupo que consiste en -C(X^3)- y -N-,

L está seleccionado del grupo que consiste en -C(X^4)- y -N-, y

M está seleccionado del grupo que consiste en -C(X^5)- y -N-,

con la condición de que al menos uno de **J**, **K**, **L** o **M** sea distinto a -N-;

- 15 X^2 , X^3 , X^4 y X^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) -CN; (3) F; (4) Cl; (5) Br; (6) I; (7) -OH; (8) -N₃; (9) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , en losl que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} puede estar sustituido con un átomo de flúor y dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil; (10) alcoxi C_{1-4} ; (11) NR^9R^{10} -C(O)-alquilo C_{1-4} -O-; (12) alquilo C_{1-4} -S(O)_k-; (13) NO₂; (14) cicloalquilo C_{3-6} , (15) cicloalcoxi C_{3-6} ; (16) fenilo, (17) carboxi y (18) alquilo C_{1-4} -O-C(O)-;

- 20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) F; (3) Cl; (4) Br; (5) I; (6) -CN; (7) alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} , en losl que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} puede estar sustituido con un átomo de flúor y en losl que dicho alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, metoxi, R^{11} -O-C(O)-, ciclopropilo, piridilo y fenilo; (8) cicloalquilo C_{3-6} ; (9) R^{12} -O-; (10) R^{13} -S(O)_k-; (11) R^{14} -S(O)_k-N(R^{15})-; (12) R^{16} -C(O)-; (13) R^{17} -N(R^{18})-; (14) R^{19} -N(R^{20})-C(O)-; (15) R^{21} -N(R^{22})-S(O)_k-; (16) R^{23} -C(O)-N(R^{24})-; (17) **Z**-C≡C;

- 25 (18) -(CH₃)C=N-OH o -(CH₃)C=N-OCH₃ y (19) fenilo, naftilo, piridilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo o furilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en: F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} , fenilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, R^{25} -O-C(O)- y R^{26} -N(R^{27})-, estando dicho alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halo e hidroxil;

30 cada **Z** está independientemente seleccionado del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-6} , en el que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un átomo de flúor y en donde

- 35 alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de: hidroxil, metoxil, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirrolilo, R^{28} -N(R^{29})- y R^{30} -O-C(O)-; (3) -(CH₃)C=N-OH o -(CH₃)C=N-OCH₃; (4) R^{31} -C(O)-; (5) fenilo; (6) piridilo o el N-óxido del mismo; (7) cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con hidroxil; (8) tetrahidropiraniilo, opcionalmente sustituido con hidroxil y (9) un heterociclo aromático de cinco elementos que contiene de 1 a 3 átomos independientemente seleccionados de O, N o S y opcionalmente

sustituido con metilo;

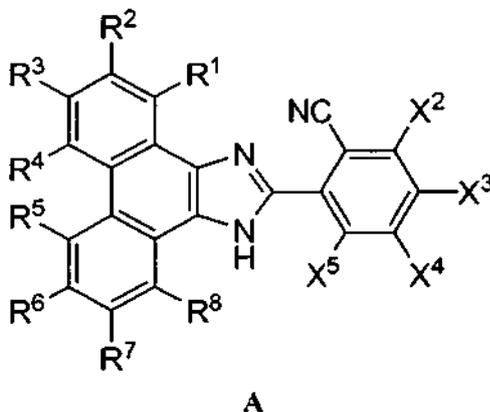
cada R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{24} y R^{32} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: (1) H y (2) alquilo C_{1-4} ;

5 cada R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{23} , R^{25} , R^{30} y R^{31} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-4} , (3) cicloalquilo C_{3-6} ; (4) fenilo, (5) bencilo y (6) piridilo; pudiendo estar cada dicho alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo y piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: OH, F, Cl, Br y I;

10 cada R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-6} ; (3) alcoxi C_{1-6} ; (4) OH y (5) bencilo o 1-feniletilo y R^{17} y R^{18} , R^{19} y R^{20} , R^{21} y R^{22} , R^{26} y R^{27} y R^{28} y R^{29} pueden unirse entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5 o 6 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o dos átomos independientemente seleccionados de -O-, $-S(O)_k$ - y $-N(R^{32})$ -;

y cada k es independientemente 0, 1 ó 2.

Dentro de este género, la invención abarca un subgénero de compuestos representados por la Fórmula A



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Dentro de este subgénero, la invención abarca una clase de compuestos de Fórmula A en la que:

X^2 , X^3 , X^4 y X^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) -CN; (3) F; (4) Cl; (5) Br y (6) I.

20 Dentro de este subgénero, la invención también abarca una clase de compuestos de Fórmula A en la que X^2 , X^3 y X^4 son H y X^5 es diferente de H. Dentro de esta clase, la invención abarca una subclase de compuestos de Fórmula A en la que X^5 es -CN.

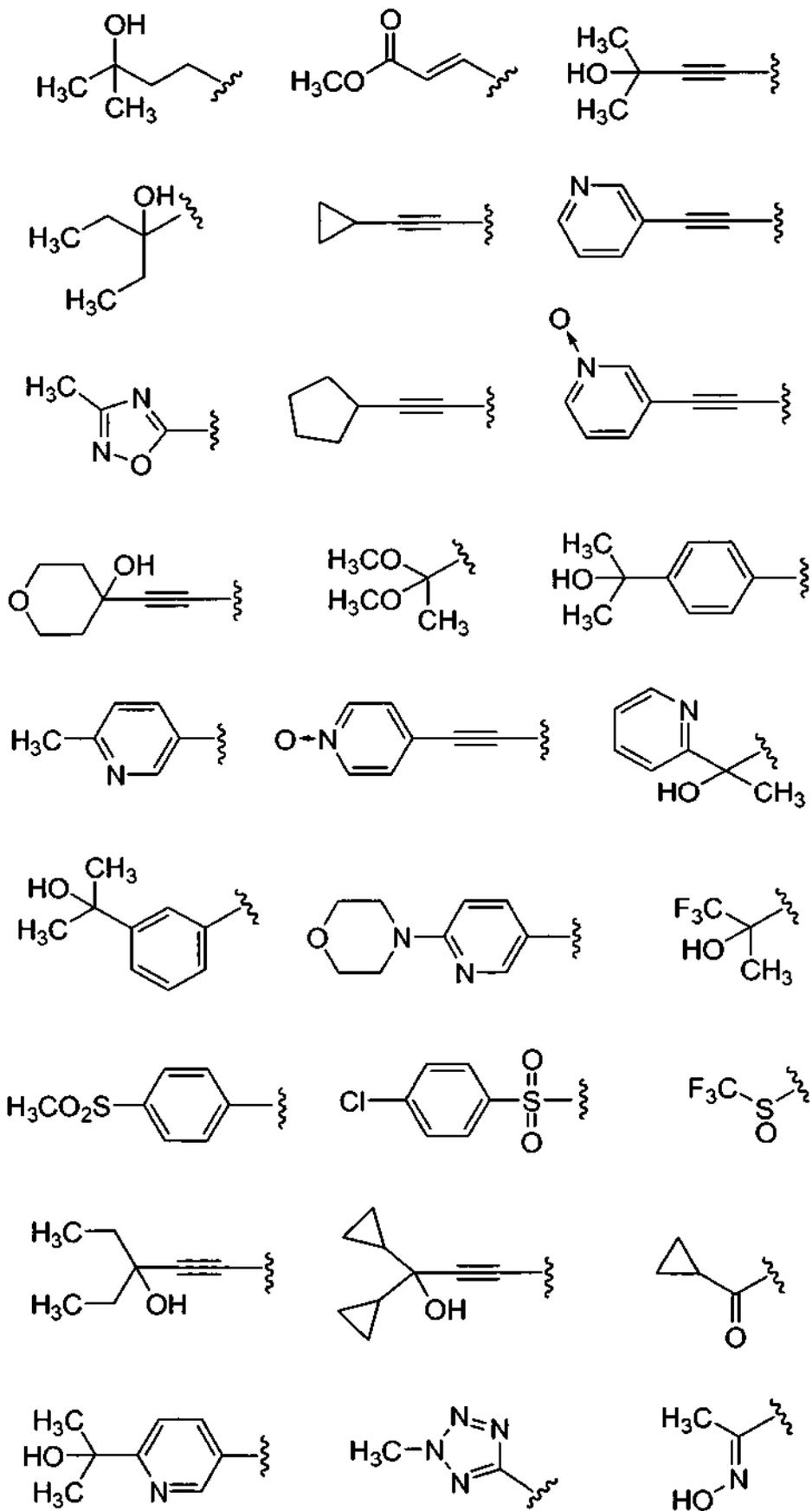
Dentro de este subgénero, la invención también abarca una clase de compuestos de Fórmula A en la que al menos uno de R^1 o R^8 es diferente de H.

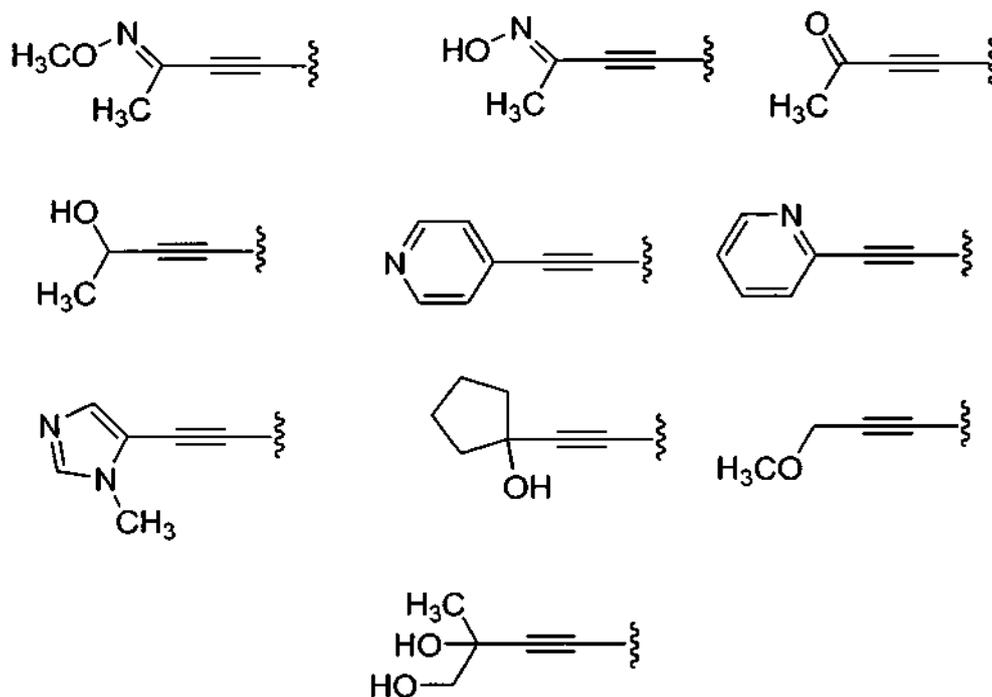
25 Dentro de este subgénero, la invención también abarca una clase de compuestos de Fórmula A en la que al menos uno de R^2 o R^7 es diferente de H.

Dentro de este subgénero, la invención también abarca una clase de compuestos de Fórmula A en la que al menos uno de R^4 o R^5 es diferente de H.

30 Dentro de este subgénero, la invención también abarca una clase de compuestos de Fórmula A en la que: al menos uno de R^3 o R^6 es diferente de H y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 y R^8 son H. Dentro de esta clase, la invención abarca una subclase de compuestos de Fórmula A en la que R^3 y R^6 son diferentes a H. Dentro de esta subclase, la invención abarca compuestos de Fórmula A en la que: uno de R^3 o R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en: F, Cl, Br y I y el otro de R^3 o R^6 es $Z-C\equiv C$. También dentro de esta clase, la invención abarca una subclase de compuestos de Fórmula A en la que: R^3 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que

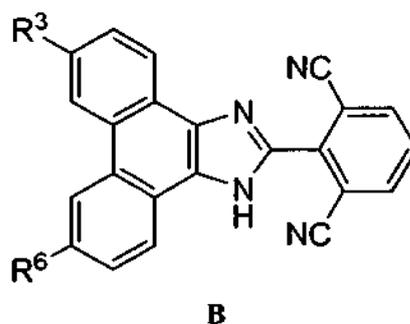
35 consiste en: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, $-CO_2i$ -Pr, $-CO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, 3-piridilo, acetilo,





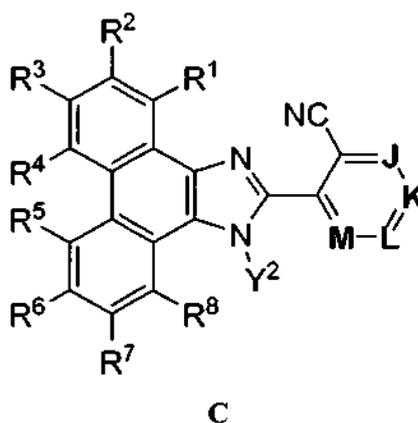
con la condición de que al menos uno de R^3 o R^6 sea diferente de H.

Dentro del género previamente descrito, la invención abarca un subgénero de compuestos de Fórmula **B**:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Dentro de este subgénero, la invención abarca una clase de compuestos de Fórmula **B** en la que: uno de R^3 o R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br y I; y el otro de R^3 o R^6 es $Z-C\equiv C$.

Dentro del género previamente descrito, la invención abarca un subgénero de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la Fórmula **C**



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

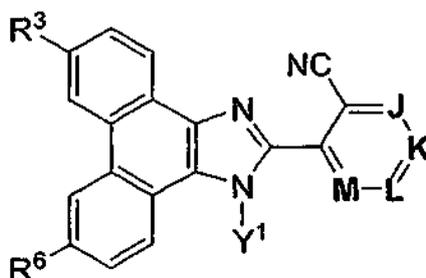
Y² está seleccionado del grupo que consiste en: (1) alquilo C₁₋₆; (2) PO₄-alquilo C₁₋₄; (3) alquilo C₁₋₄-C(O)-O-CH₂, en los que la parte alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituida con R³³-O-C(O)- y (4) alquilo C₁₋₄-O-C(O)- y

- 5 R³³ está seleccionado del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C₁₋₄, (3) cicloalquilo C₃₋₆; (4) fenilo; (5) bencilo y (6) piridilo; en el que cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo y piridilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: OH, F, Cl, Br y I.

Los usos de la invención incluyen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

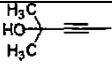
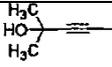
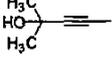
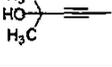
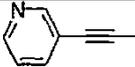
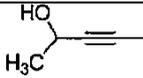
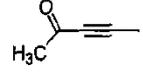
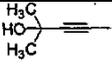
- 10 La invención también abarca un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la prostaglandina E sintasa 1 microsomal en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar la enfermedad o trastorno mediado por la prostaglandina E sintasa 1 microsomal, en particular: dolor agudo o crónico, artrosis, artritis reumatoide, bursitis, espondilitis anquilosante y dismenorrea primaria.

- 15 Los siguientes compuestos ilustran la invención. Estos compuestos se sintetizaron siguiendo los esquemas y ejemplos descritos a continuación.

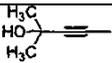
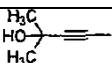
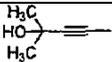
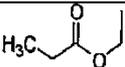
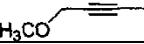
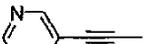
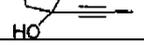
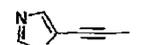
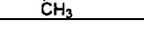
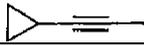
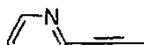
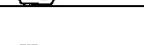
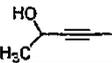


Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
1	Cl	Br	CH	CH	CH	CF	H
2	H	H	CH	CH	CH	CH	H
3	CN		CH	CH	CH	CF	H
4	Cl		CH	CH	CH	CF	H
5	Cl	H	CH	CH	CH	CF	H
6	CN	H	CH	CH	CH	CF	H
7	CN		CH	CH	CH	CF	H
8	Cl		CH	CH	CH	CF	H
9	Br	Br	CH	CH	CH	CF	H
10	H	H	CH	CH	CH	CCl	H
11	H	H	CH	CH	CH	CCN	H
12		Br	CH	CH	CH	CF	H

(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
13			CH	CH	CH	CF	H
14		Cl	CH	CH	CH	CF	H
15		I	CH	CH	CH	CF	H
16	H	H	CH	CH	CH	CBr	H
17	H	H	CH	CH	CH	CF	H
18	H	H	CH	N	CH	CCl	H
19	3-piridilo	3-piridilo	CH	CH	CH	CF	H
20	Cl		CH	CH	CH	CF	H
21	Cl		CH	CH	CH	CF	H
22		Br	CH	CH	CH	CF	H
23	Cl	H	CH	N	CH	CCN	H
24	H	H	CH	N	CH	CCN	H
25	Cl	H	CH	CH	CH	CCN	H
26	H	H	CH	N	CH	CH	H
27		Br	CH	CH	CH	CF	H
28		Br	CH	CH	CH	CF	H
29			CH	CH	CH	CF	H
30			CH	CH	CH	CF	H
31	H	H	N	CH	CH	N	H
32	H	H	N	CH	CH	CH	H
33	Br		CH	CH	CH	CF	H
34	I	I	CH	CH	CH	CF	H
35	Br		CH	CH	CH	CF	H
36	Br	Cl	CH	CH	CH	CCN	H

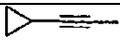
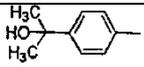
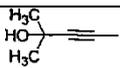
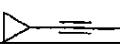
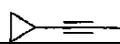
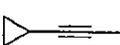
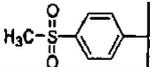
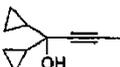
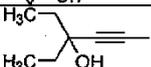
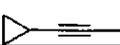
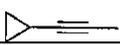
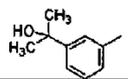
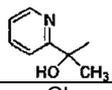
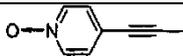
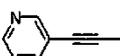
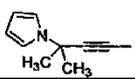
(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁵ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
37	Cl		CH	CH	CH	CBr	H
38	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
39	I	I	CH	CH	CH	CCN	H
40		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
41	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
42		I	CH	CH	CH	CCN	H
43			CH	CH	CH	CCN	H
44	H	H	CH	CH	CH	CCN	CO ₂ Et
45	H	H	CH	CH	CH	CCN	
46		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
47		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
48		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
49		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
50		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
51		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
51	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
52		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
53		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
54		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
55		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

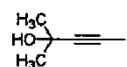
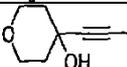
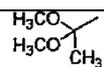
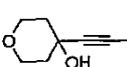
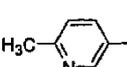
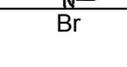
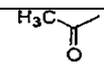
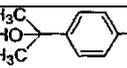
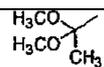
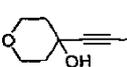
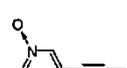
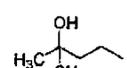
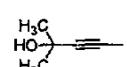
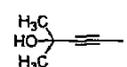
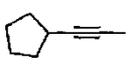
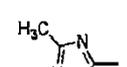
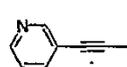
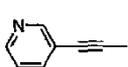
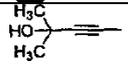
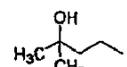
(continuación)

Ej	R ² /R ⁵	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
56		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
57		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
58		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
59	H	H	CH	CH	CH	CCN	
60	H	H	CH	CH	CH	CCN	H ₂ PO ₄ CH ₂
61		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
62	Cl	SO ₂ CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
63	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
64	Br	H	CH	CH	CH	CCN	H
65	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
66	I	H	CH	CH	CH	CCN	H
67	CN	H	CH	CH	CH	CCN	H
68	ciclopropilo	Cl	CH	CH	CH	CCN	H
69			CH	CH	CH	CCN	H
70	Cl	F	CH	CH	CH	CCN	H
71	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
72	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
73	vinilo	H	CH	CH	CH	CCN	H
74	etilo	H	CH	CH	CH	CCN	H
75	ciclopropilo	H	CH	CH	CH	CCN	H
76	Cl		CH	CH	CH	CBr	H
77	Cl		CH	CH	CH	CCN	H

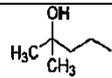
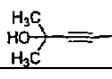
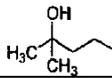
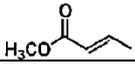
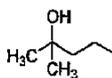
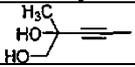
(continuación)

Ej	R ³ /R ⁵	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
78	Cl	SO ₂ CF ₃	CH	CH	CH	CCN	H
79		H	CH	CH	CH	CCN	H
80	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
81		Br	CH	CH	CH	CCN	H
82	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
83			CH	CH	CH	CCN	H
84			CH	CH	CH	CCN	H
85		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
86		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
87	Br		CH	CH	CH	CCN	H
88			CH	CH	CH	CCN	H
89		CN	CH	CH	CH	CCN	H
90		CO ₂ CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
91		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
92	Cl	CN	CH	CH	CH	CCN	H
93	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
94	Br		CH	CH	CH	CCN	H
95		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
96			CH	CH	CH	CCN	H
97		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

(continuación)

Ej	R ² /R ⁶	R ⁵ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
98		Br	CH	CH	CH	CCl	H
99		Br	CH	CH	CH	CCl	H
100	Cl	CO ₂ i-Pr	CH	CH	CH	CCN	H
101	Cl		CH	CH	CH	CF	H
102		Br	CH	CH	CH	CCN	H
103		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
104			CH	CH	CH	CCN	H
105		Cl	CH	CH	CH	CCl	H
106	Br		CH	CH	CH	CCN	H
107		Cl	CH	CH	CH	CCl	H
108		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
109		Br	CH	CH	CH	CCN	H
110		Cl	CH	CH	CH	CCl	H
111			CH	CH	CH	CCN	H
112		Br	CH	CH	CH	CCN	H
113			CH	CH	CH	CCN	H
114	Et		CH	CH	CH	CCN	H
115			CH	CH	CH	CCN	H

(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
116	Br		CH	CH	CH	CCN	H
117		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
118	Br	CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
119		CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
120		CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
121		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
122		H	CH	CH	CH	CCN	H
123		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

La invención incluye, según corresponda, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados. Para los fines de esta memoria descriptiva, el encabezamiento "R³/R⁶" significa que el sustituyente indicado en esa columna está sustituido en la posición representada por R³ o R⁶. En la columna adyacente, el encabezamiento "R⁶/R³" significa que el sustituyente indicado está sustituido en la posición R³ o R⁶ no sustituida en la columna anterior. Por ejemplo, el Ejemplo 6 representa R³=CN y R⁶=H o R³=H y R⁶=CN, representando ambos tautómeros.

El término "halógeno" o "halo" incluye F, Cl, Br y I.

El término "alquilo" significa estructuras lineales o ramificadas y combinaciones de las mismas, que tienen el número indicado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye metilo, etilo, propilo, 2-propilo, s-butilo y t-butilo, butilo, pentilo, hexilo y 1,1-dimetiletilo.

El término "alqueno" significa estructuras lineales o ramificadas y combinaciones de las mismas, del número indicado de átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en donde el hidrógeno puede estar sustituido por un doble enlace carbono-carbono adicional. Alqueno C₂₋₆, por ejemplo, incluye etenilo, propenilo, 1-metilenilo, butenilo y similares.

El término "alquino" significa estructuras lineales o ramificadas y combinaciones de las mismas, del número indicado de átomos de carbono, que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquino C₃₋₆, por ejemplo, incluye propenilo, 1-metilenilo, butenilo y similares.

El término "alcoxi" significa grupos alcoxi de una configuración lineal, ramificada o cíclica que tiene el número indicado de átomos de carbono. Alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

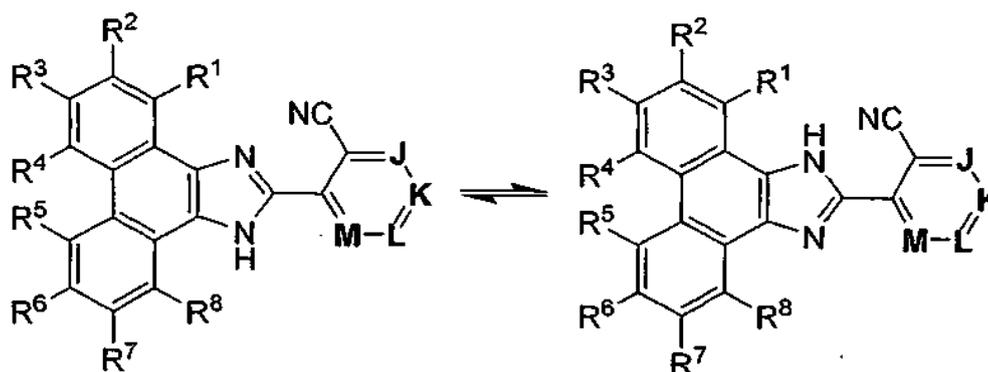
El término "cicloalquilo" significa estructuras monocíclicas, bicíclicas o tricíclicas, opcionalmente combinadas con estructuras lineales o ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclododecilmétilo, 2-etil-1-biciclo[4.4.0]decilo, ciclobutilmétilo, ciclopropilmétilo y similares.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. La presente invención incluye todos estos posibles estereoisómeros como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereoisómeros. La Fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los pares diastereoisómeros de los enantiómeros se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente apropiado y el par de enantiómeros así obtenidos se pueden separar en estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de una base o ácido ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereoisómero de un compuesto de la Fórmula general I se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos y, salvo que se especifique otra cosa, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir con diferentes puntos de unión del hidrógeno, denominados tautómeros. El compuesto de Fórmula I existe en las siguientes formas tautómeras:



Los tautómeros individuales, así como la mezcla de los mismos están abarcados dentro de la Fórmula I.

La presente invención incluye dentro de su ámbito, profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención, los cuales son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" debe abarcar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero el cual se convierte en el compuesto especificado *in vivo* tras la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas al introducir los compuestos de esta invención en el medio biológico. Ejemplos de profármacos de la invención son los compuestos de Fórmula C.

La expresión "tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la prostaglandina E sintasa 1 microsomal" significa tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que sea ventajosamente tratado o prevenido mediante la inhibición de la enzima prostaglandina E sintasa 1 microsomal (mPGES-1). El término incluye el alivio del dolor, fiebre e inflamación en varios trastornos, incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados a la gripe u otras infecciones virales, resfriado común, dolor de espalda y dolor de cuello, dismenorrea, cefalea, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades articulares degenerativas (artrosis), gota y espondilitis anquilosante, síndromes de dolor agudo, subagudo y musculoesquelético crónico, tales como bursitis, quemaduras, lesiones y dolor posterior a procedimientos quirúrgicos y dentales, así como tratamiento de anticipación del dolor quirúrgico. Además, el término incluye la inhibición celular de transformaciones neoplásicas y las metástasis de tumores y, por consiguiente, el tratamiento del cáncer. El término también incluye el tratamiento de la endometriosis y la enfermedad de Parkinson, así como el tratamiento de los trastornos proliferativos mediados por la mPGES-1, tales como los que pueden suceder en la retinopatía diabética y la angiogénesis tumorales. El término "tratamiento" abarca no sólo el tratamiento de un paciente para aliviar al paciente de los signos y síntomas de la enfermedad o trastorno, sino también el tratamiento profiláctico de un paciente asintomático para prevenir la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

La expresión "cantidades que son eficaces para tratar" se pretende que signifique esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. El término también abarca la cantidad de un fármaco que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se pretende evitar en un tejido, un sistema, animal o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. A continuación se describen los niveles de dosis adecuados del compuesto de Fórmula I usado en la presente invención como se describe a continuación. El compuesto se puede administrar en un régimen de una vez o dos veces al día.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como un principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros componentes terapéuticos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales preparadas a partir de bases que dan lugar a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, 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 que dan lugar a sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, adípico, aspártico, 1,5-naftalenodisulfónico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, 1,2-etanodisulfónico, etanosulfónico, etilendiaminotetraacético, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múico, 2-naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, piválico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, undecanoico, 10-undecenoico y similares.

En virtud de la actividad inhibitoria de la mPGES-1 de los compuestos de la presente invención, los compuestos de Fórmula I son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de diversos trastornos incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones virales, resfriado común, dolor de espalda y cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, torceduras y esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis), gota y espondilitis anquilosante, síndromes musculoesqueléticos dolorosos agudos, subagudos y crónicos, tales como bursitis, quemaduras, lesiones, y dolor después de procedimientos quirúrgicos y dentales, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. Además, tal compuesto puede inhibir las transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento tumoral metastásico y, por lo tanto, puede ser utilizado en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la endometriosis y la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de Fórmula I también inhiben la contracción del músculo liso inducida por prostanoideos mediante la prevención de la síntesis de prostanoideos contráctiles y, por lo tanto, pueden ser de uso en el tratamiento de la dismenorrea, el parto prematuro y el asma.

En virtud de su inhibición selectiva de la enzima mPGES-1, los compuestos de Fórmula I serán útiles como una alternativa a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales, particularmente cuando tales fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden estar contraindicados, tales como en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis o antecedentes recurrentes de lesiones gastrointestinales, hemorragia GI, trastornos de la coagulación incluyendo anemia, tal como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas hemorrágicos (incluidas los relacionados con la función plaquetaria reducida o alterada), enfermedad renal (por ejemplo, alteración de la función renal), los anteriores a la cirugía o en pacientes que toman anticoagulantes y aquellos susceptibles al asma inducida por AINE.

Del mismo modo, los compuestos de Fórmula I serán útiles como un sustituto parcial o completo para los AINE convencionales en preparaciones en las que se coadministran actualmente con otros agentes o componentes. Por lo tanto, en otros aspectos, la invención abarca composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las enfermedades mediadas mPGES-1, tales como se define anteriormente, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica del compuesto de Fórmula I como se define anteriormente y uno o más componentes, tales como otro agente para aliviar el dolor incluyendo paracetamol o fenacetina, los analgésicos opioides, tales como la codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfina, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; un potenciador incluyendo cafeína, un antagonista de H2, aluminio o hidróxido de magnesio; simeticona, un descongestionante incluyendo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina, un antitussivo incluyendo codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano; un diurético; un sedante o un antihistamínico no sedante y un inhibidor de la bomba de protones, tales como omeprazol. Para el tratamiento o la prevención de la migraña, la invención también abarca la co-administración con un agonista de 5-HT, tales como rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán y naratriptán. Además la invención abarca un procedimiento de tratamiento de las enfermedades mediadas por mPGES-1 que comprenden: la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad eficaz terapéuticamente no tóxica del compuesto de Fórmula I, opcionalmente coadministrado con uno o más de dichos componentes que se han enumerado inmediatamente antes.

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las enfermedades mediadas por mPGES-1 como se ha definido puede incluir opcionalmente uno o más componentes que se enumeran más arriba.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos para disolver, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del 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 principio activo en mezcla 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 goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Se puede usar, por ejemplo, un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante la técnica descrita en la patente US-4.256.108; US-4.166.452 y US-4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio 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 los principios activos se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

25 Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como sorbitol de polioxietileno monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, polietileno monooleato de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las formulaciones líquidas incluyen el uso de sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes y la tecnología NanoCrystal[®]. También se pueden utilizar complejos de inclusión de ciclodextrina.

40 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un anti-oxidante, tal como ácido ascórbico

45 Polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno monooleato de sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa

inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono-o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

Los compuestos de Fórmula I también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la Fórmula I. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá colutorios y gárgaras).

En las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden utilizar potenciadores de la absorción, tales como Tween 80, Tween 20, Vitamina E TPGS (d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato) y Gelucire®.

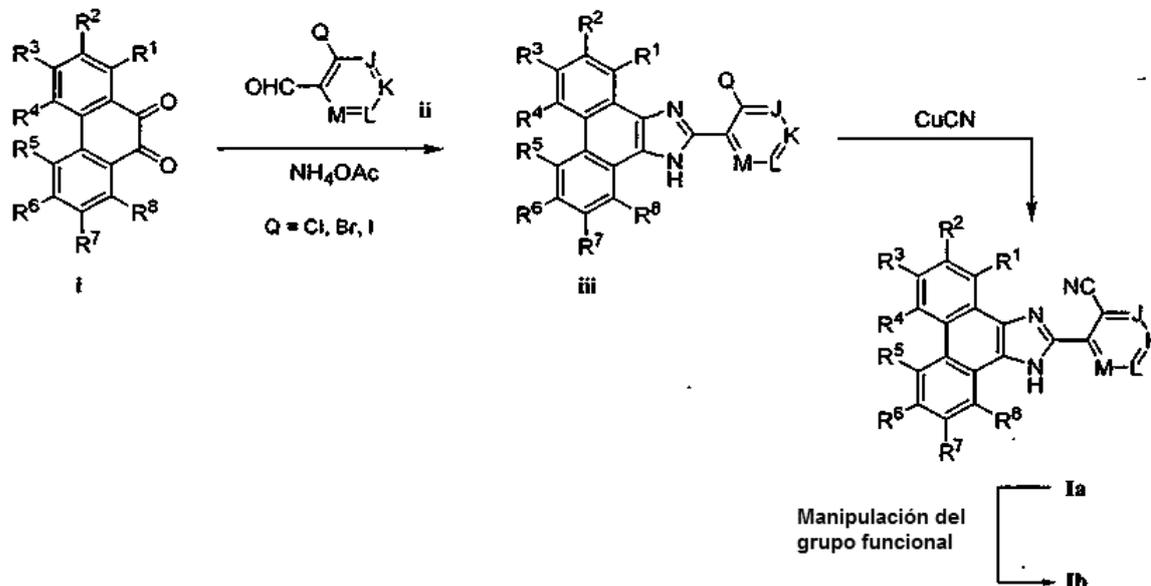
Los niveles de administración del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente o alternativamente desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación puede ser tratada eficazmente mediante la administración de desde aproximadamente 0,01 hasta 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o alternativamente desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 3,5 g por paciente por día, preferentemente desde 2,5 mg hasta 1 g por paciente por día.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral de ser humanos puede contener desde 0,5 mg hasta 5 g de principio activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo que puede variar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un principio activo, generalmente, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg. También se pueden emplear cantidades de dosis de 4 mg, 8 mg, 18 mg, 20 mg, 36 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg y 640 mg. La siguiente tabla ilustra formulaciones que se pueden emplear para la presente invención

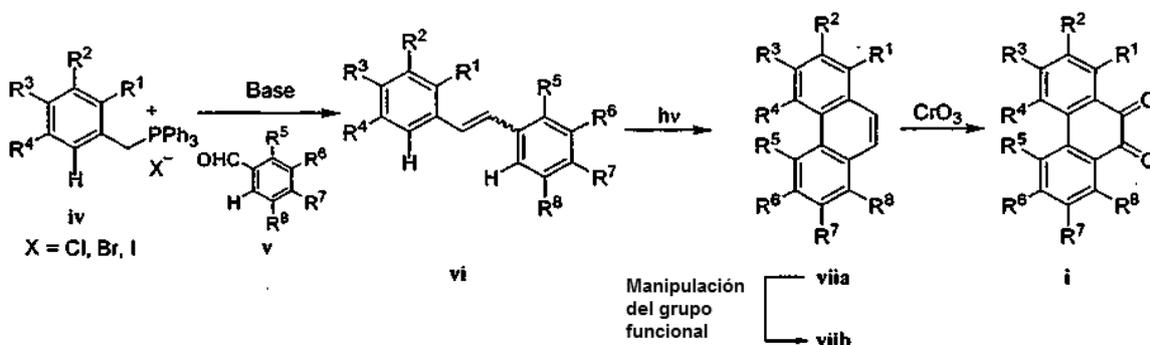
Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular a tratar.

Procedimientos de síntesis

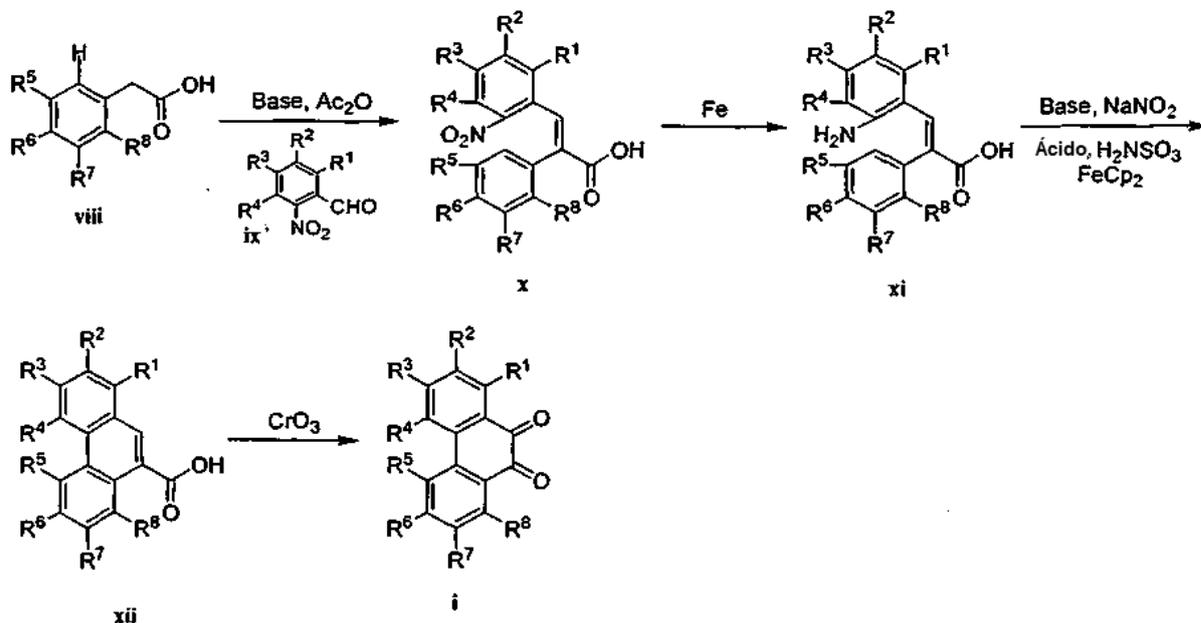
Los compuestos de Fórmula I de la presente invención se pueden preparar de acuerdo a las rutas sintéticas descritas en los siguientes Esquemas 1 y 4 y siguiendo los procedimientos descritos en la presente memoria. El imidazol de Fórmula I se puede preparar en una secuencia de varios pasos a partir de la fenantrenoquinona requerida i. El fenantreno imidazol iii se obtiene mediante el tratamiento de la fenantrenoquinona i y un aldehído ii apropiadamente sustituido con un reactivo, tal como NH_4OAc o NH_4HCO_3 en un disolvente, tal como ácido acético. El tratamiento del imidazol iii con CuCN en un disolvente, tal como DMF o DMSO produce el mono o bis-nitrilo ($\text{M} = \text{CCN}$) Ia. La interconversión posterior de grupos funcionales se puede hacer en cualquiera de las posiciones R^1 a R^8 . Por ejemplo, si uno o más de los sustituyentes R^1 a R^8 son igual a Cl, Br o I y si M es diferente de CBr o Cl, Ia podría ser convertido en Ib colocando Ia en presencia de un alquilino monosustituido, un estanano, un ácido borónico, un borano o un borato en condiciones que promuevan la reacción de acoplamiento, tales como calentamiento en presencia de un catalizador, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y CuI , en presencia de una base, tal como carbonato de sodio o diisopropilamina y en un disolvente adecuado, tal como THF, DMF o DME. Este último paso ejemplificado, o cualquier otra transformación del grupo funcional apropiada, pueden repetirse iterativamente en R^1 a R^8 .

Esquema 1

La fenantrenoquinona **i** se puede preparar de acuerdo con las secuencias señaladas en el Esquema 2 y 3. La desprotonación de la sal de fosonio **iv** (Esquema 2) en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o metóxido de sodio, en un disolvente tal como DMF seguido de la adición del aldehído **v** produce el estilbena **vi** como una mezcla de los isómeros E y Z. La ciclación intramolecular de esta mezcla cuando se expone a la luz UV en presencia de un agente oxidante, tal como yodo y un depurador de ácido, tal como óxido de propileno, en un disolvente adecuado, tal como ciclohexano produce el fenantreno **vii**. Este fenantreno **vii** se puede oxidar directamente con un agente oxidante, tal como CrO_3 , en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, para proporcionar la fenantrenoquinona **i**, u opcionalmente, el fenantreno **vii** podría seguir procesándose para obtener el fenantreno **vii** mediante la interconversión apropiada de cualquiera del grupo funcional R^1 a R^8 , tal como la transmetalación con un reactivo organometálico, tal como butil litio, en un disolvente adecuado, tal como THF, seguido por la adición de un electrófilo, tal como yodo o dióxido de carbono. Alternativamente (Esquema 3), el ácido fenilacético **viii** puede condensarse con el aldehído **ix** en presencia de una base, tal como carbonato de potasio y en presencia de anhídrido acético para proporcionar el nitroestilbena **x**. Este nitro arilo **x** se reduce a continuación con un agente reductor apropiado, tal como hierro o sulfato de hierro, en presencia de hidróxido de amonio en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, para producir la amina **xi**. La diazotización de esta amina **xi** con nitrato de sodio en presencia de hidróxido acuoso, tal como hidróxido de sodio, seguido de acidificación con un ácido, tal como ácido sulfúrico y ácido sulfámico y la ciclación en presencia de un catalizador, tal como cobre o un ferroceno, genera el ácido fenantreno carboxílico **xii**. Este fenantreno puede ser oxidado y simultáneamente descarboxilado utilizando un agente oxidante apropiado, tal como trióxido de cromo en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, para proporcionar la fenantrenoquinona **i**.

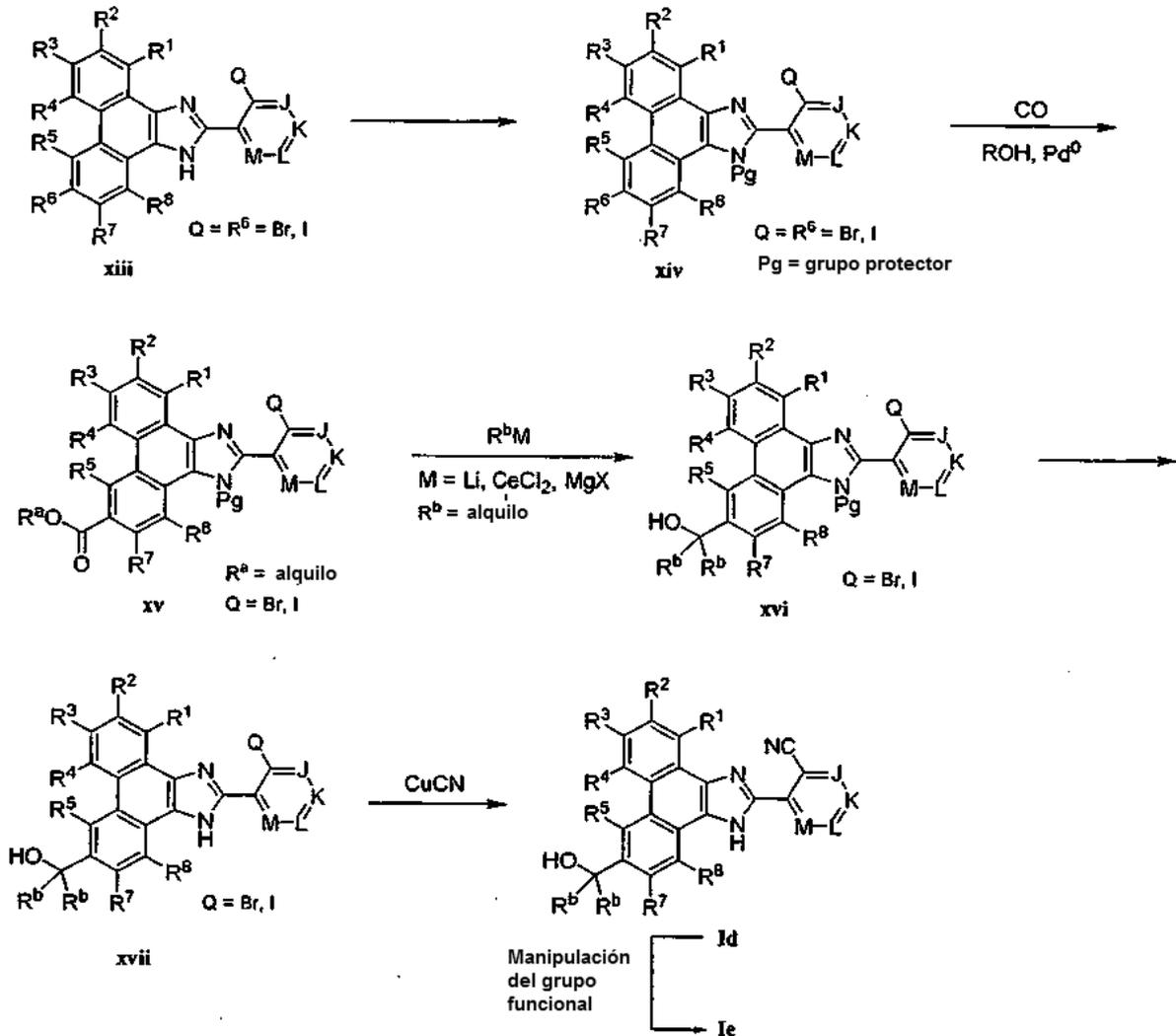
Esquema 2

Esquema 3



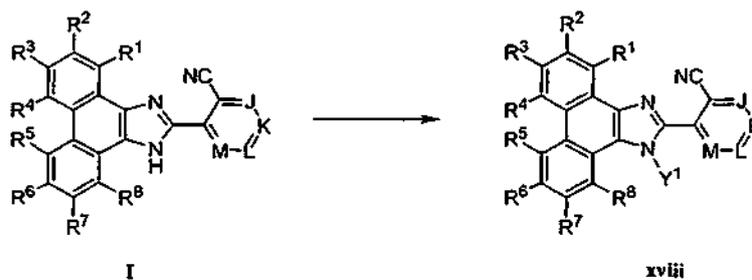
Como se muestra en el Esquema 4, la protección del halofenantreno **xiii** con un grupo protector adecuado, tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o cloruro de metileno, proporciona el fenantreno imidazol protegido **xiv**. Este fenantreno imidazol **xiv** a continuación, se carbonila con monóxido de carbono en presencia de un catalizador, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y en presencia de una base, tal como trietilamina, en una mezcla de un disolvente alcohólico, tal como metanol y DMF, o cualquier otro disolvente orgánico adecuado. El tratamiento del éster **xv** con un reactivo nucleófilo, tal como un reactivo de organolitio, organocerio o de Grignard en un disolvente orgánico, tal como éter, THF o cloruro de metileno (reactivo de Grignard), proporciona el alcohol terciario **xvi**. La eliminación del grupo protector de imidazol, por ejemplo, mediante el tratamiento de **xvi** con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o en presencia de una fuente de fluoruro, tal como TBAF, en un disolvente orgánico tal como THF, da el imidazol sin protección **xvii**. El tratamiento de este fenantreno imidazol **xvii** con CuCN en un disolvente, tal como DMF o DMSO, produce el mono o bis-nitrilo ($\text{M} = \text{CCN}$) **Id**. La posterior interconversión del grupo funcional se puede hacer en cualquiera de las posiciones R^1 a R^8 . Por ejemplo, si uno o más de los sustituyentes R^1 a R^8 es igual a Cl , Br o I y si M es diferente de CBr o Cl , **Id** podría convertirse en **Ie** colocando **Id** en presencia de un alquínilo monosustituído, un estanano, un ácido borónico, un borano o un borato en condiciones que promueven la reacción de acoplamiento, tales como calentamiento en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y CuI y en presencia de una base, tal como carbonato de sodio o diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como THE, DMF o DME. Este último paso ejemplificado, o cualquier otra transformación del grupo funcional apropiada, pueden repetirse iterativamente en R^1 a R^8 .

Esquema 4



5 La amina secundaria de imidazol puede sustituirse como se describe en el Esquema 5 por tratamiento de un fenantreno imidazol apropiadamente funcionalizado I con un reactivo, tal como un agente acilante o un agente alquilante, tal como yoduro de metilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico en un disolvente adecuado tal como DMF.

Esquema 5

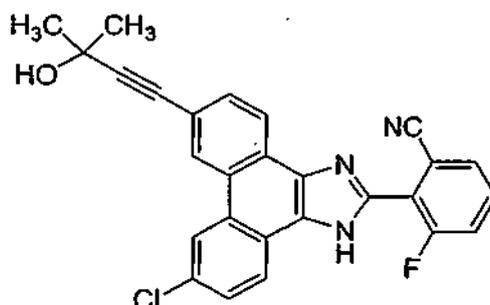


Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplo 14

2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbutil-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]-3-fluorobenzonitrilo



5

Etapas 1: 6,9-dibromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

A una solución de 30 g (82 mmol) de 3,6-dibromofenantreno-9,10-diona (Bhatt, Tetrahedron, 1963, 20, 803) en 1,0 l de ácido acético se añadieron 25,9 g (328 mmoles) de NH₄HCO₃ seguido por 26 g (164 mmol) de 2-fluoro-6-clorobenzaldehído. La solución se agitó durante la noche a 130°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 2,5 l de agua. La mezcla se filtró, se lavó con agua seguido de hexano y éter dietílico. El sólido resultante se sometió a reflujo en 1,0 l de tolueno con un aparato Dean-Stark y se eliminaron aproximadamente 100 ml de agua durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, cristalizó un sólido de color beige en la solución. Este sólido se filtró, se lavó con tolueno y se bombeó a presión reducida para dar 32 g (80%) de 6,9-dibromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol.

10

15 Etapas 2: 2-(6-bromo-9-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)-3-fluorobenzonitrilo

A una solución de DMF (10 ml) de 3,0 g de 6,9-dibromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol de la Etapa 1, se añadió 587 mg de CuCN y la solución se agitó durante la noche a 130°C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido por la adición de hidróxido de amonio acuoso y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de 30% a 50% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 500 mg de 2-(6-bromo-9-cloro-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol-2-il)-3-fluorobenzonitrilo

20

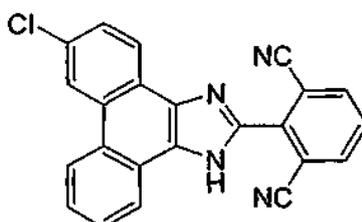
Etapas 3: 2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbutil-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]-3-fluorobenzonitrilo

A una solución de DMF (2 ml) de 2-(6-bromo-9-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (320 mg) de la Etapa 2 se añadieron 5 ml de trietilamina, 0,1 ml de 2-metil-3-butin-2-ol, 20 mg de CuI y 82 mg de Pd (PPh₃)₄. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de 30% a 50% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 85 mg de 2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbutil-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]-3-fluorobenzonitrilo. RMN de ¹H (Acetona-*d*₆): δ 8,89 (s, 2H), 8,71 (sa, 1H), 8,51 (sa, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,88-8,72 (m, 4H), 4,55 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

30

Ejemplo 25

2-(6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)isofaltonitrilo



35

Etapa 1: 1-(3-fenantril)etanona oxima

En 200 ml de etanol absoluto se combinó una mezcla de 50 g (0,23 moles) de 1-(3-fenantrilo) etanona y 40 g de clorhidrato de hidroxilamina. La solución se calentó a reflujo seguido de la adición de 70 ml de piridina. Después de 3 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución se sometió a evaporación. Se añadió una mezcla de hielo/agua al residuo y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar, después de recristalización en éter dietílico, 32 g de 1-(3-fenantrilo)etanona oxima

Etapa 2: 3-fenantrilamina

A 385 g de ácido polifosfórico a 100°C, se añadió 32 g (0,14 moles) de 1-(3-fenantrilo)etanona oxima de la Etapa 1 durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de agua/hielo. Se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. Este sólido blanco se colocó a continuación en 500 ml de metanol y 40 ml de HCl concentrado. La reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se añadió una mezcla de acetato de etilo/agua al residuo y la solución resultante se alcalinizó con KOH 10 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 25 g de 3-fenantrilamina como un sólido de color beige.

Etapa 3: 3-clorofenantreno

Se secó CuCl₂ (21 g) a alto vacío a 115°C durante 90 minutos y a continuación se enfrió a 65°C seguido de la adición de 250 ml de acetonitrilo seco y 26 g de nitrito de *t*-butilo. La 3-fenantrilamina (25 g) de la Etapa 2 se añadió durante 30 minutos como una solución en 100 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó durante 45 minutos a 65°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido por la adición de 1 l de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando hexano como eluyente para proporcionar un sólido blanco que se recristalizó en hexano para producir 14,4 g de 3-clorofenantreno como un sólido blanco.

Etapa 4: 3-clorofenantreno-9,10-diona

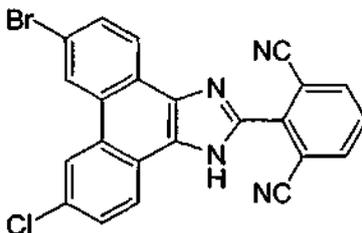
A una solución de 12,5 g (58,7 mmol) de 3-clorofenantreno de la Etapa 3 en 350 ml de ácido acético se añadieron 23,5 g (0,23 moles) de CrO₃. La reacción se agitó durante 2 horas a 100°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 2 l de agua. La suspensión se agitó 1 h, se filtró y se lavó con agua. El residuo se secó a alto vacío para dar 12,5 g (88%) de 3-clorofenantreno-9,10-diona

Etapa 5: 6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

Este imidazol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, Etapa 1, pero sustituyendo el 3-clorofenantreno-9,10-diona por 3,6-dibromofenantreno-9,10-diona y sustituyendo 2,6-dibromobenzaldehído por 2-fluoro-6-clorobenzaldehído para dar 27 g de 6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol en forma de un sólido de color blanco

Etapa 6: 2-(6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-*il*)isofталonitrilo

A una solución de DMF (300 ml) de 32 g (65,7 mmoles) de 6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol de la Etapa 5 se añadió 14,7 g de CuCN. La reacción se agitó durante la noche a 80°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de 1,5 l de agua, 1,5 l de acetato de etilo y 200 ml de hidróxido de amonio concentrado y se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de amonio al 10%, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se lavó en tolueno (2 x 200 ml) y acetato de etilo (1 l). El sólido obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en 5 porciones utilizando un gradiente de 60% a 80% a 100% de acetato de etilo/hexano para dar 19,9 g de 2-(6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-*il*)isofталonitrilo como un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 14,32 (s, 1H), 9,0-8,9 (m, 2H), 8,55-8,45 (m, 4H), 7,99 (t, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,72 (t, 1H).

Ejemplo 362-(6-bromo-9-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)isofталонitrilo

Etapa 1: 1-bromo-4-[2-(4-clorofenil)vinil]benceno

- 5 A una solución de bromuro de (4-bromobencilo)trifenilfosfonio (396 g, 0,77 mol) en 2,5 l de DMF a 0°C, se añadió 37 g (0,92 moles) de NaH (60% en aceite) en cuatro porciones. La solución se agitó durante 1 hora a 0°C seguido de la adición de 109 g (0,77 moles) de 4-clorobenzaldehído en dos porciones. Esta mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se inactivó mediante el vertido de la reacción en una mezcla de 5°C de 10 l de agua y 2,5 l de Et₂O. La capa acuosa se extrajo con Et₂O, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 1,5 l de ciclohexano y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice (lavado con ciclohexano). Se aislaron 16 g de un isómero cristalizado de la solución como un sólido blanco y después de la evaporación de los compuestos volátiles, se aislaron 166 g del otro isómero 1-bromo-4-[2-(4-clorofenil)vinil]benceno.

Etapa 2: 3-bromo-6-clorofenantreno

- 15 Un recipiente de 2 l equipado con una camisa refrigerada por agua interior de pyrex, se cargó con 5,16 g (17 mmol) de 1-bromo-4-[2-(4-clorofenil)vinil] benceno de la Etapa 1, 2 l de ciclohexano, 25 ml de THF, 25 ml de óxido de propileno y 6,7 g (26 mmol) de yodo. La solución en agitación se desgasificó por burbujeo de nitrógeno y se expuso a luz UV durante 24 horas mediante la inserción de una lámpara de mercurio de presión media de 450 W en el interior. La reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se lavó en una cantidad mínima de acetato de etilo para dar aproximadamente 5 g de 3-bromo-6-clorofenantreno como un sólido.

Etapa 3: 3-Bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona

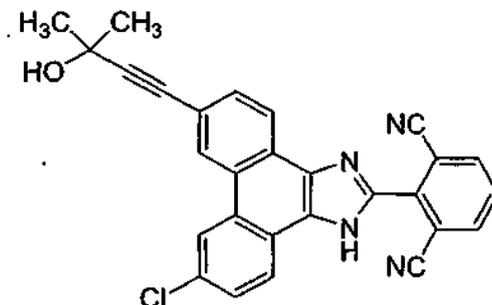
- 25 A una solución de 3-bromo-6-clorofenantreno de la Etapa 2 (1,71 g, 5,86 mmol) en 35 ml de ácido acético se añadió 2,3 g (23,5 mmol) de CrO₃. La mezcla se agitó 2 horas a 100°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 300 ml de agua y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con agua y Et₂O y se bombeó a presión reducida para proporcionar 1,67 g de 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona en forma de un sólido.

Etapa 4: 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

- 30 A una solución de 15,5 g de 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona del Paso 3 en 400 ml de ácido acético, se añadieron 74,2 g de acetato de amonio y 19,1 g de 2,6-dibromobenzaldehído. La mezcla se agitó durante la noche a 120°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en 4 l de agua y se filtró. El sólido resultante se sometió a reflujo 2 horas en tolueno con un aparato Dean Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, el sólido se lavó con tolueno y el sólido de color beige resultante se secó a alto vacío para producir 26 g de 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol.

- 35 Etapa 5: 2-(9-bromo-6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)isofталонitrilo

- 40 A una solución de 26 g de 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol de la Etapa 4 en 200 ml de DMF seca, se añadió 14,2 g de CuCN. La reacción se agitó durante la noche a 85°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se diluyó en acetato de etilo, se lavó con hidróxido de amonio al 10%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 26 g de 2-(9-bromo-6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)isofталонitrilo como un sólido. RMN de ¹H (Acetona-d₆): 9,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,71 (sa, 1H), 8,49 (sa, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,07 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 402-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofalonnitriloEtapa 1: Ácido (2*E*)-2-(4-bromofenil)-3-(4-cloro-2-nitrofenil)acrílico

- 5 Un matraz de 2 l equipado con un agitador mecánico se cargó con 183 g de 2-nitro-4-clorobenzaldehído, 212 g de ácido 4-bromofenilacético y 233 ml de anhídrido acético. A esta solución se añadió 82 g de carbonato de potasio y la reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla oscura resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió 1,6 l de agua seguido por 800 ml de HCl al 10%. Se decantó la solución y se recogió en agua/acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y los
- 10 compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró en EtOH y las aguas madres se trituraron 4 más veces con EtOH para proporcionar 219 g del ácido (2*E*)-2-(4-bromofenil)-3-(4-cloro-2-nitrofenil)acrílico deseado.

Etapa 2: Ácido (2*E*)-3-(2-amino-4-clorofenil)-2-(4-bromofenil)acrílico

- 15 A una solución a 50°C de 135 g de ácido (2*E*)-2-(4-bromofenil)-3-(4-cloro-2-nitrofenil)acrílico de la Etapa 1 en 1,2 l de ácido acético y 80 ml de agua, se añadieron por partes 98 g de una porción de hierro (polvo) manteniendo la temperatura por debajo de 50°C. La mezcla se agitó 2 horas a 50°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se filtró a través de un tapón de celite. Se añadió agua (1 l), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó 2 veces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y los compuestos volátiles se
- 20 eliminaron a presión reducida. El ácido acético residual se eliminó mediante la adición de 1 l de H₂O a la mezcla en bruto, la solución se filtró y se lavó con un 1 l adicional de H₂O y finalmente el sólido se secó a alto vacío para proporcionar 130 g de ácido (2*E*)-3-(2-amino-4-clorofenil)-2-(4-bromofenil)acrílico.

Etapa 3: 3-Bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona

- 25 Esta quinona se puede obtener siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, Paso 1 a 3 o usando el siguiente procedimiento: a una solución a 0°C de 118 ml de ácido sulfúrico concentrado en 1,0 l de agua se añadió gota a gota una solución preparada de la siguiente manera: 65 g de ácido (2*E*)-3-(2-amino-4-clorofenil)-2-(4-bromofenil)acrílico de la Etapa 2 en 1 l de agua, seguido por la adición de 11 g de NaOH, agitación durante 10 minutos a 0°C, adición de NaNO₂ (15 g) y agitación de la solución resultante a 0°C durante 20 minutos. Después de
- 30 30 minutos, se añadió ácido sulfámico (12,5 g) a esta mezcla y después de que cesó la evolución de gas, se añadieron 1,3 l de acetona y la solución se agitó a 0°C durante 10 minutos. A continuación, esta mezcla se añadió a una solución de ferroceno (6,9 g) en 480 ml de acetona dando como resultado la formación de un precipitado verde. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió agua (2,0 l), el sólido se filtró y se obtuvo el ácido 6-bromo-3-clorofenantreno-9-carboxílico y se dejó secar al aire. Este fenantreno crudo se colocó en 2,0 l de ácido acético
- 35 seguido de la adición de 54 g de CrO₃. La reacción se dejó a 110°C y después de agitar durante 1 hora, se añadieron 18 g de CrO₃. La reacción se controló por cromatografía en capa fina y se añadieron 18 g de CrO₃ cada hora durante 3 horas, donde se observó una conversión del 100% por RMN de ¹H. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en agua (2,0 l), se filtró y se lavó con agua (1,0 l) para dar, después del secado, 37 g de 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona en forma de un amarillo sólido.

Etapa 4: 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

Este imidazol se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 36, Etapa 4.

- 40 Etapa 5: 2-(9-bromo-6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)isofalonnitrilo

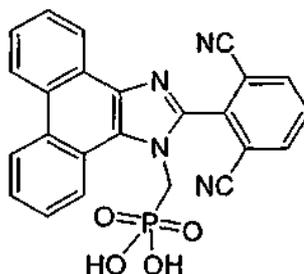
Este imidazol se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 36, Etapa 5.

Etapa 6: 2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofalonnitriloA una solución de 13 g de 2-(9-bromo-6-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il)isofalonnitrilo en 240 ml de DMF se

añadió 5,5 ml de 2-metil-3-butin-2-ol, 2,0 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 1,1 g de yoduro de cobre y 5,6 ml de diisopropilamina. La mezcla se agitó a 55°C durante 1 hora y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Se añadió agua (250 ml) y las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó a continuación sobre gel de sílice usando 50% de hexano/acetato de etilo. El producto se recristalizó a continuación en THF y se trituró en una mezcla de acetato de etilo/éter de etilo caliente para dar 5,4 g de [9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (Acetona-*d*₆): 8,93 (s, 2H), 8,53 (m, 2H), 8,36 (d, 2H), 8,01 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 4,53 (s, 1H), 1,61 (s, 6H).

10 Ejemplo 60

2-(1-[[dihidroxi(dióxido)fosfino]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo



Etapa 1: 2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

Este imidazol se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 36, Etapa 4, pero sustituyendo la fenantreno-9,10-diona por el 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona para dar el 2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

Etapa 2: 2-(1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo

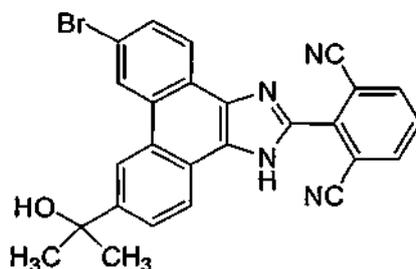
Este imidazol se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 36, Etapa 5, pero sustituyendo el 2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol para el 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol para dar el 2-(1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo deseado.

Etapa 3: 2-[1-(clorometil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo

Se mezcló el 2-(1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo de la Etapa 2 (1 g, 2,91 mmol) con carbonato de cesio (1,14 g, 3,49 mmol) en cloroyodometano (10 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 200 ml de agua, 200 ml de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, 100 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 40% de acetato de etilo en hexano para dar 357 mg de 2-[1-(clorometil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo (31%) más 650 mg de una mezcla de producto y material de partida.

Etapa 4: 2-(1-[[dihidroxi(dióxido)fosfino]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo

El 2-[1-(clorometil)-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo de la Etapa 3 (200 mg, 0,509 mmol) se mezcló con tetrametilamonio di(*tert*-butil)fosfato (288 mg, 1,02 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a 50°C durante 8 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 15 ml de agua y 35 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 10 ml de agua (dos veces), 10 ml de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 50-70% de acetato de etilo en hexano para dar 221 mg del fosfato protegido (77%). Se disolvieron 155 mg de este sólido en 10% de TFA/tolueno (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa semi-preparativa usando una columna C 18 y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo 44-49% + 0,2% de TFA durante 8 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron para dar 80 mg del 2-(1-[[dihidroxi(dióxido)fosfino]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo deseado. RMN de ¹H (DMSO): 9,05 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,54-8,61 (m, 2H), 8,47 (d, 2H), 8,06 (t, 1H), 8,70-8,85 (m, 4H), 6,21 (d, 2H).

Ejemplo 872-[6-bromo-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitriloEtapa 1: 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

- 5 Una suspensión de di-bromoquinona (38,6 g, 0,1 moles), acetato de amonio (165 g, 2,1 mol) y dibromobenzaldehído (45 g, 0,1 mol) en ácido acético (1,5 l) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en agua (2,2 l), seguido de agitación durante 2 h. El sólido resultante se filtró y se lavó sucesivamente con agua y hexanos. Los sólidos se calentaron a continuación a reflujo en tolueno (600 ml) con un Dean Stark durante 4 h y después se filtró para proporcionar el 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol en forma de un polvo de color beige (62,3 g, 97%).

Etapa 2: 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol

- 15 A una suspensión de 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol de la Etapa 1 (61,8 g, 0,1 moles) en THF (980 ml) a 0°C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 10 g, 0,25 moles). La suspensión se agitó a 0°C durante 15 minutos, seguido de la adición de SEMCl (45 ml, 0,25 moles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, después de lo cual se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se agitó en hexanos/éter dietílico durante 4 h, a continuación se filtró para obtener 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol en forma de un polvo de color beige (71,5 g, 95%).

- 20 Etapa 3: 6-bromo-2-(2,6-dibromofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-9-carboxilato de metilo

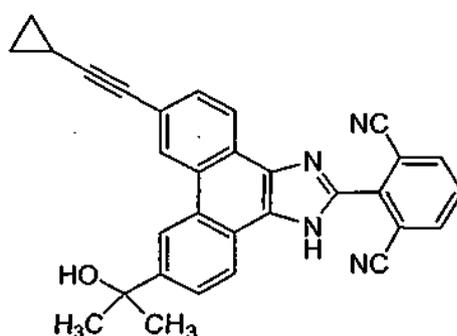
- 25 A una solución de 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol de la Etapa 2 (22,8 g, 30,8 mmol) en DMF (150 ml) y MeOH (150 ml) en un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 1 l, se añadió Pd(OAc)₂ (350 mg, 1,5 mmol) y dppf (1,7 g, 3,0 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces y se volvió a llenar con monóxido de carbono. A continuación se añadió trietilamina (9,5 ml, 43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C, bajo una atmósfera de monóxido de carbono, durante 1 h. La reacción se inactivó vertiéndola en agua y acetato de etilo. A continuación se filtró a través de Celite, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0-5% de acetato de etilo en tolueno) para dar los isómeros del 6-bromo-2-(2,6-di-bromofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-9-carboxilato de metilo en forma de sólidos de color beige (9,8 g, 44%).

Etapa 4: 2-[6-bromo-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-9-il]propan-2-ol

- 35 A una solución a -78°C de 6-bromo-2-(2,6-dibromofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-9-carboxilato de metilo isomérico de la Etapa 3 (9,9 g, 13,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió bromuro de metil magnesio (3,0 M en Et₂O, 33 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla se calentó a continuación -40°C, se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, seguidamente se calentó a entre -30 y -35°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a -25°C, se agitó durante 3 h y después se agitó a 0°C durante 1,5 h. La reacción se inactivó vertiéndola en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en THF (150 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación se añadió TBAF (1,0 M en THF, 35 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h, después se inactivó con NH₄OAc al 25%, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material obtenido después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (5-30% de THF en tolueno) se agitó en tolueno durante 5 h y después se filtró para proporcionar 2-[6-bromo-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol-9-il]propan-2-ol en forma de un polvo blanco (4,53 g, 56%, 2 etapas).

Etapa 5: 2-[6-bromo-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo

Se añadió cianuro de cobre (420 mg, 4,7 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2-[6-bromo-2-(2,6-dibromofenil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-9-il]propan-2-ol de la Etapa 4 (1,25 g, 2,1 mmoles) en DMF (100 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 h, después de lo cual se vertió en una mezcla de NH₄OH y acetato de etilo y se agitó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material obtenido después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (20-80% acetato de etilo en tolueno) se agitó en acetato de etilo y THF durante 2 h y después se filtró para proporcionar 2-[6-bromo-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo como un sólido amarillo (250 mg, 25%). RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO con adición de TFA): 9,08 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 8,45-8,39 (4 H, m), 7,99-7,91 (3 H, m), 1,61 (6 H, s).

Ejemplo 882-[6-(ciclopropiloetil)-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitriloEtapa 1: 2-[6-(ciclopropiloetil)-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo

Un matraz de fondo redondo que contenía 2-[6-bromo-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo del Ejemplo 87 (1,26 g, 2,62 mmol), Pd(PPh₃)₄ (190 mg, 0,27 mmol) y yoduro de cobre (100 mg, 0,52 mmol) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de DMF (50 ml), ciclopropil acetileno (1,4 ml, 21 mmol) y di-isopropilamina (560 μl, 4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60-65°C durante 3,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se vertió en una mezcla de NH₄OH y acetato de etilo y se agitó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material obtenido después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (30-100% acetato de etilo en tolueno) se agitó en tolueno durante 2 horas y después se filtró para proporcionar 2-[6-(ciclopropiloetil)-9-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo como un sólido amarillo (350 mg). Las aguas madre se combinaron con las fracciones mixtas y se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (3-40% de acetonitrilo en tolueno) para proporcionar 286 mg de bis-nitrilo (rendimiento total 52%). RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO con adición de TFA): 8,92 (1 H, s), 8,87 (1 H, s), 8,43-8,39 (4 H, m), 7,96 (1 H, t), 7,90 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 1,60 (7 H, s), 0,90 (2 H, t), 0,84 (2 H, d).

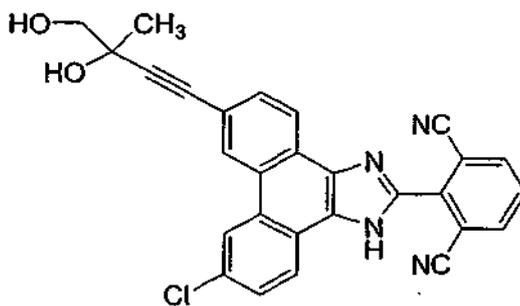
Ejemplo 1172-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitriloEtapa 1: 2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo

A una solución de 9-BBN en THF (24 ml, 12 mmol, 0,5 M) se añadió 2-metil-3-buten-2-ol (345 mg, 4,0 mmol) y la solución resultante se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. En un segundo matraz cargado con PdCl₂(dppf) (324 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (2,4 g, 8,0 mmol) y Ph₃As (124 mg, 0,4 mmol) se añadió 2-(6-bromo-9-cloro-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofталонitrilo del Ejemplo 36, DMF (24 ml) y H₂O (0,88 ml) y la mezcla se

- agitó bajo N₂ durante 5 minutos. La mezcla de hidrobioración se transfirió a continuación al segundo matraz y la suspensión de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 5 días. Después de tratar con salmuera, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y la solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄. Después de retirar el agente de secado por filtración, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50% EtOAc/hexano) para dar 600 mg de 2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, acetona): δ 13,10 (s a, 1H); 8,94 (s, 1 H); 8,77 (s, 1 H); 8,70-8,60 (m a, 2 H); 8,39 (d, 2 H); 8,03 (t, 1 H); 7,75 (dd, 1H); 7,69 (dd, 1H); 4,92 (s, 1 H); 3,05 (m, 2 H); 1,95 (m, 2 H); 1,33 (s, 6 H).

Ejemplo 123

- 10 (±)-2-[9-cloro-6-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo



Etapa 1: 2-[6-cloro-9-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo

- A una suspensión agitada de 2-[9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo del Ejemplo 40 (120 mg, 0,26 mmol) en benceno (4 ml) se añadió reactivo de Burgess (70 mg, 0,29 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc (20 ml). Esta solución de EtOAc se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de retirar el agente de secado por filtración, la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con 50/50 EtOAc/hexano) para dar 90 mg de 2-[6-cloro-9-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-1*H*-fenantro [9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo como un sólido amarillo.

- 20 Etapa 2: (±)-2-[9-cloro-6-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo

- A una suspensión agitada de 2-[6-cloro-9-(3-metilbut-3-en-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il]isofaltonitrilo de la Etapa 1 (22 mg, 0,05 mmol) en 50/50 t-BuOH/H₂O (0,5 ml) se añadió AD-mix-α (70 mg) a 0°C. La mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se trató con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se agitó durante 10 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Esta solución de EtOAc se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de retirar el agente de secado por filtración, la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con 50/50 de EtOAc/hexano a 95/5 de EtOAc/MeOH) para producir 19 mg de sólido de color amarillo. Este mismo procedimiento se repitió con AD-mix-β para producir otros 19 mg de sólido de color amarillo. Estos dos sólidos de color amarillo se combinaron para dar el ácido 2-[9-cloro-6-(3,4-dihidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1*H*-fenantro[9,10-*d*]imidazol-2-il] isofaltonitrilo racémico. RMN de ¹H (400 MHz, acetona): δ 8,84 (d, 1 H); 8,80 (s, 1 H); 8,57 (d, 1 H); 8,47 (d, 1 H); 8,39 (d, 2 H); 8,03 (t, 1 H); 7,77 (dd, 8,6 Hz, 1 H); 7,71 (dd, 1H); 4,56 (s, 1 H); 4,30 (s, 1 H); 3,67 (c, 2 H); 1,56 (s, 3 H).

Ensayos para la determinación de la actividad biológica

Inhibición de la actividad de la prostaglandina E sintasa

- 35 Los compuestos se ensayaron como inhibidores de la actividad de la prostaglandina E sintasa en prostaglandina E sintasas microsomales, células enteras y en ensayos in vivo. Estos ensayos miden la síntesis de prostaglandina E₂ (PGE₂) usando un inmunoensayo enzimático (EIA) o espectrometría de masas. Las células utilizadas para la preparación microsomal son células CHO-K1 transfectadas transitoriamente con plásmidos que codifican el ADNc de la mPGES-1 humana. Las células utilizadas para los experimentos basados en células son células A549 humanas (que expresan mPGES-1 humana). Se utilizan cobayas para analizar la actividad de compuestos seleccionados in vivo. En todos estos ensayos, el 100% de actividad se define como la producción de PGE₂ en las muestras tratadas con vehículo. CI₅₀ y DE₅₀ representan la concentración o la dosis de inhibidor requerida para inhibir la síntesis de PGE₂ en un 50% en comparación con el control no inhibido

Ensayo de la prostaglandina E sintasa microsomal

Se prepararon fracciones de prostaglandina E sintasa microsomal a partir de células CHO-K1 transfectadas de forma transitoria con el plásmido que codifica el ADNc de la mPGES-1 humana. Se preparan los microsomas y el ensayo de PGES comienza con la incubación de 5 µg/ml de PGES-1 microsomal con el compuesto DMSO (1% final) durante 20-30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones enzimáticas se llevan a cabo en KPi 200 mM pH 7,0, EDTA 2 mM y GSH-forma reducida 2,5 mM. La reacción enzimática se inicia a continuación por la adición de 1 µM de sustrato de PGH₂ final preparado en isopropanol (3,5% final en pocillo de ensayo) y se incuba a temperatura ambiente durante 30 segundos. La reacción se terminó mediante la adición de SnCl₂ en HCl 1N (1 mg/ml final). La medición de la producción de PGE₂ en las alícuotas de la reacción enzimática se lleva a cabo por EIA utilizando un kit estándar comercial (Cat #: 901-001 de Assay Designs).

Los datos de este ensayo para los compuestos representativos se muestran en la siguiente tabla. La potencia se expresa como CI₅₀ y el valor indicado es un promedio de al menos n = 3.

Ej.	h-CHO (nM)
1	1,9
5	2,1
8	2
9	1,9
14	1,8
20	13,1
21	12
25	1,3
23	2,1
36	1,2
37	9,9
40	0,9
45	2534
46	1,5
48	0,9
51	4,8
55	1,1
56	1,7
65	1,5
68	1,5
73	1,7
76	3,7
87	1,9
88	1,3
91	1
93	1,2
95	2,4
98	0,9
99	1,2
117	0,7

Ensayo de la prostaglandina E sintasa de células enteras A549

Justificación

Las células enteras proporcionan un entorno celular intacto para el estudio de la permeabilidad celular y la especificidad bioquímica de compuestos anti-inflamatorios, tales como inhibidores de la prostaglandina E sintasa. Para estudiar las actividades inhibitoras de estos compuestos, las células A549 humanas se estimularon con 10 ng/ml de IL-1 β humana recombinante durante 24 horas. La producción de PGE₂ y PGF_{2 α} se mide por EIA al final de la incubación como lecturas de la selectividad y la eficacia contra la producción de PGE₂ dependiente de mPGES-1

Procedimientos

Las células humanas A549 expresan específicamente la prostaglandina E sintasa humana-1 microsomal humana e inducen su expresión tras el tratamiento con IL-1 β durante 24 horas. Se sembraron 2,5 x 10⁴ células a razón de 100 ul/pocillo (placa de 96 pocillos) y se incubaron durante la noche en condiciones estándar. A continuación se añaden a las células 100 ul de medio de cultivo celular que contiene 10 ng/ml de IL-1 β seguido de la adición de FBS 2% que contiene RPMI o FBS 50% que contiene RPMI. A continuación, se añaden 2 μ l de fármacos o vehículo (DMSO) y las muestras se mezclan inmediatamente. Las células se incuban durante 24 horas y después de la incubación, se cosechan 175 μ l de medio y se ensayan para determinar el contenido de PGE₂ y PGF_{2 α} por EIA.

Ensayo de la prostaglandina E sintasa de sangre completa humana

Justificación

La sangre completa proporciona un medio rico en proteínas y células para el estudio de la eficacia bioquímica de compuestos anti-inflamatorios, tales como inhibidores de la prostaglandina E sintasa. Para el estudio de las actividades inhibitoras de estos compuestos, la sangre humana es estimulada con lipopolisacárido (LPS) durante 24 horas para inducir la expresión de mPGES-1. La producción de prostaglandina E2 (PGE₂) y tromboxano B2 (TxB₂) se mide por EIA al final de la incubación como lecturas de la selectividad y la eficacia contra la producción de PGE₂ dependiente de mPGES-1.

Procedimientos

Los ensayos en sangre completa para determinar la actividad de mPGES-1 publicados (Brideau, et al., Inflamm. Res., vol. 45, p. 68, 1996) se realizan como se describe a continuación.

Se recoge sangre venosa recién aislada de voluntarios humanos en tubos heparinizados. Estos sujetos no tienen trastornos inflamatorios aparentes y no han consumido ningún AINE durante al menos 7 días antes de la extracción de la sangre. Se preincuban 250 μ l de sangre con 1 ul de vehículo (DMSO) o 1 ul del compuesto de ensayo. A continuación se añade LPS bacterianos en 100 μ g/ml (E. coli serotipo 0111:B4 diluido en seroalbúmina bovina 0,1% p/v en solución salina tamponada con fosfato) y las muestras se incuban durante 24 horas a 37°C. La sangre control no estimulada en el tiempo cero (sin LPS) se usa como blanco. Al final de la incubación de 24 horas, la sangre se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min a 4°C. El plasma se ensaya para PGE₂ y TxB₂ utilizando un kit de EIA como se ha indicado anteriormente.

Determinación de la actividad antiinflamatoria in vivo

Justificación

El animal entero proporciona un sistema fisiológico integrado para confirmar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos de ensayo caracterizado in vitro. Para determinar la actividad de los inhibidores de la prostaglandina E sintasa in vivo, a los animales se les administraron los compuestos antes o después del estímulo inflamatorio, LPS. Se inyectó LPS en la pata trasera de cobayas y se registraron las mediciones de hiperalgesia 4,5 y/o 6 horas después de la inyección

Procedimientos

Se utilizaron cobayas Hartley machos, con un peso de 200-250 gramos. Se inyectó LPS (30 mg/kg) sub-plantar en la pata trasera izquierda del cobaya para producir hiperalgesia en la pata inyectada. Se midió la temperatura rectal y la latencia de retirada de la pata, una medida de la hipersensibilidad al dolor (hiperalgesia), antes de la inyección de LPS y se utilizan como la línea de base. La latencia de retirada de la pata se determina usando el instrumento de hiperalgesia térmica (Ugo Basile Corp.). Durante esta determinación, los animales se colocan en una caja de plexiglas de 20,3 cm x 20,3 cm situada sobre una base de vidrio. Se dirige hacia la parte inferior de la pata trasera una luz suave (223 mW/cm²) de luz infrarroja. Se registra el tiempo que tarda el animal en retirar su pata (indicación de que siente el dolor causado por el calor). La luz infrarroja se apaga de inmediato cuando el animal retira la pata de la zona. La luz también se apaga automáticamente cuando el tiempo llega a 20 segundos.

Paradigma de predosificación:

5 Los compuestos de ensayo se administran por vía oral a razón de 5 ml/kg usando una aguja de alimentación de calibre 18. Se inyecta LPS (serotipo 0111:B4, 10 µg) o solución salina al 0,9% en la región plantar de la pata trasera izquierda en un volumen de 100 µl usando una aguja de calibre 26 una hora después de la administración del compuesto. La temperatura rectal y la latencia de retirada de la pata por el calor se registran 4,5 horas después de la administración de LPS. Los animales son sacrificados después de las mediciones utilizando CO₂ y se recogen muestras de la médula espinal lumbar, la pata trasera y sangre.

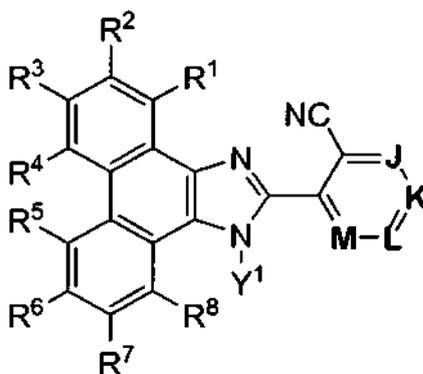
Paradigma de inversión:

10 La retirada de la pata por calor de cada animal se determina antes y 3 horas después de la inyección sub-plantar de LPS. Los animales que recibieron LPS y no muestran una disminución de la latencia de retirada en el punto temporal de 3 horas se eliminarán de estudio y se sacrifican. Los compuestos de ensayo se administran p.o. a razón de 5 ml/kg inmediatamente después de la medición de retirada de la pata por calor. La latencia de retirada por calor se registra 1,5 y 3 horas después de la administración del compuesto (4,5 y 6 horas después de la administración de LPS). Después de la lectura final, los animales son sacrificados usando CO₂ y se recogieron muestras de médula espinal lumbar y sangre para la determinación de las prostaglandinas por espectrometría de masas y la concentración de fármaco, respectivamente.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I



I

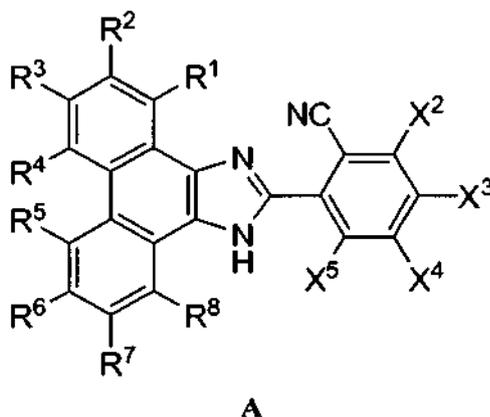
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en la que:

- 5 Y¹ es H o está seleccionado del grupo que consiste en: (1) alquilo C₁₋₆; (2) PO₄-alquilo C₁₋₄-; (3) alquilo C₁₋₄-C(O)-O-CH₂-, en los que la parte alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituida con R³³-O-C(O)- y (4) alquilo C₁₋₄-O-C(O)-; R³³ está seleccionado del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C₁₋₄, (3) cicloalquilo C₃₋₆; (4) fenilo; (5) bencilo y (6) piridilo; pudiendo estar cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo y piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:
- 10 OH, F, Cl, Br y I;
- J está seleccionado del grupo que consiste en -C(X²)- y -N-,
 K está seleccionado del grupo que consiste en -C(X³)- y -N-,
 L está seleccionado del grupo que consiste en -C(X⁴)- y -N-, y
 M está seleccionado del grupo que consiste en -C(X⁵)- y -N-,
 con la condición de que al menos uno de J, K, L o M sea distinto a -N-;
- 15 X², X³, X⁴ y X⁵ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) -CN; (3) F; (4) Cl; (5) Br; (6) I; (7) -OH; (8) -N₃; (9) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, en los que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ puede estar sustituido con un átomo de flúor y dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
- 20 (10) alcoxi C₁₋₄; (11) NR⁹R¹⁰-C(O)-alquilo C₁₋₄-O-; (12) alquilo C₁₋₄-S(O)_k-; (13) NO₂; (14) cicloalquilo C₃₋₆, (15) cicloalcoxi C₃₋₆; (16) fenilo, (17) carboxi y (18) alquilo C₁₋₄-O-C(O)-;
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) F; (3) Cl; (4) Br; (5) I; (6) -CN; (7) alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆, en los que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ puede estar sustituido con un átomo de flúor y en los que dicho alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, metoxi, R¹¹-O-C(O)-, ciclopropilo, piridilo y fenilo; (8) cicloalquilo C₃₋₆; (9) R¹²-O-; (10) R¹³-S(O)_k-; (11) R¹⁴-S(O)_k-N(R¹⁵)-; (12) R¹⁶-C(O)-; (13) R¹⁷-N(R¹⁸)-; (14) R¹⁹-N(R²⁰)-C(O)-; (15) R²¹-N(R²²)-S(O)_k-; (16) R²³-C(O)-N(R²⁴)-; (17) Z-C≡C-;
- 25 (18) -(CH₃)C=N-OH o -(CH₃)C=N-OCH₃ y (19) fenilo, naftilo, piridilo, piradiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo o furilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en: F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄, fenilo, metilsulfonylo, metilsulfonilamino, R²⁵-O-C(O)- y R²⁶-N(R²⁷)-, estando dicho alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halo e hidroxilo;
- 30 cada Z está independientemente seleccionado del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C₁₋₆, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con un átomo de flúor y en el que alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de: hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirrolilo, R²⁸-N(R²⁹)- y R³⁰-O-C(O)-; (3) -(CH₃)C=N-OH o -(CH₃)C=N-OCH₃; (4) R³¹-C(O)-; (5) fenilo; (6) piridilo o el N-óxido del mismo; (7) cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo; (8) tetrahidropirano, opcionalmente sustituido con hidroxilo y (9) un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene de 1 a 3 átomos independientemente seleccionados de O, N o S y opcionalmente sustituido con metilo;
- 35 cada R⁹, R¹⁰, R¹⁵, R²⁴ y R³² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: (1) H y (2) alquilo C₁₋₄;
- cada R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁶, R²³, R²⁵, R³⁰ y R³¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en:
- 40 (1) H; (2) alquilo C₁₋₄, (3) cicloalquilo C₃₋₆; (4) fenilo, (5) bencilo y (6) piridilo; pudiendo estar cada dicho alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo y piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: OH, F, Cl, Br y I;

cada R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-6} ; (3) alcoxi C_{1-6} ; (4) OH y (5) bencilo o 1-feniletilo y R^{17} y R^{18} , R^{19} y R^{20} , R^{21} y R^{22} , R^{26} y R^{27} y R^{28} y R^{29} pueden ser unidos entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo monocíclico de 5 o 6 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o dos átomos independientemente seleccionados de $-O-$, $-S(O)_k-$ y $-N(R^{32})-$; y cada k es independientemente 0, 1 ó 2.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la Fórmula A



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

X^2 , X^3 , X^4 y X^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) $-CN$; (3) F; (4) Cl; (5) Br; y (6) I.

15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X^2 , X^3 y X^4 son H y X^5 es diferente de H.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X^5 es $-CN$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que al menos uno de R^1 o R^8 es diferente de H.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que al menos uno de R^2 o R^7 es diferente de H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que al menos uno de R^4 o R^5 es diferente de H.

20

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

al menos uno de R^3 o R^6 es diferente de H; y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 y R^8 son H.

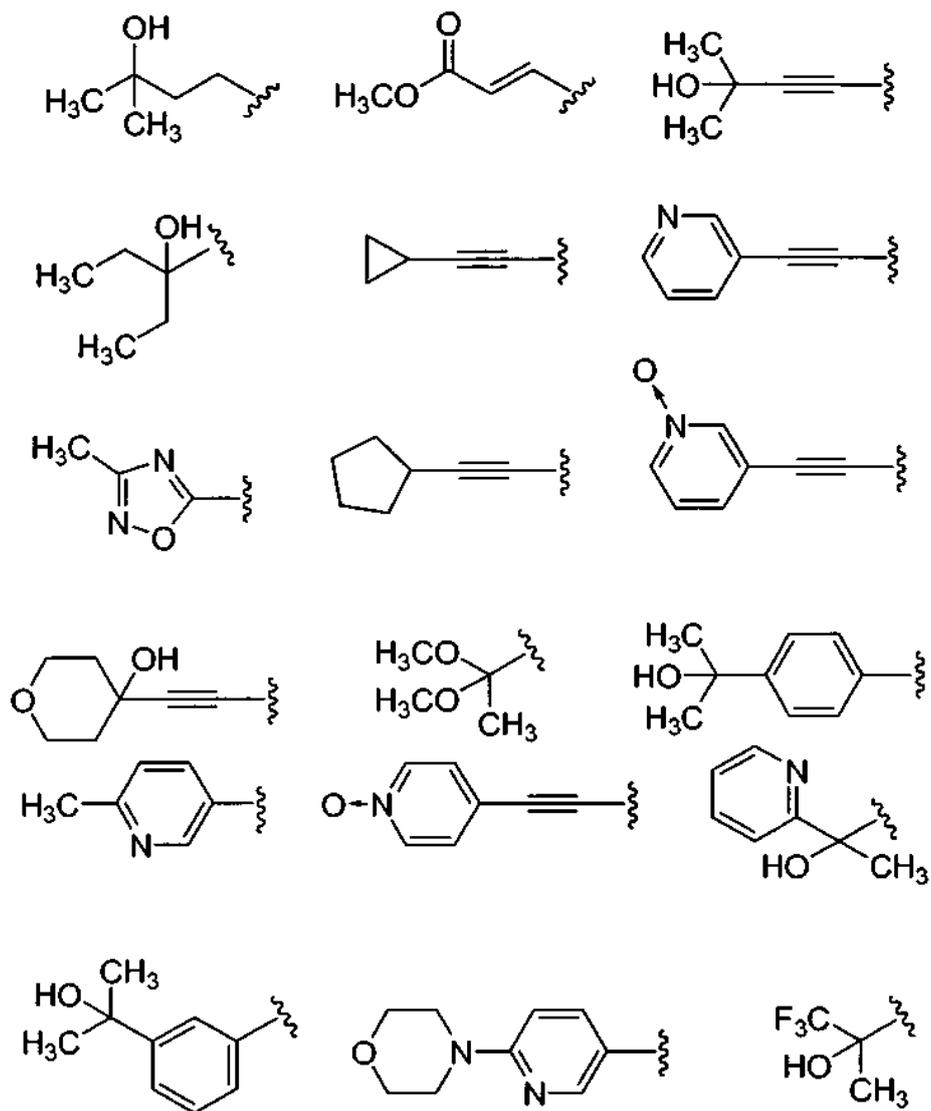
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^3 y R^6 son ambos diferentes de H.

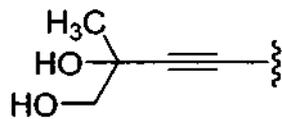
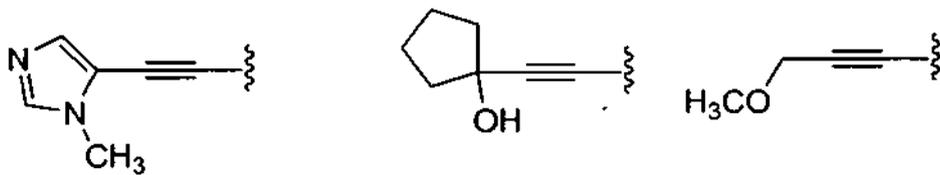
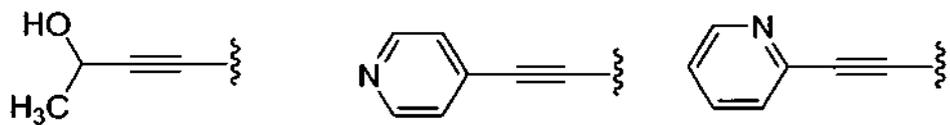
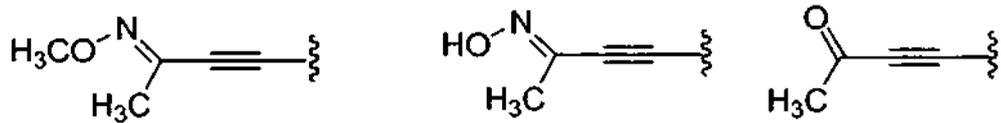
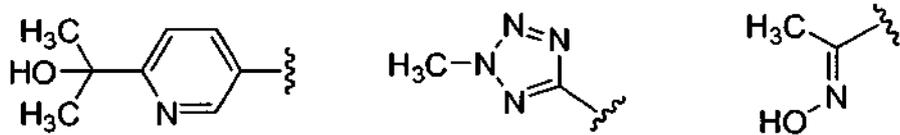
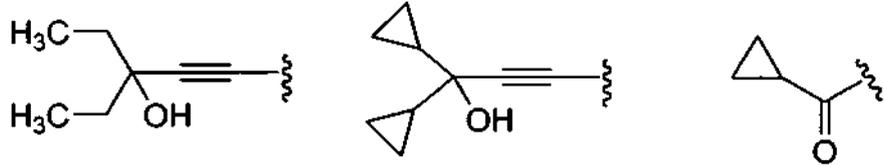
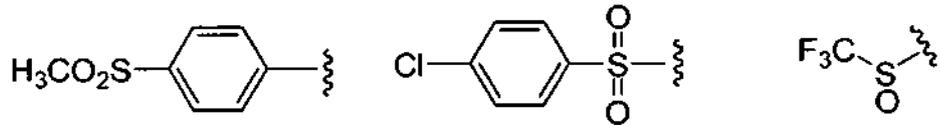
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que:

25

uno de R^3 o R^6 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br y I; y el otro de R^3 o R^6 es $Z-C\equiv C$.

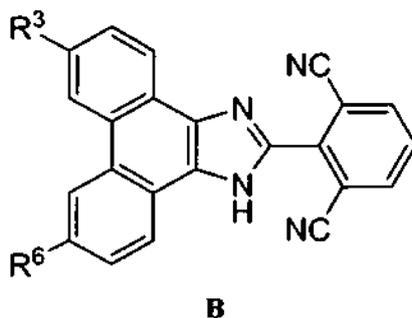
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que: R^3 y R^6 están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, vinilo, ciclopropilo, $-CO_2i-Pr$, $-CO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, 3-piridilo, acetilo





con la condición de que al menos uno de R³ o R⁶ sea diferente de H.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la Fórmula B:

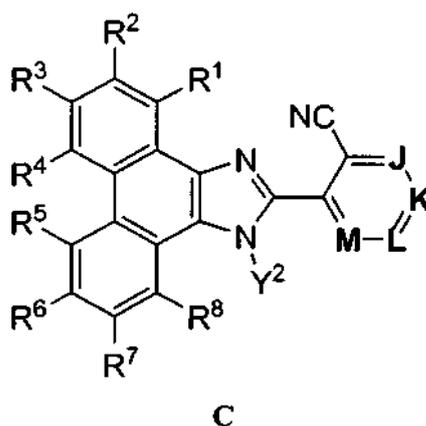


o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que:

- 5 uno de R³ o R⁶ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br y I; y el otro de R³ o R⁶ es Z-C≡C.

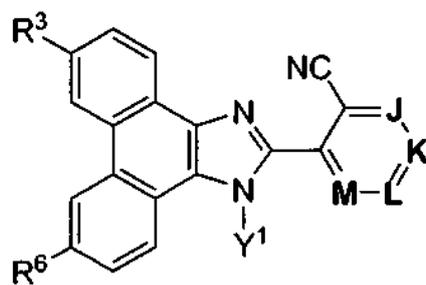
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula C



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

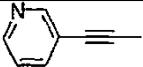
- 10 Y² está seleccionado del grupo que consiste en: (1) alquilo C₁₋₆; (2) PO₄-alquilo C₁₋₄-; (3) alquilo C₁₋₄-C(O)-O-CH₂-, en los que la parte alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituida con R³³-O-C(O)- y (4) alquilo C₁₋₄-O-C(O)-; y R³³ está seleccionado del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C₁₋₄, (3) cicloalquilo C₃₋₆; (4) fenilo; (5) bencilo y (6) piridilo; en los que cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo y piridilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:
- 15 OH, F, Cl, Br y I.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de la siguiente tabla:

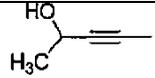
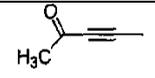
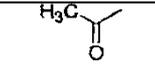
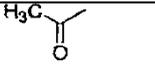
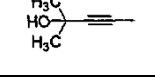
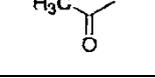
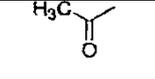
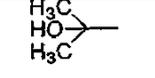
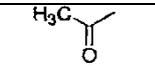
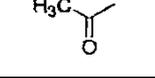
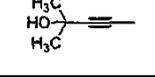
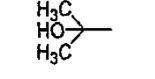
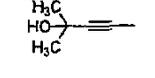
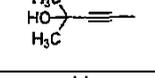
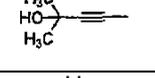
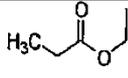
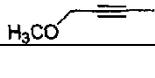
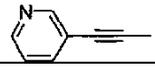


Ej	R³/R⁶	R⁶/R³	J	K	L	M	Y¹
1	Cl	Br	CH	CH	CH	CF	H
2	H	H	CH	CH	CH	CH	H
3	CN		CH	CH	CH	CF	H
4	Cl		CH	CH	CH	CF	H
5	Cl	H	CH	CH	CH	CF	H
6	CN	H	CH	CH	CH	CF	H
7	CN		CH	CH	CH	CF	H
8	Cl		CH	CH	CH	CF	H
9	Br	Br	CH	CH	CH	CF	H
10	H	H	CH	CH	CH	CCl	H
11	H	H	CH	CH	CH	CCN	H
12		Br	CH	CH	CH	CF	H
13			CH	CH	CH	CF	H
14		Cl	CH	CH	CH	CF	H
15		I	CH	CH	CH	CF	H
16	H	H	CH	CH	CH	CBr	H
17	H	H	CH	CH	CH	CF	H
18	H	H	CH	N	CH	CCl	H
19	3-piridilo	3-piridilo	CH	CH	CH	CF	H
20	Cl		CH	CH	CH	CF	H

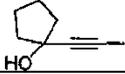
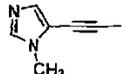
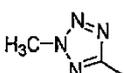
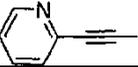
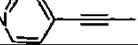
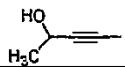
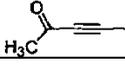
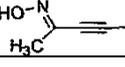
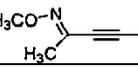
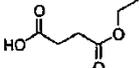
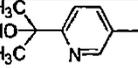
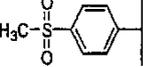
ES 2 410 905 T3

21	Cl		CH	CH	CH	CF	H
22		Br	CH	CH	CH	CF	H
23	Cl	H	CH	N	CH	CCN	H
24	H	H	CH	N	CH	CCN	H
25	Cl	H	CH	CH	CH	CCN	H
26	H	H	CH	N	CH	CH	H

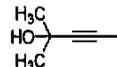
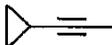
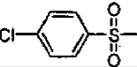
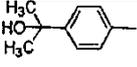
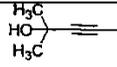
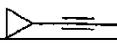
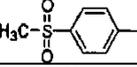
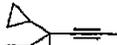
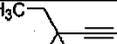
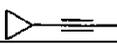
(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
27		Br	CH	CH	CH	CF	H
28		Br	CH	CH	CH	CF	H
29			CH	CH	CH	CF	H
30			CH	CH	CH	CF	H
31	H	H	N	CH	CH	N	H
32	H	H	N	CH	CH	CH	H
33	Br		CH	CH	CH	CF	H
34	I	I	CH	CH	CH	CF	H
35	Br		CH	CH	CH	CF	H
36	Br	Cl	CH	CH	CH	CCN	H
37	Cl		CH	CH	CH	CBr	H
38	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
39	I	I	CH	CH	CH	CCN	H
40		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
41	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
42		I	CH	CH	CH	CCN	H
43			CH	CH	CH	CCN	H
44	H	H	CH	CH	CH	CCN	CO ₂ Et
45	H	H	CH	CH	CH	CCN	
46		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
47		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

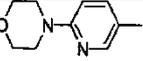
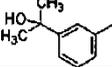
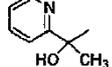
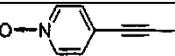
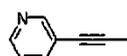
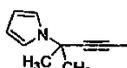
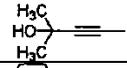
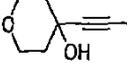
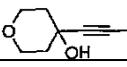
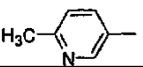
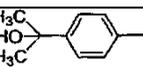
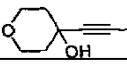
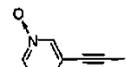
(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
48		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
49		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
50		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
51	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
52		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
53		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
54		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
55		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
56		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
57		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
58		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
59	H	H	CH	CH	CH	CCN	
60	H	H	CH	CH	CH	CCN	H ₂ PO ₄ CH ₂
61		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
62	Cl	SO ₂ CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
63	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
64	Br	H	CH	CH	CH	CCN	H
65	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
66	I	H	CH	CH	CH	CCN	H
67	CN	H	CH	CH	CH	CCN	H

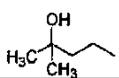
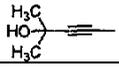
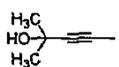
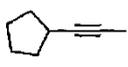
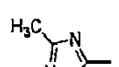
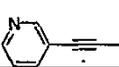
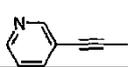
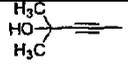
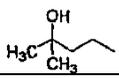
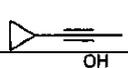
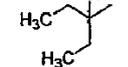
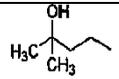
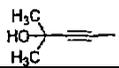
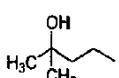
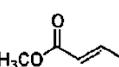
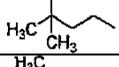
(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
68	ciclopropilo	Cl	CH	CH	CH	CCN	H
69			CH	CH	CH	CCN	H
70	Cl	F	CH	CH	CH	CCN	H
71	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
72	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
73	vinilo	H	CH	CH	CH	CCN	H
74	etilo	H	CH	CH	CH	CCN	H
75	ciclopropilo	H	CH	CH	CH	CCN	H
76	Cl		CH	CH	CH	CBr	H
77	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
78	Cl	SO ₂ CF ₃	CH	CH	CH	CCN	H
79		H	CH	CH	CH	CCN	H
80	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
81		Br	CH	CH	CH	CCN	H
82	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
83			CH	CH	CH	CCN	H
84			CH	CH	CH	CCN	H
85		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
86		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
87	Br		CH	CH	CH	CCN	H
88			CH	CH	CH	CCN	H
89		CN	CH	CH	CH	CCN	H

(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
90		CO ₂ CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
91		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
92	Cl	CN	CH	CH	CH	CCN	H
93	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
94	Br		CH	CH	CH	CCN	H
95		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
96			CH	CH	CH	CCN	H
97		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
98		Br	CH	CH	CH	CCl	H
99		Br	CH	CH	CH	CCl	H
100	Cl	CO ₂ i-Pr	CH	CH	CH	CCN	H
101	Cl		CH	CH	CH	CF	H
102		Br	CH	CH	CH	CCN	H
103		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
104	Br		CH	CH	CH	CCN	H
105		Cl	CH	CH	CH	CCl	H
106	Br		CH	CH	CH	CCN	H
107		Cl	CH	CH	CH	CCl	H
108		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

(continuación)

Ej	R ³ /R ⁶	R ⁶ /R ³	J	K	L	M	Y ¹
109		Br	CH	CH	CH	CCN	H
110		Cl	CH	CH	CH	CCl	H
111			CH	CH	CH	CCN	H
112		Br	CH	CH	CH	CCN	H
113			CH	CH	CH	CCN	H
114	Et		CH	CH	CH	CCN	H
115			CH	CH	CH	CCN	H
116	Br		CH	CH	CH	CCN	H
117		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
118	Br	CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
119		CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
120		CH ₃	CH	CH	CH	CCN	H
121		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
122		H	CH	CH	CH	CCN	H
123		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera reivindicación previa en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 18. Un compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la prostaglandina E sintasa 1 microsomal en un paciente humano que necesita dicho tratamiento.

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: dolor agudo o crónico, artrosis, artritis reumatoide, bursitis, espondilitis anquilosante y dismenorrea primaria.