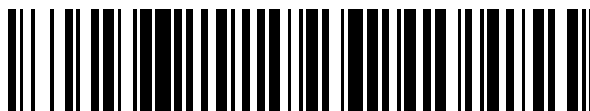


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 453**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 275/03 (2006.01)

C07D 285/10 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2007 E 07815782 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2054401**

54 Título: **Derivados de tiofenocarboxamida como ligandos del receptor EP4**

30 Prioridad:

11.08.2006 US 837252 P

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

02.09.2013

73 Titular/es:

**MERCK CANADA INC. (100.0%)
16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, QC H9H 3L1, CA**

72 Inventor/es:

**BLOUIN, MARC;
BURCH, JASON;
YONGXIN, HAN y
MELLON, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 421 453 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

Derivados de tiofenocarboxamida como ligandos del receptor EP4.

5 **Antecedentes de la invención**

La invención se refiere a compuestos que tratan enfermedades mediadas por la prostaglandina E y a determinadas composiciones farmacéuticas de los mismos. La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son ligandos, antagonistas o agonistas del subtipo EP4 de receptores de PGE₂. Los compuestos de la invención que son antagonistas del dolor y de efectos inflamatorios de prostaglandinas de tipo E son estructuralmente diferentes de los NSAID y opiáceos.

Tres artículos de revisión describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores prostanoides, así como los agonistas y antagonistas selectivos usados más comúnmente: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclof y Velo ediciones, Plenum Press, Nueva York, 1996, cap. 14, 137-154; Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87 y Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 2002, 69, 557-573.

Por lo tanto, los ligandos, agonistas o antagonistas selectivos de prostaglandinas, dependiendo de que subtipo del receptor de prostaglandina E se está considerando, tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo convencional y, además, tienen efectos sobre la homeostasis vascular, la reproducción, funciones gastrointestinales y el metabolismo óseo. Estos compuestos pueden tener una capacidad reducida para inducir algunos efectos secundarios basados en mecanismos de NSAID que son inhibidores de ciclooxigenasa indiscriminados. En particular, se cree que los compuestos tienen un potencial reducida de toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido de efectos secundarios renales, un efecto reducido de periodos de sangrado y una capacidad reducida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina.

En la publicación The Journal of Clinical Investigation (2002, 110, 651-658), los estudios sugieren que la inflamación crónica inducida por la inyección de anticuerpos de colágeno en ratones está mediada principalmente por el subtipo EP4 de receptores de PGE₂. Las publicaciones de solicitudes de patente WO 96/06822 (7 de marzo, 1996), WO 96/11902 (25 de abril, 1996) y EP 752421-A1 (8 de enero, 1997) divulgan compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son ligandos, antagonistas o agonistas del subtipo EP4 de receptores de PGE₂. Los compuestos, por lo tanto, serían útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor EP4, tales como dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer y glaucoma.

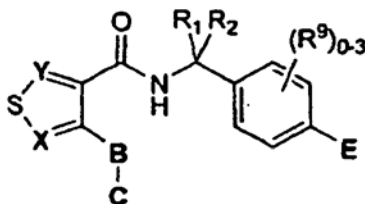
Los documentos WO 2005/021508, WO 2005/105732 y WO 2005/105733 divulgan compuestos con un núcleo de fenilo o piridilo, sustituidos con un sustituyente de carbonilo-fenil-amida y un agente de unión a ciclo. Estos componentes inhiben EP4 y son útiles contra dolor, artritis, osteoartritis, cáncer y glaucoma.

Sumario de la invención

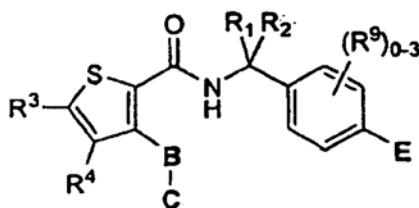
La invención se refiere a derivados de tiofenocarboxamida como ligandos, antagonistas o agonistas del receptor EP4, útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por EP4, tales como dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer y glaucoma. También están incluidas composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

La invención abarca un género de compuestos de fórmula I o fórmula II



I



II

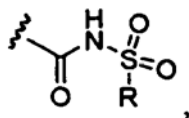
o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II, en las que:

5 X e Y son $C(R^{11})$, en la que cada R^{11} es seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ;

10 B es seleccionado del grupo que consiste en: $-C(R^5)(R^6)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$, $-O-C(R^5)(R^6)-$, $-S-C(R^5)(R^6)-$, $-S(O)-C(R^5)(R^6)-$ y $-SO_2-C(R^5)(R^6)-$;

C es seleccionado del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o un análogo de arilo o heteroarilo condensado, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

15 E es seleccionado del grupo que consiste en: $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , tetrazolilo y



20 en la que R es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} , arilo y heteroarilo, o un análogo de arilo o heteroarilo condensado, estando el arilo y el heteroarilo o los análogos condensados de los mismos opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^1 a R^8 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, halo, $-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} y

25 cicloalquilo C_{3-6} , y uno o más pares de R^1 y R^2 , R^5 y R^6 , y R^7 y R^8 pueden estar unidos conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo monocíclico de 3 a 5 miembros, y R^5 y R^6 o R^7 y R^8 pueden estar unidos conjuntamente para formar carbonilo;

R^9 es seleccionado del grupo que consiste en: Halo, hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

30 R^{10} es seleccionado del grupo que consiste en: halo, ciano, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalcoxi C_{1-4} y fluoroalcoxi C_{1-4} ; y

cada R^{12} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo;

35 en el que el arilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene solo átomos de carbono; en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos; en el que un análogo condensado es un grupo arilo o heteroarilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico, en los que el punto de unión es una porción aromática; siendo un grupo cicloalquilo monocíclico un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y siendo un grupo heterociclilo monocíclico un anillo saturado o parcialmente insaturado que no es aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S y que tiene de 3 a 10 átomos.

Dentro del género, la invención abarca un primer subgénero de compuestos de fórmula II.

45 Dentro del primer subgénero, la invención abarca una primera clase de compuestos de fórmula II en la que:

B es $-CH_2-$;

C es fenilo, opcionalmente sustituido con R^{10} ;

E es seleccionado del grupo que consiste en: $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} y tetrazolilo;

50 R^1 es H o metilo;

R^3 es halo.

R^2 y R^4 son H;

R⁹ no está presente; y
R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: cloro y CF₃.

Dentro del género, la invención abarca un segundo subgénero de compuestos de fórmula I.

Dentro del segundo subgénero, la invención abarca una primera subclase de compuestos de fórmula I en la que:

B es -CH₂-;

C es fenilo, opcionalmente sustituido con R¹⁰;

E es seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y tetrazolilo;

R¹ es H o metilo y R² es H, o R¹ y R² están unidos conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;

R⁹ no está presente; y

R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: cloro y CF₃.

También dentro de la segunda clase, la invención abarca una segunda subclase de compuestos de fórmula I en la que cada R¹¹ es cloro.

Dentro de la segunda subclase, la invención abarca un primer grupo de compuestos de fórmula I en la que:

B es -CH₂-;

C es fenilo, opcionalmente sustituido con R¹⁰;

E es seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y tetrazolilo;

R¹ es H o metilo y R² es H, o R¹ y R² están unidos conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;

R⁹ no está presente; y

R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: cloro y CF₃.

Dentro del primer grupo, la invención abarca un primer subgrupo de compuestos de fórmula I en la que R¹⁰ está sustituido en el grupo fenilo en la posición meta o para con respecto a la unión de **B**.

También dentro de la segunda clase, la invención abarca una tercera subclase de compuestos de fórmula I en la que cada uno de R¹¹ es metilo.

Dentro de la tercera subclase, la invención abarca un segundo grupo de compuestos de fórmula I en la que:

B es -CH₂-;

C es fenilo, opcionalmente sustituido con R¹⁰;

E es seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)OH y tetrazolilo;

R¹ es H o metilo y R² es H, o R¹ y R² están unidos conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;

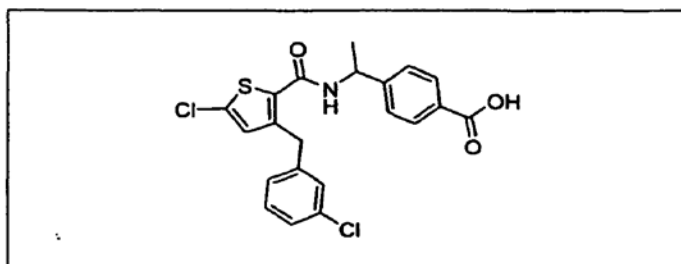
R⁹ no está presente; y

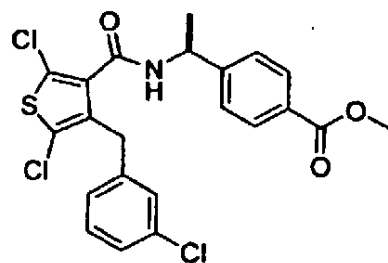
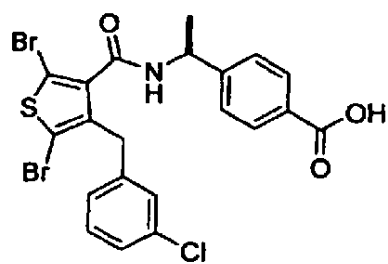
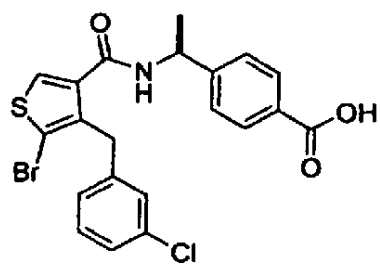
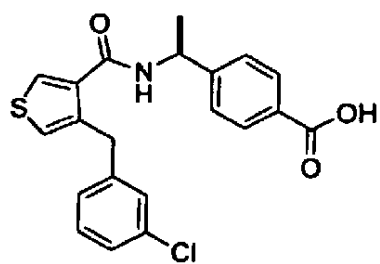
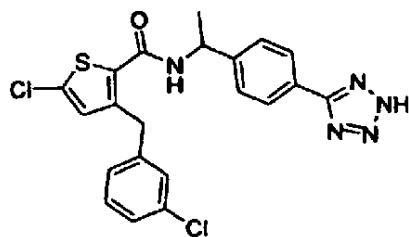
R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: cloro y CF₃.

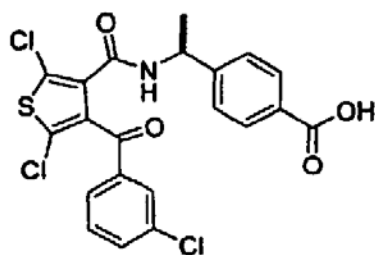
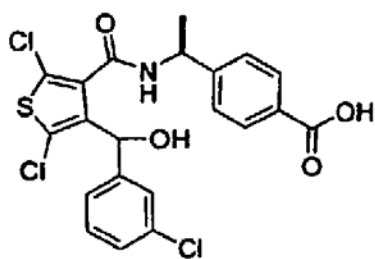
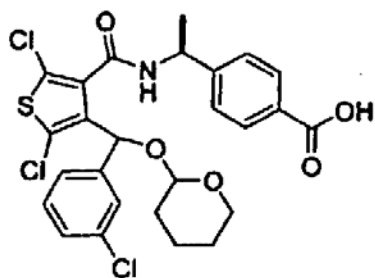
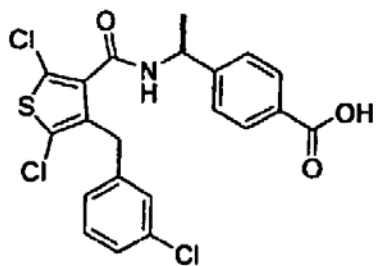
Dentro del segundo grupo, la invención abarca un segundo subgrupo de compuestos de fórmula I en la que R¹⁰ está sustituido en el grupo fenilo en la posición meta o para con respecto a la unión de **B**.

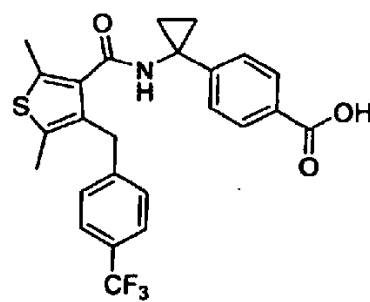
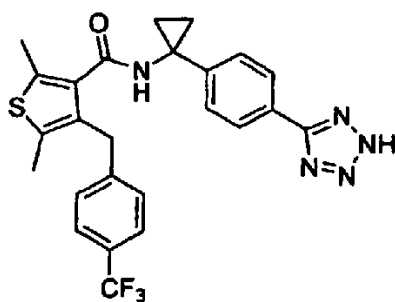
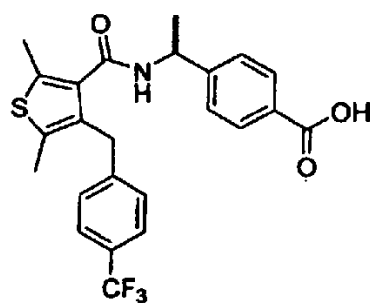
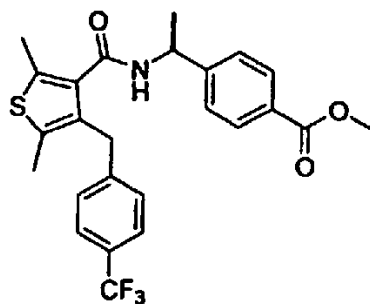
Dentro del segundo subgrupo, la invención abarca compuestos de fórmula I en la que R¹⁰ es CF₃ y está sustituido en el grupo fenilo en la posición meta o para con respecto a la unión de **B**.

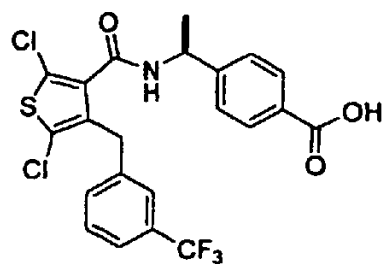
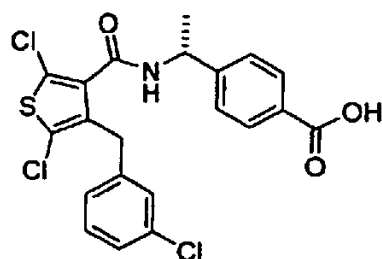
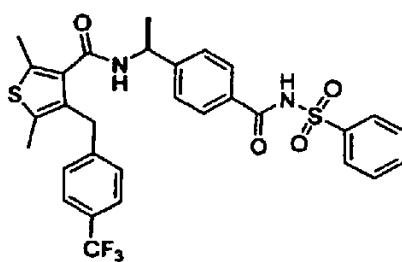
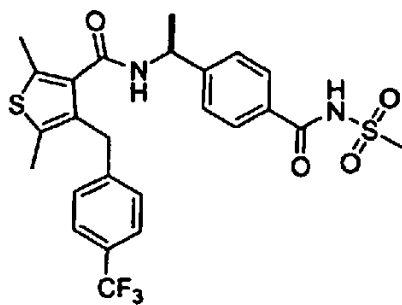
La invención también abarca compuestos seleccionados de la tabla siguiente:

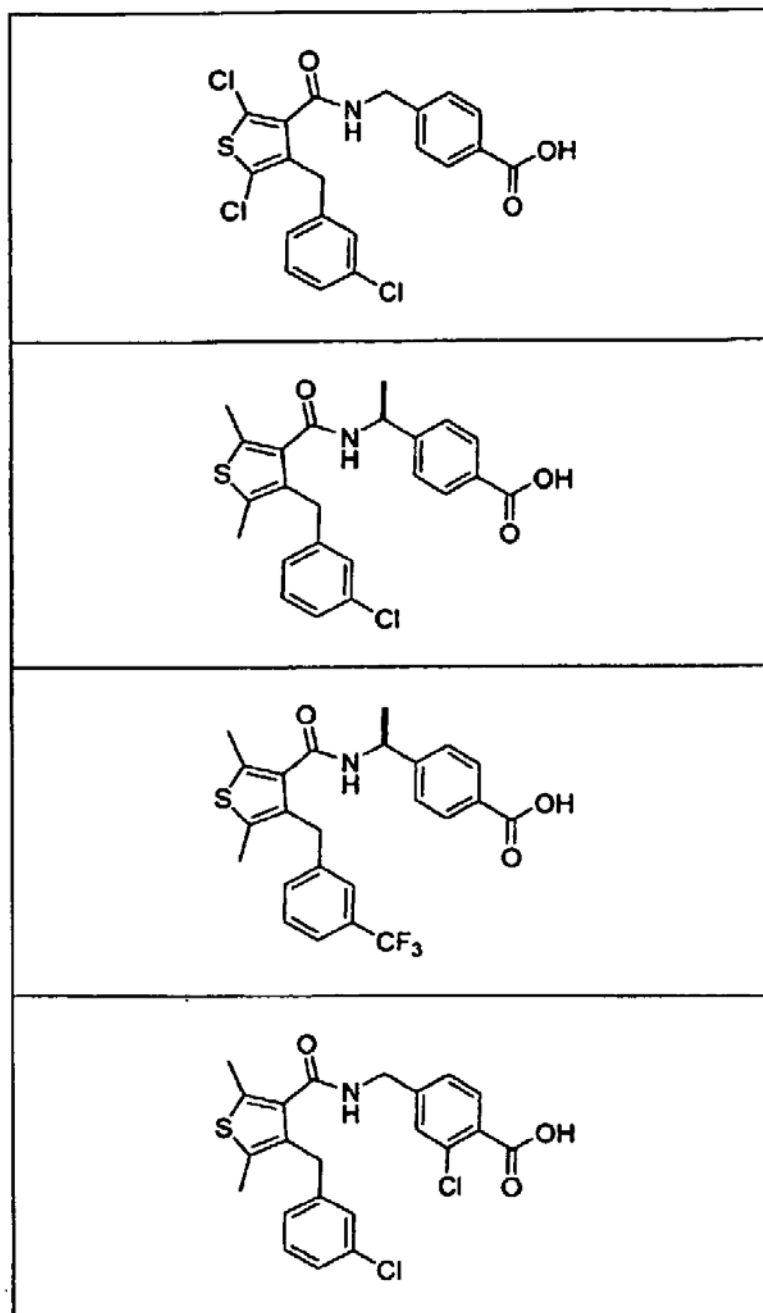


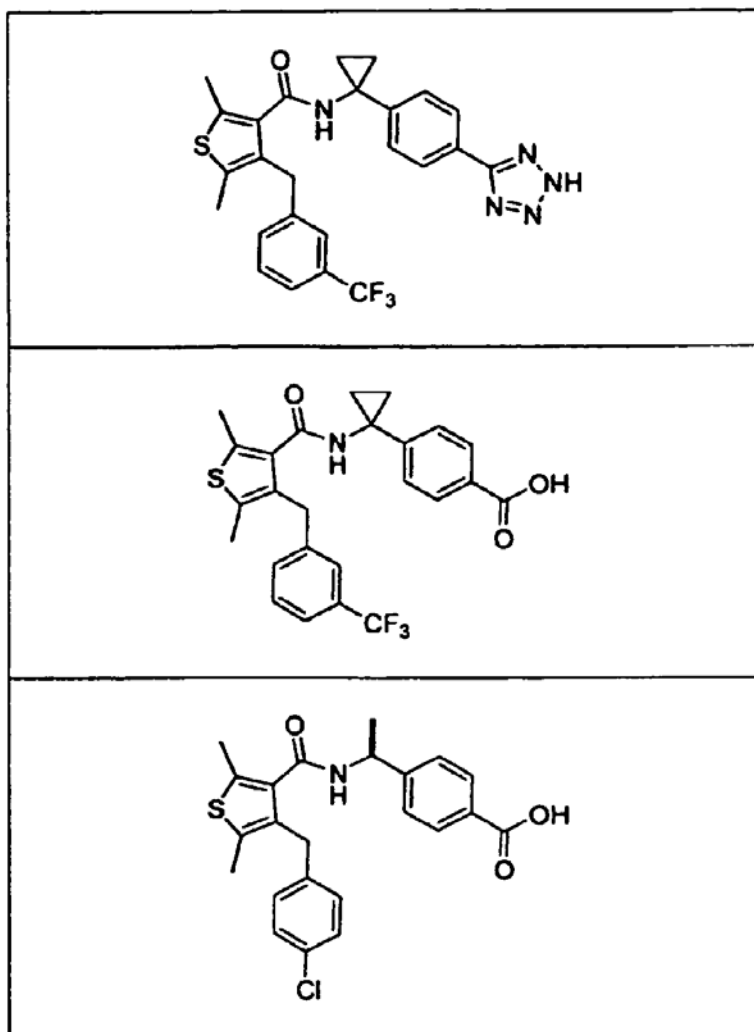












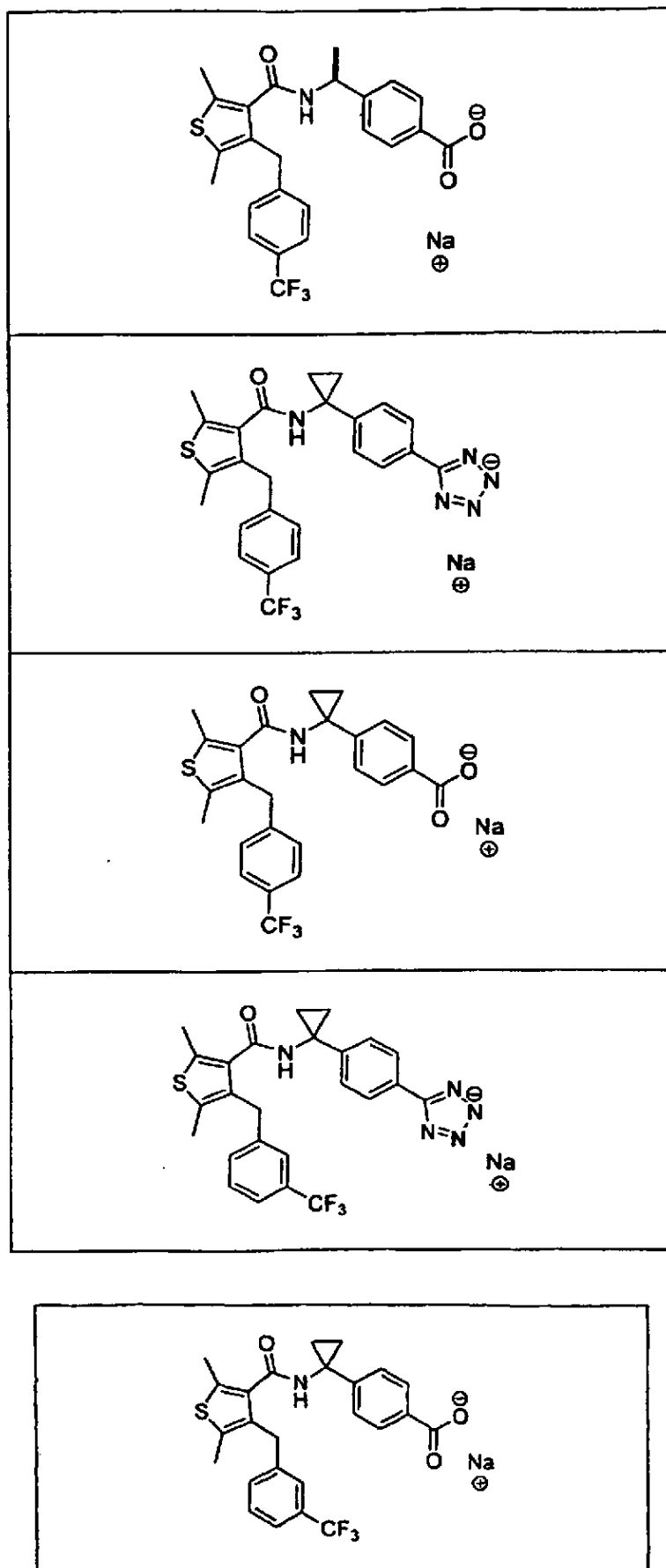
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

5

La invención también abarca compuestos seleccionados de la tabla anterior en los que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

La invención también abarca compuestos seleccionados de la tabla siguiente:

10



La invención también abarca una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

- 5 La invención también abarca un compuesto de fórmula I o fórmula II o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en medicina o veterinaria.

Se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece una afección que está mediada por el receptor EP4, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula II.

La invención también abarca el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula II para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que está mediada por el receptor EP4.

15 Definiciones

Las abreviaturas siguientes tienen los significados indicados:

20	DHP	= 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
	DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EDCI	= clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HATU	= hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>NNN'</i> -tetrametiluronio
25	NBS	= <i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	= <i>N</i> -clorosuccinimida
	PPTS	= <i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio
	PTSA	= ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
	TFA	= ácido trifluoroacético
30	TMSCl	= clorotrimetilsilano

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq" o "alc", tales como alcoxi, alcanilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

35 "Fluoroalquilo" significa alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de flúor.

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

"Alquinilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

45 "Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados monocíclicos o bicíclicos, que tienen cada uno de los mismos de 3 a 10 átomos de carbono. Un "análogo condensado" de cicloalquilo significa un anillo monocíclico condensado a un grupo arilo o heteroarilo en el que el punto de unión se encuentra en la porción no aromática. Los ejemplos de cicloalquilo y análogos condensados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo y similares.

"Alcoxi" significa grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen el número indicado de átomos de carbono. Alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

55 "Tioalcoxi" significa alcoxi tal como se ha definido anteriormente en el que el grupo -O- está reemplazado por -S-.

"Cicloalcoxi" tal como se ha definido anteriormente unido a un átomo de oxígeno, tal como ciclopropiloxi.

60 "Fluoroalcoxi" significa alcosi tal como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de flúor.

"Arilo" significa anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen solo átomos de carbono. Un "análogo condensado" de arilo significa un grupo arilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o un grupo heterociclilo monocíclico en los que el punto de unión se encuentra en la porción aromática. Los ejemplos de arilo y análogos condensados al mismo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, 1,4-benzodioxanilo y similares.

"Heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Un "análogo condensado" de heteroarilo significa un grupo arilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o un grupo heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión se encuentra en la porción aromática. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo y similares.

"Heterociclilo" significa anillos saturados monocíclicos o bicíclicos o anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, teniendo cada uno de los anillos de 3 a 10 átomos, en los que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Un "análogo condensado" de heterociclilo significa un heterociclo monocíclico condensado a un grupo arilo o heteroarilo en el que el punto de unión se encuentra en la porción no aromática. Los ejemplos de "heterociclilo" y análogos condensados de los mismos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolilo y similares. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o (1H,3H)-pirimidina-2,4-dionas N-sustituidas (uracilos N-sustituidos).

"Halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Isómeros ópticos - Diastereómeros – Isómeros geométricos - Tautómeros

Los compuestos de fórmula I y fórmula II pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden estar presentes, por lo tanto, como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas dichas formas isómeras de los compuestos de fórmula I y fórmula II.

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento contienen enlaces olefínicos dobles y, a no ser que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden estar presentes con diferentes puntos de unión de hidrógeno y se denominan tautómeros. Un ejemplo de este tipo puede ser una cetona y su forma enólica conocidos como tautómeros ceto-enólicos. Los tautómeros individuales, así como su mezcla, están abarcados dentro de los compuestos de fórmula I y fórmula II.

Los compuestos de fórmula I y fórmula II pueden separarse en pares diastereoisoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o EtOAc o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de este modo puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo usando una amina ópticamente activa con agente de resolución o una columna de HPLC quiral.

Alternativamente, puede obtenerse cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula general I o fórmula general II mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Son particularmente preferentes 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 que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son particularmente preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Se entenderá que, tal como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula I y fórmula II se pretende que también incluyan las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidades

5 Los compuestos de la invención son ligandos del receptor EP4 y, por lo tanto, son útiles como antagonistas o agonistas del receptor EP4 y tienen utilidad para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por este receptor.

10 En vista de la capacidad de unirse al receptor EP4, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de uno o más de los trastornos que siguen, dependiendo de si el compuesto es un agonista o un antagonista.

Los compuestos de la invención que son antagonistas del subtipo EP4 de receptores de PGE₂ son útiles para tratar enfermedades o afecciones que son dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide y cáncer.

15 Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de dolor articular crónico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil), incluida la propiedad de modificar la enfermedad y conservar la estructura de la articulación; dolor musculoesquelético; lumbalgia y dolor cervical; esguinces y distensiones musculares; dolor neuropático; dolor mantenido simpatéticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromalgia; dolor asociado con migrañas; dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas, tales como resfriado común; dolor reumático; dolor asociado con trastornos del intestino funcionales tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas y dismenorrea.

25 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollarse como consecuencia de una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que haya curado la lesión original. La lesión neuronal puede tener lugar en los nervios periféricos, las raíces posteriores, la médula espinal o determinadas regiones del cerebro. Los
30 síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente según la enfermedad o evento que los precipita. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; lumbalgia no específica; dolor de esclerosis múltiple; fibromalgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia trigeminal y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se conocen diversos fármacos que tienen eficacia limitada, raramente se logra un control
35 completo del dolor. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y se describen a menudo como dolor punzante y lacerante espontáneo, o dolor continuo ardiente. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "agujas y alfileres" (parestias y disestesias), sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación continua de
40 dolor después de la eliminación de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de, o déficit en, rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones dérmicas (por ejemplo, quemaduras solares, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas
45 tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis y de lesión aguda del tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos de los pulmones (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón de granjero, COPD); trastornos del aparato gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino,
50 enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migrañas, perioartritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastemia gravis, esclerosis múltiple, sorcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquema miocárdica, pirexia, lupus sistémico eritematoso, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

55 Los compuestos de la invención también son eficaces en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades con deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los compuestos de la invención también son eficaces para aumentar la latencia de infección por VIH.

60 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades de funcionamiento anormal de las plaquetas (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas).

Los compuestos de la invención también son útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.

65 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de impotencia o disfunción erectil.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades óseas caracterizadas por un metabolismo óseo o una reabsorción ósea anormales tales como osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumores malignos con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis. En un aspecto adicional los compuestos de la invención pueden ser útiles para inhibir la reabsorción ósea y/o promover la regeneración ósea.

Los compuestos de la invención también son útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de NSAID e inhibidores de COX-2.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides y estados de choque asociados con una reducción marcada de la tensión arterial (por ejemplo, choque séptico).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y de neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluida demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ALS, enfermedad neuronal motora); demencia vascular (incluida la demencia multiinfárctica); así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (incluida la infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencias vitamínicas; y deficiencia cognitiva leve asociada con el envejecimiento, en particular deficiencia de memoria asociada con la edad. Los compuestos de fórmula I y fórmula II también son útiles en el tratamiento de neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración después de apoplejía, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de apoplejía y esclerosis múltiple.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de tinitus.

Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o la reducción de dependencia de, o para prevenir o reducir la tolerancia o la tolerancia inversa a, un agente inductor de dependencia. Los ejemplos de agentes inductores de dependencia incluyen opiodes (por ejemplo morfina), depresores del SNC (por ejemplo etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de complicaciones de diabetes de tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveitis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de disfunción renal (nefritis, en particular glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea) y cáncer de colon.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento o la prevención de una neoplasia en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento de prevención. El término "tratamiento" incluye la inhibición parcial o total del crecimiento, propagación o metástasis de la neoplasia, así como la destrucción parcial o total de las células neoplásicas y/o síntomas asociados con neoplasia, incluidos dolor, anorexia o pérdida de peso. El término también incluye el uso de compuestos como agentes sensibilizadores para otras quimioterapias. El término "prevención" incluye bien prevenir la aparición de una neoplasia clínicamente evidente en conjunto o bien prevenir la aparición de un estado de neoplasia preclínicamente evidente en individuos con riesgo. También se pretende que esta definición abarque la prevención de la iniciación de células malignas o para detener o invertir la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento preventivo de los pacientes con riesgo de desarrollar la neoplasia. El término "sujeto", para fines de tratamiento, incluye cualquier sujeto humano o animal que tiene una cualquiera de las neoplasias conocidas y, preferentemente, es un sujeto humano. Para los procedimientos de prevención, el sujeto es cualquier sujeto humano o animal, y preferentemente es un sujeto humano con riesgo de desarrollar una neoplasia. El sujeto puede estar en riesgo debido a la exposición a agentes cancerígenos, estando genéticamente predispuesto para tener una neoplasia y similares.

El término "neoplasia" incluye tumores, neoplasias y pólipos tanto benignos como cancerosos. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir tumores, neoplasias y pólipos benignos, incluidos papiloma celular escamoso, tumor de célula basal, papiloma celular transicional, adenoma, gastrinoma, adenoma colangiocelular, adenoma hepatocelular, adenoma tubular renal, oncocitoma, tumor de glomus, nevus melanocítico, fibroma, mixoma, lipoma, leiomioma, rabdomioma, teratoma benigno, hemangioma, osteoma, condroma y meningioma. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar o prevenir tumores, neoplasias y pólipos cancerosos, incluidos carcinoma celular escamoso, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma, gastrinoma maligno, carcinoma colangiocelular, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula renal, melanoma maligno, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, teratoma

maligno, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, meningioma maligno, linfoma de no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y leucemia. Para los fines de la presente memoria, "neoplasia" incluye cáncer cerebral, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labios, cáncer bucal, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel tal como cánceres de células escamosas y cánceres de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a células epiteliales, mesenquimales o sanguíneas en todo el organismo. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir tumores, neoplasias y pólipos benignos y cancerosos de los tipos de células siguientes: epitelio escamoso, células basales, epitelio transicional, epitelio glandular, células G, epitelio de los conductos biliares, hepatocitos, epitelio tubular, melanocitos, tejido conectivo fibroso, esqueleto cardíaco, tejido adiposo, músculo liso, músculo esquelético, células germinales, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, hueso, cartílago, meninges, células linfoides y células hematopoyéticas. Los compuestos pueden usarse para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluidos aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los compuestos pueden usarse para evitar que se formen pólipos en pacientes con riesgo de FAP. Preferentemente, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir los cánceres siguientes: colorrectal, de esófago, de estómago, de mama, de cabeza y cuello, de piel, de pulmón, de hígado, de la vesícula biliar, del páncreas, de vejiga, de endometrio y de cuello uterino, de próstata, de tiroides y de cerebro.

Debe entenderse que la referencia al tratamiento incluye tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento preventivo, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Los agonistas de EP4 de la presente invención son útiles para tratar hipertensión ocular, glaucoma, edema macular, degeneración macular, para aumentar la velocidad de la sangre de la cabeza en el nervio retiniano y óptico, para aumentar la tensión de oxígeno en el nervio retiniano y óptico, para proporcionar un efecto neuroprotector o para una combinación de los mismos. Los agonistas de EP4 de la presente invención también son útiles para tratar estados patológicos o afecciones relacionados con una reabsorción ósea anormal, incluidos, pero sin limitación, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, recambio óseo aumentado anormalmente, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, fracturas óseas, artritis reumatoide, osteolisis periprotética, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia de tumores malignos y mieloma múltiple.

Intervalos de dosificación

La medida de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I o fórmula II variará, evidentemente, con la naturaleza y la gravedad de la afección que se está tratando y con el compuesto particular de fórmula I o fórmula II usado y de su vía de administración. La dosis variará también según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diario se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg y del modo más preferente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte, en algunos casos, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites.

Para usar en el caso de que se use una composición para la administración por vía intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg (preferentemente de 0,1 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de fórmula I o fórmula II por kg de peso corporal por día.

En el caso en el que se use una composición de uso oral, un intervalo de dosificación adecuado es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de las fórmulas I o II por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kg.

Para usar en el caso de que se use una composición para la administración por vía sublingual, un intervalo de dosificación adecuado es de 0,01 mg a aproximadamente 25 mg (preferentemente de 0,1 mg a aproximadamente 5 mg) de un compuesto de fórmula I o fórmula II por kg de peso corporal por día.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o fórmula II y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que abarque un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s) y el/los ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de

la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de fórmula I o fórmula II, ingrediente(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Se puede usar cualquier vía de administración adecuada para administrar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar una administración por vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I o fórmula II como ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

15 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica, parenteral (incluida la administración por vía subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (optálmica), transdérmica, pulmonar (inhalación por vía nasal o bucal), o administración por vía nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Estas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unidad y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

20 Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverizado en aerosol desde envases o nebulizadores presurizados. Los compuestos también puede suministrarse como polvos que pueden formularse y la composición de polvos puede inhalarse usando un dispositivo inhalador de polvos por insuflación. Los sistemas de administración preferentes para inhalación son aerosol de inhalación de dosis controladas (MDI), que puede formularse como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I o fórmula II en propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos, y aerosol de inhalación en polvo seco (DPI), que puede formularse como un polvo seco de un compuesto de fórmula I o fórmula II, con o sin excipientes adicionales.

Las formulaciones para administración por vía tópica adecuadas de un compuesto de fórmula I o fórmula II incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, ungüentos, lociones, polvos espolvoreables y similares.

35 En uso práctico, los compuestos de fórmula I y fórmula II pueden combinarse como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo por vía oral o parenteral (incluida la vía intravenosa). En la preparación de compuestos para formas de dosificación de uso oral se puede usar cualquiera de los agentes farmacéuticos, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas de uso oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones sólidas de uso oral, siendo preferentes sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación por vía oral ventajosa en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

50 Además de las formas de dosificación comunes indicadas anteriormente, los compuestos de fórmula I y de fórmula II también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos Nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, se moldea el producto dando la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluya libremente tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en un

máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. De forma deseable, cada comprimido contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo y cada sello o cada cápsula contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

5 Politerapia

Los compuestos de la fórmula I y la fórmula II pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/la prevención/la supresión o la mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la fórmula I o la fórmula II. Dichos otros fármacos pueden administrarse por la vía y en la cantidad que habitualmente se usan para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula I o fórmula II. Cuando se usa un compuesto de fórmula I o fórmula II simultáneamente con uno o más fármacos adicionales, es preferente una composición farmacéutica que contenga dichos fármacos adicionales además del compuesto de fórmula I o fórmula II. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de fórmula I o fórmula II. Los ejemplos de ingredientes activos adicionales que se pueden combinar con un compuesto de la fórmula I o la fórmula II, se administran bien por separado o bien en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero sin limitación: inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib o parecoxib; inhibidores de 5-lipoxigenasa; NSAID, tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas del receptor de leucotrieno; DMARD tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueadores del canal de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA, tales como agonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresores tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizantes de neuronas; inhibidores de la absorción monoaminérgicos tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT, tales como triptanos, por ejemplo sumatriptan, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano o rizatriptano; ligandos del receptor EP1; ligandos del receptor EP2; ligandos del receptor EP3; antagonistas de EP1; antagonistas de EP2 y antagonistas de EP3. Cuando los compuestos se usan en combinación con agentes terapéuticos adicionales, los compuestos pueden administrarse bien secuencialmente o bien simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse de forma conveniente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse o bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

La relación en peso del compuesto de la fórmula I o fórmula II con respecto al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de fórmula I o fórmula II con un NSAID la relación en peso del compuesto de fórmula I o fórmula II con respecto al NSAID se encontrará generalmente en el intervalo de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de fórmula I o fórmula II y otros ingredientes activos se encontrarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso se debería usar una dosis eficaz de cada uno de los ingredientes activos.

50 Ensayos para la determinación de la actividad biológica

Los compuestos de fórmula I y fórmula II pueden analizarse usando los ensayos siguientes para determinar su actividad de antagonista o agonista prostanoide *in vitro* e *in vivo* y su selectividad. Las actividades del receptor de prostaglandina demostradas son DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP y TP.

55 Expresión estable de receptores prostanoideos en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK) 293(ebna).

Los ADN del receptor prostanoideo que corresponden a las secuencias codificantes de longitud completa se subclonan en los sitios apropiados de vectores de expresión de mamífero y se transfectan a células HEK 293(ebna). Las células HEK 293(ebna) que expresan los ADN individuales se cultivan selectivamente y se aíslan colonias individuales después de 2-3 semanas de cultivo usando el procedimiento de anillo de clonación y subsiguientemente se amplían en líneas celulares de clonación.

60 Ensayos de unión al receptor prostanoide

65 Las células HEK 293(ebna) transfectadas se mantienen en cultivo, se recogen y las membranas se preparan por centrifugación diferencial, seguida por la lisis de las células en presencia de inhibidores de proteasa, para su uso en

ensayos de unión al receptor. Los ensayos de unión al receptor prostanoide (para DP1, DP2 (CRTH2), EP1, EP2, EP3-III, EP4, FP, IP, y TP) se realizan en MES 10 mM /KOH (pH 6,0) (las EP, FP y TP) o HEPES 10 mM /KOH (pH 7,4) (las DP e IP), que contienen EDTA 1 mM, catión divalente 2,5-30 mM y el radioligando apropiado. Los compuestos de síntesis se añaden en dimetilsulfóxido, que se mantiene constante al 1 % (v/v) en todas las incubaciones. La reacción se inicia mediante la adición de proteína de membrana. La unión no específica se determina en presencia de 10 μ M del prostanoide no radioactivo correspondiente. Las incubaciones se realizan durante 60-90 min a temperatura ambiente o a 30 °C y se terminan mediante una filtración rápida. La unión específica se calcula mediante la sustracción de la unión no específica de la unión total. Se calcula la unión específica residual en cada concentración de ligando y se expresa como función de la concentración del ligando con el fin de construir las curvas sigmoidales de concentración-respuesta. La afinidad de unión de los compuestos se determina calculando la constante de inhibición en equilibrio de a partir de la ecuación $K_i = \text{InPt}/I + [\text{radioligando}]/K_d$, en la que K_d es la constante de disociación en equilibrio para la interacción radioligando:receptor y InPt es el punto de inflexión de las curvas de dosis-respuesta.

Se analizaron los compuestos siguientes en el ensayo de unión anterior para el receptor EP4 y demostrar la actividad indicada. 1

Ejemplo	K_i del ensayo de union a hEP ₄ (nM)
1	$5,2 \pm 1,1$
2	$2,6 \pm 0,6$
3	$7,9 \pm 0,6$
4	$0,71 \pm 0,01$
5	$0,47 \pm 0,01$
6	124
7	$1,3 \pm 0,6$
8	51
9	1,8
10	$7,4 \pm 1,3$
12	$1,4 \pm 0,4$
14	$0,6 \pm 0,1$
16	$0,5 \pm 0,1$
18	308
19	133
20	$0,9 \pm 0,2$
21	$0,8 \pm 0,2$
22	$0,9 \pm 0,1$
23	$3,1 \pm 0,4$
24	$2,4 \pm 0,2$
25	30
26	$0,7 \pm 0,2$
28	$0,8 \pm 0,2$
30	$3,4 \pm 0,2$

Ensayos de agonista y antagonista del receptor prostanoide

Se realizan ensayos de mensajeros segundos de células completas que miden la estimulación de la acumulación de AMPc intracelular en células HEK-293 (ebna)-hEP4 para determinar si los ligandos del receptor son agonistas o antagonistas. Las células se recogen y se vuelven a suspender en HBSS que contiene HEPES 25 mM, pH 7.4. Las incubaciones contienen IBMX 0,5 mM (inhibidor de fosfodiesterasa, disponible de Biomol). Las muestras se incuban a 37 °C durante 10 min, la reacción se completa y después se miden los niveles de AMPc. Se añaden ligandos en dimetilsulfóxido, que se mantiene constante al 1 % (v/v, agonistas) o el 2 % (v/v, antagonistas) en todas las incubaciones. Para agonistas, las respuestas del mensajero segundo se expresan como función de la concentración de ligando y ambos valores de CE_{50} y la respuesta máxima se calcula mediante comparación con un patrón de PGE₂. Para antagonistas, la capacidad de un ligando para inhibir una respuesta del agonista se termina representando curvas de dosis-respuesta en presencia del agonista de PGE₂ a una concentración que corresponde a su CE_{70} . Los valores de CI_{50} se calculan como la concentración de ligando requerida para inhibir el 50 % de la actividad inducida por PGE₂.

Ensayo de edema de pata de rata

Este procedimiento es el mismo que se describe en Chan y col. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 1531-1537, 1995).

Hiperalgesia inflamatoria aguda inducida por carragenano en ratas

El procedimiento es el mismo que se describe en Boyce y col. (Neuropharmacology 33: 1609-1611, 1994).

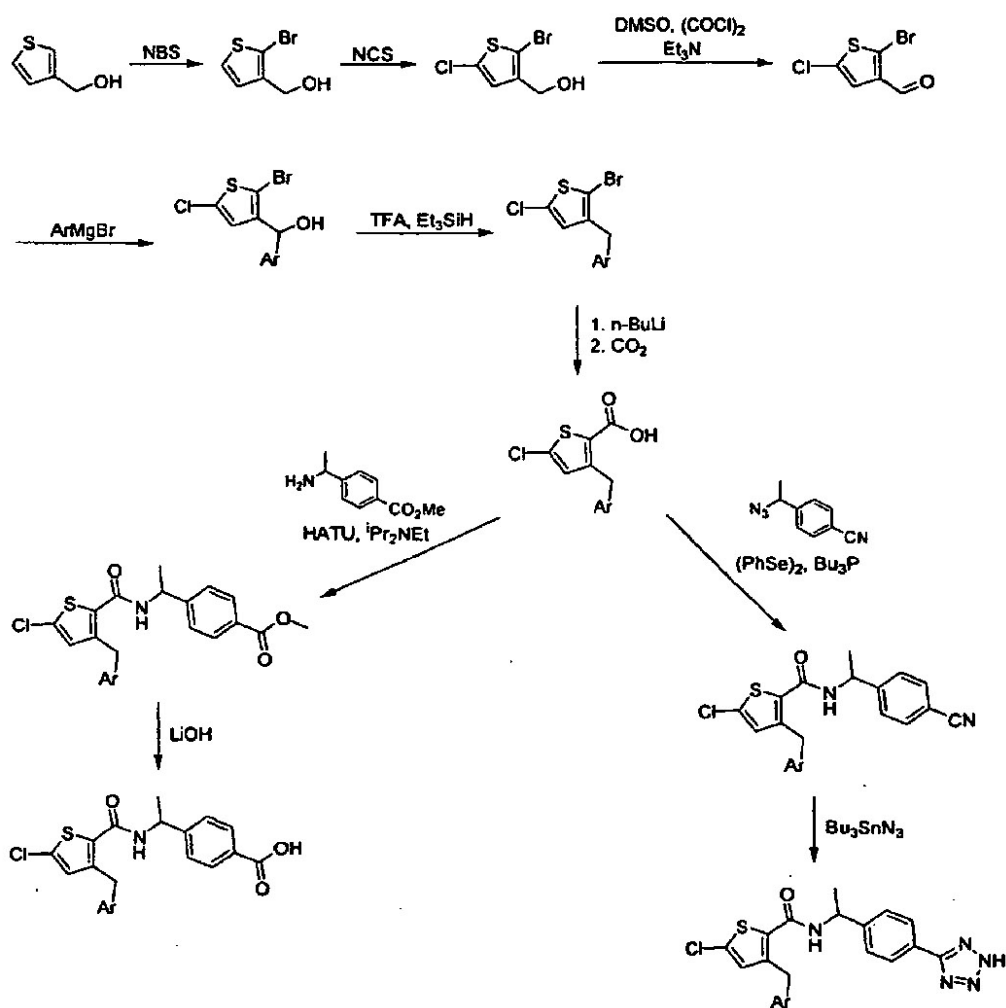
Artritis inducida por coadyuvante en ratas

Se pesaron ratas de Lewis hembra (peso corporal ~146-170 g), se marcaron en las orejas, se asignaron a grupos (un grupo de control negativo en el que no se indujo artritis, un grupo de control de vehículo, un grupo de control positivo al que se administró indometacina a una dosis diaria total de 1 mg/kg y cuatro grupos a los que se administró el compuesto de ensayo a unas dosis diarias totales de 0,10-3,00 mg/kg), de modo que los pesos corporales fueran equivalentes dentro de cada grupo. A cada uno de los seis grupos de 10 ratas se les inyectó en la pata trasera 0,5 mg de *Mycobacterium butyricum* en 0,1 ml de aceite mineral ligero (coadyuvante) y a un grupo de control negativo de 10 ratas no se le inyectó coadyuvante. Los pesos corporales, los volúmenes de las patas contralaterales (determinados por pletismografía de desplazamiento con mercurio) y las radiografías laterales (obtenidas mediante anestesia con quetamina y xilacina) se determinaron antes (día -1) y 21 días después de la inyección de coadyuvante, y los volúmenes de la pata primarios se determinaron antes (día -1) y los días 4 y 21 después de la inyección de coadyuvante. Las ratas se anestesiaron con una inyección por vía intramuscular de 0,03 – 0,1 ml de una combinación de quetamina (87 mg/kg) y xilacina (13 mg/kg) para las radiografías y la inyección de coadyuvante. Las radiografías se realizaron en ambas patas traseras el día 0 y el día 21 usando el Faxitron (45 kVp, 30 seconds) y una película Kodak X-OMAT TL y se revelaron en un procesador automático. Las radiografías se evaluaron para determinar cambios en los tejidos blandos y duros por un investigador que estaba ciego con respecto al tratamiento experimental. Los cambios radiográficos siguientes se clasificaron numéricamente según su gravedad: volumen del tejido blando aumentado (0-4), estrechamiento o ampliación de los espacios articulares (0-5) erosión subcondrial (0-3), reacción periosteal (0-4), osteolisis (0-4) subluxación (0-3) y cambios articulares degenerativos (0-3). Los criterios específicos se usan para establecer el grado numérico de gravedad de cada cambio radiográfico. La puntuación máxima posible por pie fue de 26. Un compuesto de ensayo a dosis diarias totales de 0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg/día, indometacina a una dosis diaria total de 1 mg/kg/día, o vehículo (metocel al 0,5 % en agua estéril) se administran por vía oral dos veces al día comenzando por la postinyección de coadyuvante y continuando durante 21 días. Los compuestos se preparan semanalmente, se refrigeran en la oscuridad antes de usarlos y se mezclan agitando inmediatamente antes de su administración.

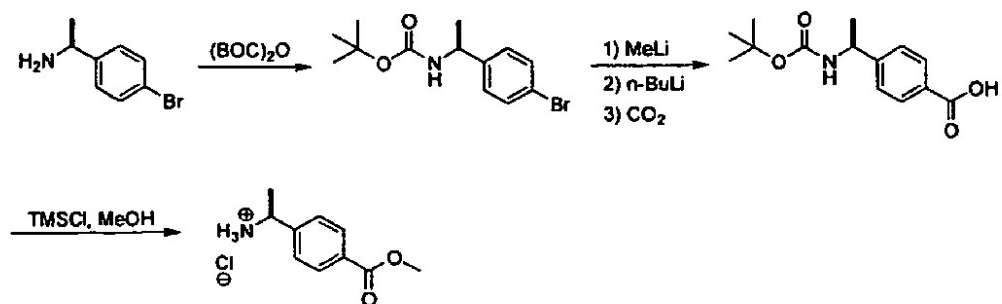
La invención se ilustra adicionalmente mediante los procedimientos de síntesis y los ejemplos siguientes.

Procedimientos de síntesis:

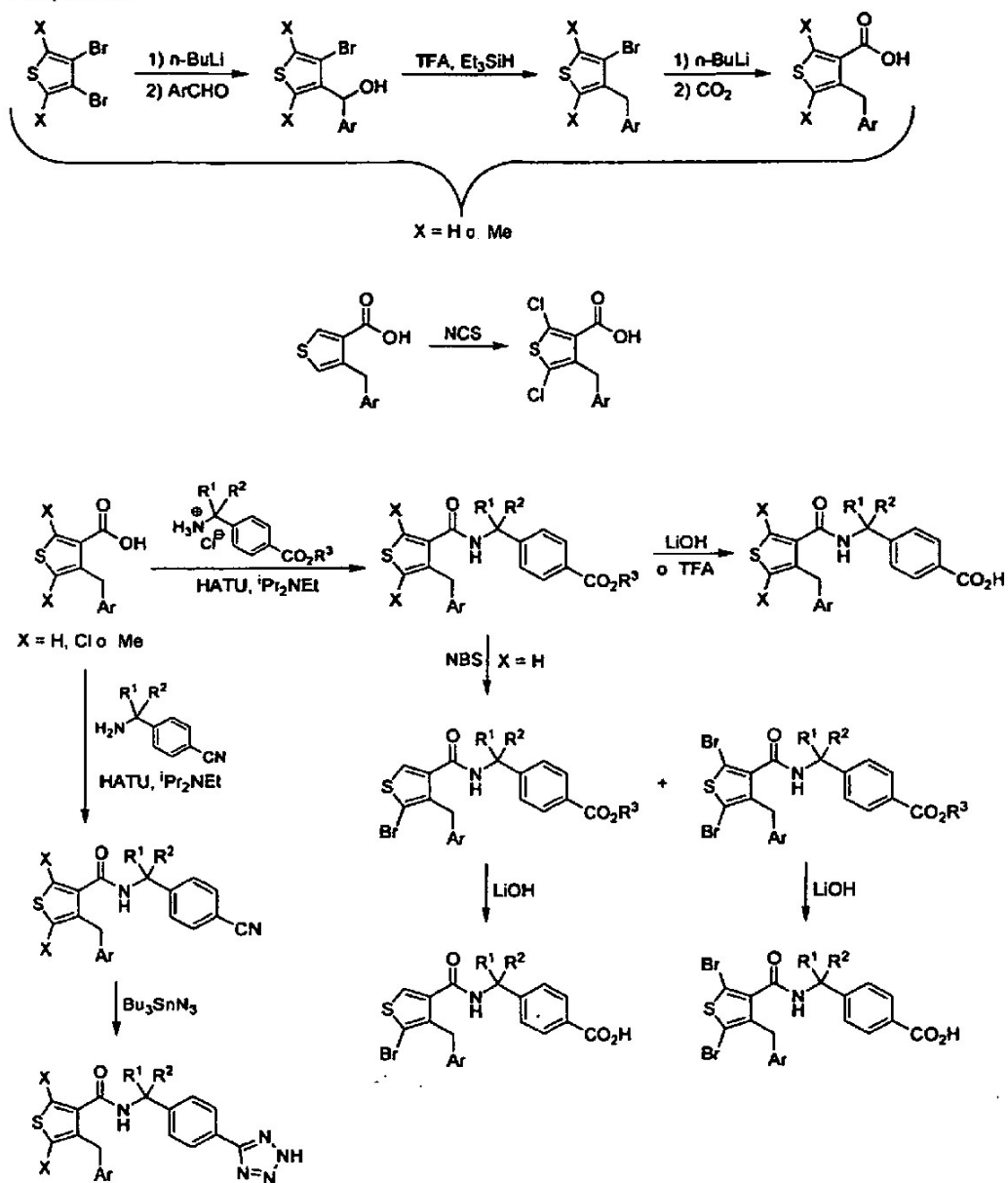
Esquema 1



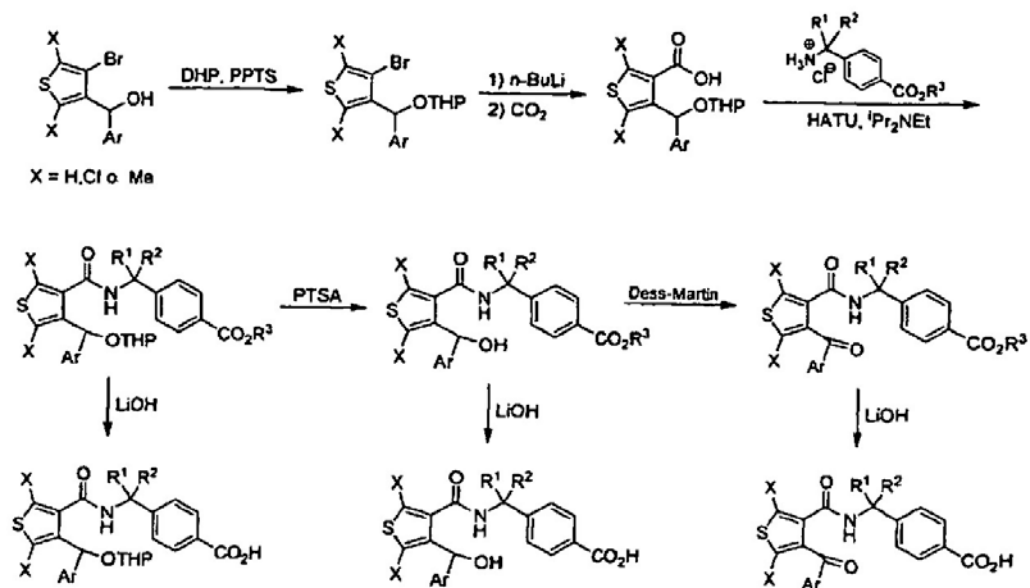
Esquema 2



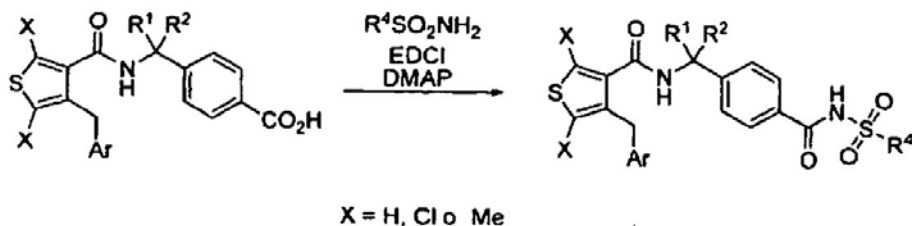
Esquema 3



Esquema 4

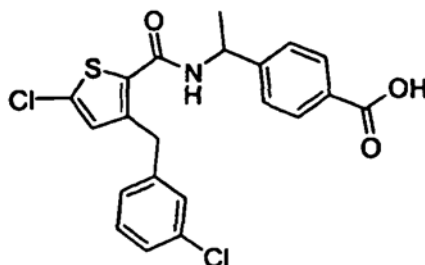


Esquema 5

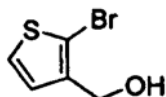


Ejemplo 1

- 5 ácido 4-[1-({[5-cloro-3-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico



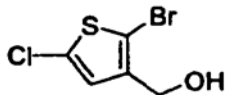
Etapas 1: 2-bromo-3-hidroximetiltiofeno



- 10 A una solución de 3-tiofenometanol (8,20 g, 71,8 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se añadió agua (10 ml) y después *N*-bromosuccinimida (12,8 g, 71,8 mmol) y la solución se agitó a t.a. durante 1 h. La mayor parte del disolvente se evaporó al vacío y el residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua (3x) y salmuera. La capa orgánica se

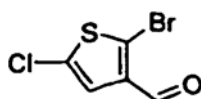
secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío dando el producto deseado como un aceite amarillo. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.

Etapas 2: (2-bromo-5-metil-3-tienil)metanol



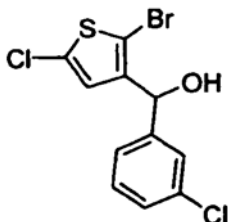
A una solución de 2-bromo-3-hidroximetiltiofeno del ejemplo 1, etapa 1 (13,0 g, 67,3 mmol) en THF (100 ml) y agua (10 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (9,88 g, 74,0 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se procesó como anteriormente proporcionando el producto deseado. El producto bruto se usó directamente.

Etapas 3: 2-bromo-5-clorotiofeno-3-carbaldehído



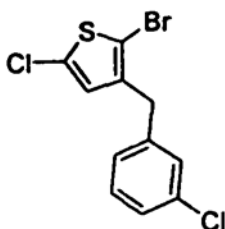
A una solución de DMSO (2,10 ml, 29,7 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C se añadió cloruro de oxalilo (1,90 ml, 26,8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min a la temperatura. Después se añadió a la misma (2-bromo-5-cloro-3-tienil)metanol del ejemplo 1, etapa 2 (4,50 g, 19,8 mmol, bruto) en diclorometano (25 ml) mediante una cánula y la solución resultante se agitó durante 30 min. Se añadió trietilamina (6,40 ml, 45,5 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó calentar lentamente al aire. La mezcla se concentró al vacío y después se volvió a suspender en éter y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío proporcionando el compuesto deseado. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.

Etapas 4: (2-bromo-5-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metanol



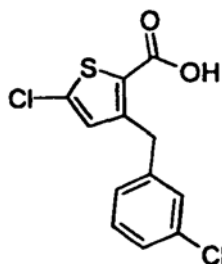
A una solución de 2-bromo-5-clorotiofeno-3-carbaldehído del ejemplo 1, etapa 3 (2,50 g, 11,1 mmol) en THF/éter a -78°C se añadió bromuro de 3-clorofenilmagnesio (26,6 ml, 0,5 M en THF) en 2 min y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 min, se inactivó con NH_4Cl saturado/agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-20 %/hexanos) dando el producto deseado.

Etapas 5: 2-bromo-5-cloro-3-(3-clorobencil)tiofeno



A una solución de (2-bromo-5-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metanol del ejemplo 1, etapa 4 (2,50 g, 7,40 mmol) en diclorometano a t.a. se añadió ácido trifluoroacético (5,70 ml, 74,0 mmol) (se formó una solución roja) y después trietilsilano (5,91 ml, 37,0 mmol) (la solución roja se tornó amarilla) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno y después se bombeó a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos) dando el producto deseado como un aceite incoloro.

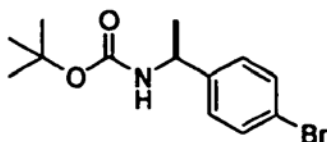
Etapas 6: ácido 5-cloro-3-(3-clorobencil)tiofeno-2-carboxílico



A una solución de 2-bromo-5-chloro-3-(3-clorobencil)tiofeno del ejemplo 1, etapa 5 (1,56 g, 4,84 mmol) en THF a -78 °C en atmósfera de N₂ se añadió *n*-butil-litio (2,5 M, hexanos, 2,13 ml, 5,32 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 5 min. Se borboteó gas CO₂ en exceso a la mezcla de reacción y la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se inactivó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. El producto bruto se cristalizó a partir de éter/hexano dando el producto deseado como un sólido blanco.

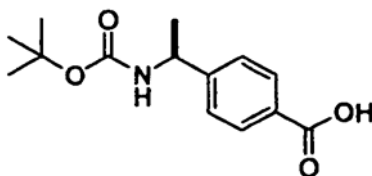
Las etapas 7 a 9 describen la preparación de cloruro de (1*S*)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio. El enantiómero (*R*) y el racemato (±) se prepararon siguiendo la misma secuencia.

Etapas 7: [(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo



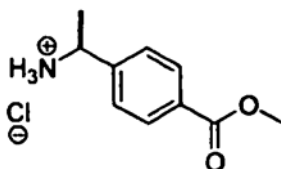
A una solución de (*S*)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (Alfa Aesar, 62,9 g, 314 mmol, 98 % de ee) en THF (500 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-terc-butilo sólido (75,3 g, 345 mmol) y después trietilamina (88,3 ml, 628 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El sólido blancuzco obtenido se lavó con éter/hexano y el sólido se secó a alto vacío dando el producto deseado.

Etapas 8: ácido 4-[(1*S*)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoico



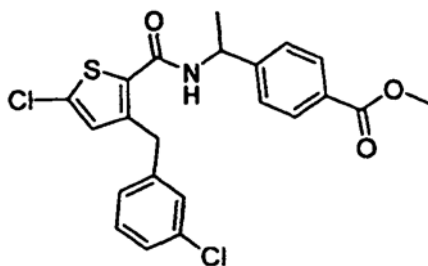
A una solución de [(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo del ejemplo 1, etapa 7 (91,7 g, 305 mmol) en THF (1,5 l)/éter (300 ml) a -20 °C se añadió metal-litio (1,6 M en éter, 229 ml, 366 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a 0 °C y se agitó durante 30 min y después se enfrió a -72 °C (temperatura interna). Se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 146 ml, 366 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -72 °C durante 30 min. Se borboteó gas CO₂ en exceso en la mezcla de reacción (formación de sólido blanco) y la suspensión se dejó calentar al aire durante 30 min y después se añadieron a la misma 18 ml de ácido acético. La suspensión se agitó a t.a. durante 1 h y después se filtró. El sólido se recogió y se volvió a disolver en ácido acético (50 ml), acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El producto bruto se lavó con éter y se secó al vacío dando el producto deseado.

Etapas 9: cloruro de (1*S*)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio



A una suspensión de ácido 4-[(1*S*)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoico del ejemplo 1, etapa 8 (48,0 g, 181 mmol) en MeOH (175 ml) a t.a. se añadió clorotrimetilsilano (116 ml, 905 mmol) y la suspensión se agitó a t.a. durante 6 h (convirtiéndose en una solución transparente). La solución se concentró al vacío dando un sólido blanco que se trituró con éter y se filtró. El sólido blanco se recogió y se secó a alto vacío dando el producto deseado.

Etapas 10: 4-[1-[(5-chloro-3-(3-clorobencil)-2-tienil)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo



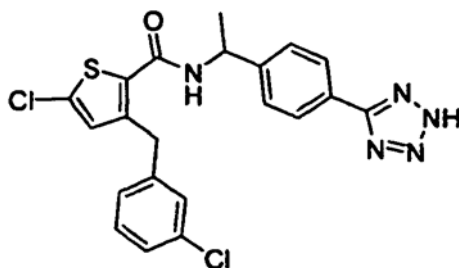
La solución que contenía 5-cloro-3-(3-clorobencil)tiofeno-2-carboxílico del ejemplo 1, etapa 6 (200 mg, 0,696 mmol) y cloruro de (±)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio preparado según el ejemplo 1, etapas 7 a 9 (180 mg, 0,835 mmol) en DMF se enfrió a 0 °C y se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (317 mg, 0,835 mmol) y después N,N-diisopropiletilamina (304 µl, 1,74 mmol, 2,5 eq) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y se diluyó con agua y EtOAc/éter. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se filtraron. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (10-40 % de EtOAc/hexano en 15 min) dando el producto deseado como un sólido blanco.

Etapa 11: ácido 4-[1-([5-cloro-3-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoico

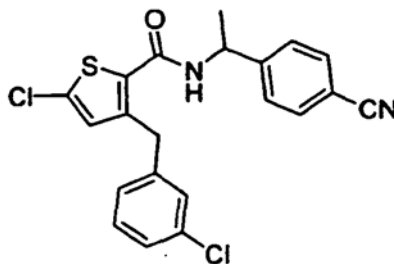
Una mezcla de 4-(1-([5-cloro-3-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo del ejemplo 1, etapa 10 (81,0 mg, 0,181 mmol) y LiOH (0,9 ml, 1 M en agua) en THF (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se agitó durante una noche a t.a. y se concentró. El residuo se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío dando el producto deseado como un sólido blanco. MS (-ESI): m/z 432,0 (M-1).

Ejemplo 2

5-cloro-3-(3-clorobencil)-N-[1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]-tiofeno-2-carboxamida



Etapa 1: 5-cloro-3-(3-clorobencil)-N-[1-(4-cianofenil)etil]-tiofeno-2-carboxamida



A una suspensión de ácido 5-cloro-3-(3-clorobencil)tiofeno-2-carboxílico del ejemplo 1, etapa 6 (230 mg, 0,801 mmol), 4-(1-azidoetil)benzonitrilo (146 mg, 0,848 mmol) [preparado según Thompson y col. J. Org. Chem. 1993, 58, 5886, después de la reducción del 4-acetilbenzonitrilo disponible comercialmente] y diselenuro de difenilo (549 mg, 1,76 mmol) en acetonitrilo a t.a. en atmósfera de N₂ se añadió tributilfosfina (217 µL, 0,881 mmol, 1,1 eq) gota a gota (la suspensión se disolvió, ligeramente exotérmica) y la mezcla se agitó a t.a. durante 6 h, se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con éter. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (10-40 % de EtOAc/hexano) dando el producto deseado.

Etapa 2: 5-cloro-3-(3-clorobencil)-N-[1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil]-tiofeno-2-carboxamida

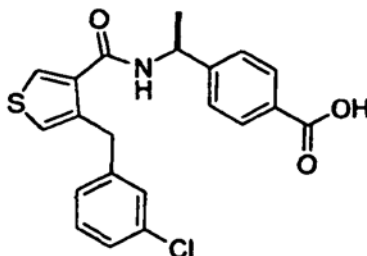
Una mezcla de 5-cloro-3-(3-clorobencil)-N-[1-(4-cianofenil)etil]tiofene-2-carboxamida del ejemplo 2, etapa 1 (192 mg, 0,462 mmol) y azidotributilestano (0,380 ml, 1,39 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂

durante 3 h y se enfrió a t.a. El producto bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (2-10 % iPrOH/hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanco. MS (-ESI): m/z 456 (M-1)⁻.

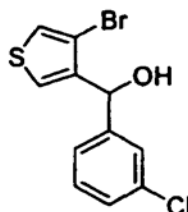
Ejemplo 3

5

ácido 4-[-(1S)-1-({[4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico

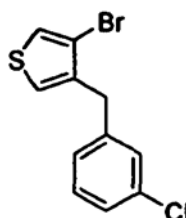


Etapas 1: (4-bromo-3-tienil)(3-clorofenil)metanol



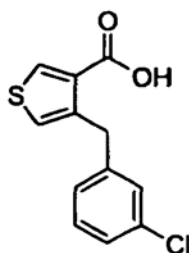
- 10 Se añadió gota a gota 3,4-dibromotiofeno (15,5 g, 64,1 mmol) a una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 25,6 ml, 64,1 mmol) en Et₂O (50 ml) a -78 °C. Después de 1,5 h, se añadió gota a gota 3-clorobenzaldehído (7,29 ml, 64,1 mmol) a la suspensión beis. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y se dejó calentar a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄OAc ac. al 25 %. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo pálido. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.
- 15

Etapas 2: 3-bromo-4-(3-clorobencil)tiofeno



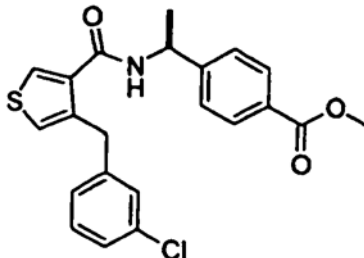
- 20 A (4-bromo-3-tienil)(3-clorofenil)metanol del ejemplo 3, etapa 1 (144 mg, 0,474 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0 °C, se añadieron sucesivamente trietilsilano (303 µl, 1,90 mmol), rápidamente y TFA (364 µl, 4,74 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con NaHCO₃ ac. al 5 %. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (tolueno/hexano 5:95) proporcionando el producto deseado como un aceite incoloro.
- 25

Etapas 3: ácido 4-(3-clorobencil)tiofeno-3-carboxílico



Se hizo reaccionar 3-bromo-4-(3-clorobencil)tiofeno del ejemplo 3, etapa 2 (6,22 g, 21,6 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 6 (se usó Et₂O como disolvente en vez de THF), proporcionando el producto deseado como un sólido blancuzco que se usó directamente sin purificación adicional.

5 Etapa 4: 4-[-(1S)-1-({[4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo



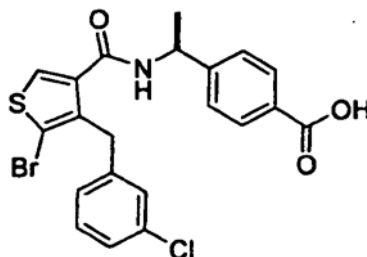
10 Se hizo reaccionar ácido 4-(3-clorobencil)tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 3, etapa 3 (380 mg, 1,50 mmol) con cloruro de (1S)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio del ejemplo 1, etapa 9, en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 10. Después de la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 40:60 a 95:5) se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco.

Etapa 5: ácido 4-[-(1S)-1-({[4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico

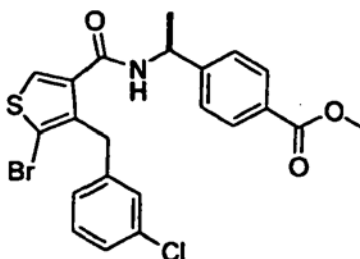
15 Se hizo reaccionar 4-[-(1S)-1-({[4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo del ejemplo 3, etapa 4 (100 mg, 0,242 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11, proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. MS (-ESI): m/z 398 (M-1)⁻.

Ejemplo 4

20 ácido 4-[-(1S)-1-({[5-bromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico



Etapa 1: 4-[-(1S)-1-({[5-bromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo



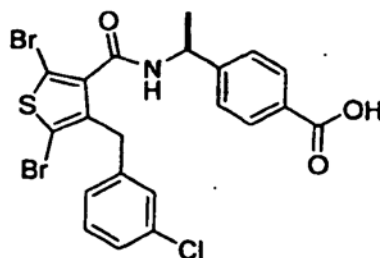
25 Se añadió N-bromosuccinimida (43,0 mg, 0,242 mmol) a 4-[-(1S)-1-({[4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo del ejemplo 3, etapa 4 (50,0 mg, 0,121 mmol) en 1:1 CH₂Cl₂/AcOH (1,2 ml). Después de 16 h, la reacción se vertió lentamente en NaHCO₃ ac. al 5 %. La capa acuosa se extrajo una vez con CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. al 5 %, Na₂S₂O₃ sat. y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (0-2 % de EtOAc/CHCl₃ en 15 min) proporcionando el producto deseado como un sólido marrón.

30 Etapa 2: ácido 4-[-(1S)-1-({[5-bromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico

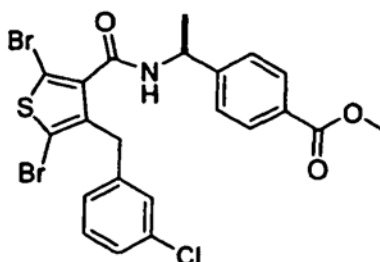
35 Se hizo reaccionar 4-[-(1S)-1-({[5-bromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo del ejemplo 4, etapa 1 (25,0 mg, 0,0507 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. Después de la trituración del producto bruto en EtOAc/hexano 1:1 se obtuvo el producto deseado como un sólido blancuzco. EM (-APCI): m/z 476 (M-1)⁻.

Ejemplo 5

ácido 4-[-(1S)-1-([2,5-dibromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoico



5 Etapa 1: 4-[-(1S)-1-([2,5-dibromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoato de metilo



Se añadió *N*-bromosuccinimida (43,0 mg, 0,242 mmol) a 4-[-(1S)-1-([4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil)-amino]etil]benzoato de metilo del ejemplo 3, etapa 4 (50,0 mg, 0,121 mmol) en DMF (1 ml). Después de 20 h a 50 °C, la reacción se vertió en NaHCO₃ sat./agua 1:1. La capa acuosa se extrajo con EtOH y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (0-2 % de EtOAc/CHCl₃ en 15 min) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco.

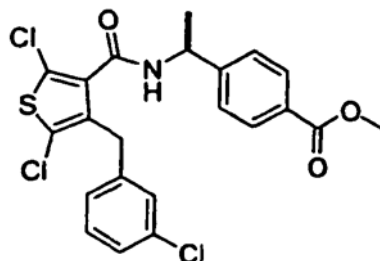
15 Etapa 2: ácido 4-[-(1S)-1-([2,5-dibromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoico

Se hizo reaccionar 4-[-(1S)-1-([2,5-dibromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo del ejemplo 5, etapa 1 (27,0 mg, 0,0472 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. Después de la trituration del producto bruto en EtOAc/hexano 1:9 se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. EM (-APCI): m/z 554 (M-1)⁺.

20

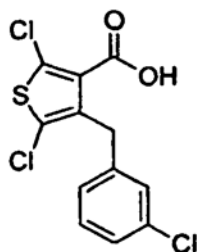
Ejemplo 6

4-[-(1S)-1-([2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoato de metilo



25

Etapa 1: ácido 2,5-dicloro-(3-clorobencil)tiofeno-3-carboxílico



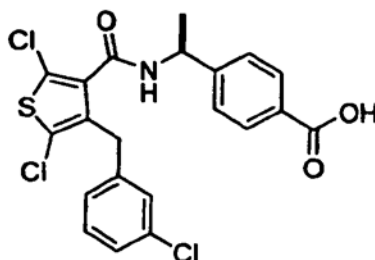
Se añadió *N*-clorosuccinimida (4,46 g, 33,4 mmol) a ácido 4-(3-clorobencil)tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 3, etapa 3 (4,02 g, 15,9 mmol) en AcOH (40 ml). Después de 2 h a 110 °C, el disolvente se coevaporó con tolueno (3x). El residuo se repartió entre CHCl₃ (250 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20:80 a 30:70 EtOAc/hexano que contenía el 0,5 % de AcOH), proporcionando el producto deseado como un sólido beis.

Etapa 2: 4-[-(1*S*)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo

Se hizo reaccionar ácido 2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 6, etapa 1 (1,90 g, 5,91 mmol) con cloruro de (1*S*)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio del ejemplo 1, etapa 9 en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 10. El producto bruto se purificó mediante un sistema cromatografía ultrarrápida Combi (2-5 % de EtOAc/tolueno en 20 min), proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. EM (-APCI): *m/z* 480 (M-1)⁺.

Ejemplo 7

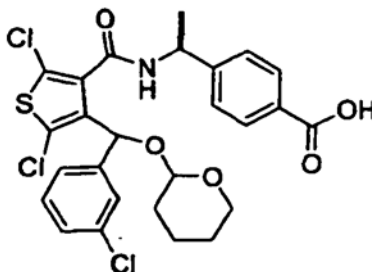
ácido 4-[-(1*S*)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico



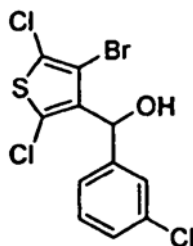
Se hizo reaccionar 4-[-(1*S*)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo del ejemplo 6, etapa 2 (2,11 g, 4,37 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. El producto bruto se trituro en Et₂O proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. EM (-APCI): *m/z* 466 (M-1)⁺.

Ejemplo 8

ácido 4-[-(1*S*)-1-({[2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico

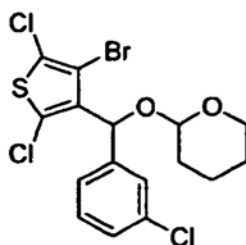


Etapa 1: (4-bromo-2,5-dicloro-3-tienil)(3-clorofenil)metanol



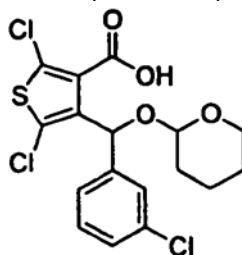
A una solución de 3,4-dibromo-2,5-diclorotiofeno (2,00 g, 6,43 mmol) en THF (18 ml) a -78°C , se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 2,57 ml, 6,43 mmol) gota a gota. Después de 30 min, se añadió gota a gota 3-clorobenzaldehído (0,732 ml, 6,43 mmol) a la solución amarilla. La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a 0°C . Después de 30 min, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4OAc ac. al 25 %. La capa acuosa se extrajo con EtOH y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50:80 a 80:20 CHCl_3 /hexano), proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo pálido.

Etapa 2: 2-[(4-bromo-2,5-dicloro-3-tienil)(3-clorofenil)metoxi]tetrahidro-2H-pirano



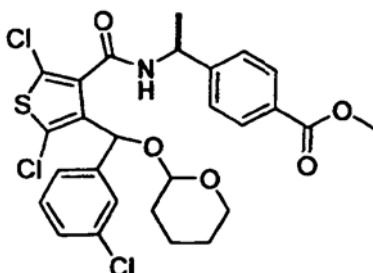
Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (74,0 mg, 0,293 mmol) a (4-bromo-2,5-dicloro-3-tienil)(3-clorofenil)metanol del ejemplo 8, etapa 1 (1,09 g, 2,93 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (2,67 ml, 29,3 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml). Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 y se lavó con NaHCO_3 ac. al 5 %, agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (30-50 % de CHCl_3 /hexano en 20 min), proporcionando el producto deseado como una goma incolora.

Etapa 3: ácido 2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofeno-3-carboxílico



Se hizo reaccionar 2-[(4-bromo-2,5-dicloro-3-tienil)(3-clorofenil)metoxi]tetrahidro-2H-pirano del ejemplo 8, etapa 2 (334 mg, 0,731 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 6 (se usó Et_2O como disolvente en vez de THF; la reacción se inactivó con NH_4OAc ac. al 25 % en vez de con HCl 1 N). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50:50 EtOAc/hexano que contenía el 0,25 % de AcOH), proporcionando el producto deseado como una espuma blanca.

Etapa 4: 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]-3-tienil)carbonil]amino]etil]-benzoato de metilo



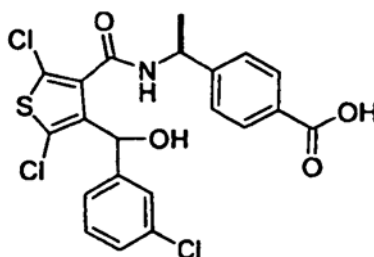
Se hizo reaccionar ácido 2,5-dicloro-4-[(3-clorobencil)(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 8, etapa 3 (207 mg, 0,491 mmol) con cloruro de (1S)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio del ejemplo 1, etapa 9 en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 10. El producto bruto se purificó mediante un sistema cromatografía ultrarrápida Combi (2-8 % de EtOAc/tolueno en 20 min), proporcionando el producto deseado como una espuma blanca.

Etapa 5: ácido 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoico

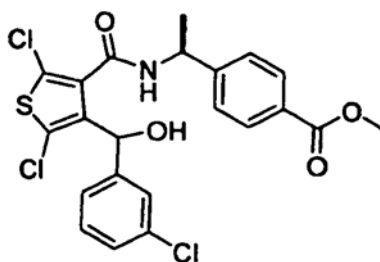
Se hizo reaccionar 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoato de metilo del ejemplo 8, etapa 4 (21,3 mg, 0,0365 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄OAc ac. al 25 % (en vez de una acidificación con HCl 1 N). El producto deseado se obtuvo como una espuma blanca y se usó sin purificación adicional. EM (-APCI): m/z 566 (M-1)⁺.

Ejemplo 9

ácido 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoico



Etapa 1: 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoato de metilo



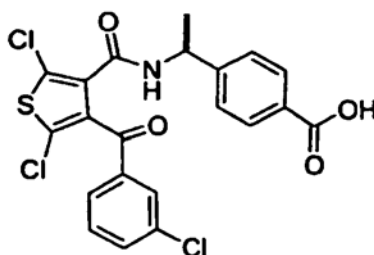
Se añadió monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (6,00 mg, 0,0338 mmol) a 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo del ejemplo 8, etapa 4 (197 mg, 0,338 mmol) en MeOH (2 ml). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. al 5 % y se estrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. al 5 %, agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (2-8 % de EtOAc/tolueno en 20 min), proporcionando el producto deseado como una goma incolora.

Etapa 2: ácido 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoico

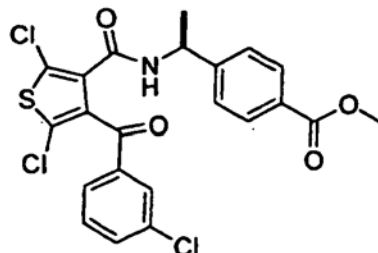
Se hizo reaccionar 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoato de metilo del ejemplo 9, etapa 1 (49,0 mg, 0,0982 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄OAc ac. al 25 % (en vez de una acidificación con HCl 1 N). El producto deseado se obtuvo como una espuma blancuzca que no se purificó posteriormente. MS (-ESI): m/z 482 (M-1)⁺.

Ejemplo 10

ácido 4-[-(1S)-1-[(2,5-dicloro-4-(3-clorobenzoil)-3-tienil)carbonil)amino]etil]-benzoico



Etapa 1: 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobenzoil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo



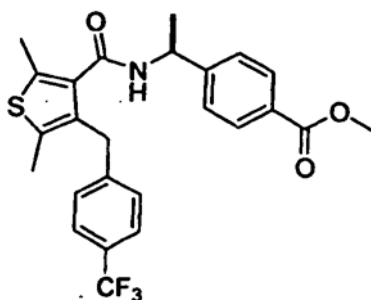
Se añadió periodinano de Dess-Martin (114 mg, 0,268 mmol) a 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobenzoil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo del ejemplo 9, etapa 1 (89,0 mg, 0,178 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml). Después de 17 h, la suspensión se vertió en 20 ml de NaHCO_3 sat. que contenía 7 eq de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se agitó durante 10 min, después de lo cual se obtuvieron capas transparentes. La capa acuosa se extrajo una vez con CHCl_3 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 ac. al 5 %, agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (2-8 % de EtOAc/tolueno en 20 min), proporcionando el producto deseado como un sólido blanco.

Etapa 2: ácido 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobenzoil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoico

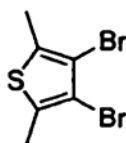
Se hizo reaccionar 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobenzoil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo del ejemplo 10, etapa 1 (73,0 mg, 0,147 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. La mezcla de reacción se neutralizó con NH_4OAc ac. al 25 % (en vez de una acidificación con HCl 1 N). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (35:65 EtOAc/hexano que contenía el 0,25 % de AcOH), proporcionando el producto deseado como un sólido blancuzco. EM (-APCI): m/z 480 ($\text{M}-1$).

Ejemplo 11

4-[(1S)-1-({[2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil}amino)etil]-benzoato de metilo



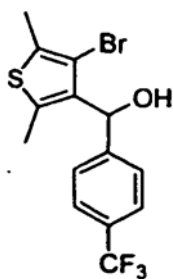
Etapa 1: 3,4-dibromo-2,5-dimetiltiofeno



Un matraz de fondo redondo de 2 l cargado con *N*-bromosuccinimida (92,0 g, 516 mmol) se recubre con papel de aluminio para ocultarlo de la mayor parte de la luz natural en una cubierta oscura. Después de la adición de 600 ml de 1,2-dicloroetano en atmósfera de nitrógeno con un termopar, la suspensión se trató a t.a. con una porción de 2,5-dimetiltiofeno (Lancaster) (27,6 g, 246 mmol) en 25 ml de 1,2-dicloroetano. La temperatura aumenta a 50 °C en un periodo de aproximadamente 10 minutos con pérdida de espesor de la suspensión naranja. Después de 90 minutos,

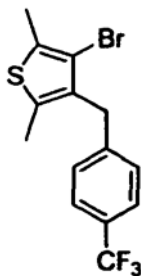
el análisis por HPLC de la suspensión muestra un consumo completo del material de partida y una cantidad despreciable de material monobromado. Se añade 1 l de hexanos y la reacción se agita durante 15 minutos. El precipitado se separa por filtración y se descarta. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se recoge en 240 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se trata con 18 ml de *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (Lancaster) y se agita durante 45 minutos. La solución turbia se transfiere a un embudo de separación junto con 1,2 l de dietiléter y 500 ml de ácido clorhídrico 1 N. Las fases se separan y la capa orgánica se lava con 500 ml de ácido clorhídrico 1 N. Las fases se separan y la capa orgánica turbia se transfiere a 300 g de gel de sílice en un embudo de vidrio sinterizado a un matraz de fondo redondo, con enjuague del material de vidrio con aproximadamente 150 ml de acetato de etilo. La solución transparente se concentra a presión reducida dando el compuesto deseado como un sólido beis.

Etapla 2: (4-bromo-2,5-dimetil-3-tienil)[(4-trifluorometil)fenil]metanol



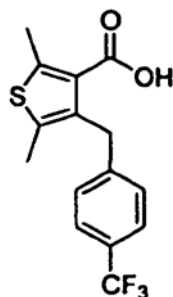
A una solución agitada vigorosamente de 3,4-dibromo-2,5-dimetiltiofeno (53,2 g, 197 mmol) del ejemplo 11, etapa 1, en una mezcla de dietiléter (1 l) y tetrahidrofurano (80 ml) a -74 °C en atmósfera de nitrógeno se añade *n*-butil-litio (1,6 M/hexanos, 123 ml, 197 mmol) con un jeringa lentamente para mantener una temperatura interior de entre -70 °C y -74 °C. La reacción se agita durante 30 minutos adicionales. Se añade una solución de *p*-trifluorometilbenzaldehído (27,0 ml, 200 mmol) en 30 ml de dietiléter en un periodo de 3 minutos. La mezcla se agita durante 5 minutos. El baño frío se retiró y la solución se agitó durante 15 minutos mientras se calienta. Se inactivó con 5 ml de metanol y después con 300 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 30 minutos. Las fases se separan. La capa orgánica se lava con salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo tenue.

Etapla 3: 3-bromo-2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno



A una solución de (4-bromo-2,5-dimetil-3-tienil)[(4-trifluorometil)fenil]metanol (74,0 g, 200 mmol) del ejemplo 11, etapa 2 y trietilsilano (130 ml, 800 mmol) en 500 ml de diclorometano a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añade ácido trifluoroacético (155 ml, 2,00 mol) de modo que se mantenga una temperatura interna de entre 1 y 4,5 °C. La mayor parte de los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida y la solución resultante se vierte en éter (1 l) y una mezcla de bicarbonato de sodio ac. saturado y agua (500 ml)). Las fases se separan. La capa orgánica se lava con salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se diluye y se concentra dos veces a partir de tolueno (300 ml). El residuo se divide en dos partes iguales, se diluye con hexanos (cada parte con 30 ml) y cada parte se aplica a columnas de 330 g de gel de sílice para la purificación con un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (100 % de hexanos durante 5 minutos, obteniéndose después al 5 % de acetato de etilo/95 % de hexanos en un periodo de 21 minutos, proporcionando el producto deseado como un líquido incoloro.

Etapla 4: ácido 2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxílico



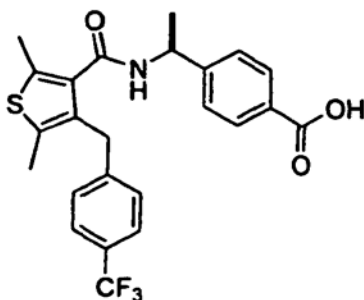
Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 68,3 ml, 0,171 mol) (15 min) a una solución de 3-bromo-2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno del ejemplo 11, etapa 3 (54,2 g, 0,155 mol) en una mezcla de Et₂O (650 ml) y THF (350 ml) a -78 °C. La solución marrón rojiza resultante se agitó a la misma temperatura durante 45 min. Se borboteó gas CO₂ en exceso (aprox. 15 min) a la mezcla de reacción y la solución naranja obtenida se mantuvo a -78 °C durante 1 h antes de dejarla calentar a 0 °C. Después de 30 min a esta temperatura, se añadieron 1,5 l de NH₄Cl ac. sat. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 3 y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo sólido amarillo se enjuagó en 250 ml de 10:90 EtOAc/hexano durante 19 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido se enjuagó sucesivamente con 10:90 EtOAc/hexano y hexano, después se secó. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco.

Etapas 5: 4-[(1S)-1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoato de metilo

A una solución de ácido 2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 11, etapa 4 (4,36 g, 1 eq) y cloruro de (1S)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil]etanaminio del ejemplo 1, etapa 9 (3,29 g, 1,10 eq) en dimetilformamida (50 ml) se añade HATU (5,65 g, 1,07 eq) en una porción. Después de agitar durante 2 minutos, se añadió diisopropiletilamina (6,0 ml, 2,5 eq) en una porción y la reacción se agitó hasta consumir el ácido de partida. La reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio semisaturado (400 ml) y la suspensión blanca se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua mientras se encontraban en el Buchner, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (2:98 a 10:90 EtOAc/CHCl₃) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. EM (+APCI): m/z 476 (M+1)⁺.

Ejemplo 12

4-[(1S)-1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoico

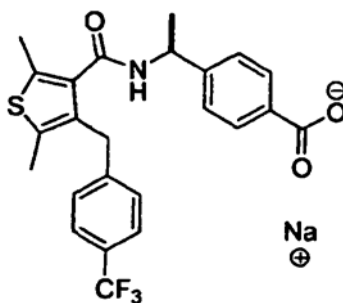


ácido

Una solución de 4-[(1S)-1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo del ejemplo 11, etapa 5 (5,68 g, 11,9 mmol) en THF (305 ml) y MeOH (152 ml) se trató con LiOH (1 N en agua, 35,8 ml, 35,8 mmol) a t.a. durante 44 h y a 50 °C durante 3,5 h. La solución se dejó enfriar a t.a. y se añadió HCl 1 N (38,2 ml, 3,2 eq). Se eliminaron 350 g de compuestos volátiles al vacío, se añadieron 800 ml de agua al residuo y la suspensión resultante se agitó durante 19 h. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se secó. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. EM (-APCI): m/z 460 (M-1)⁻.

Ejemplo 13

-[(1S)-1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoato de sodio

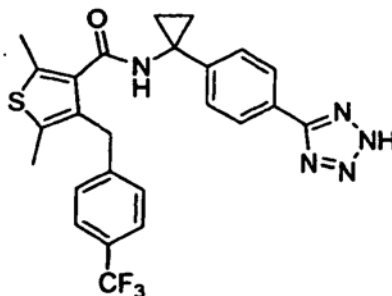


4

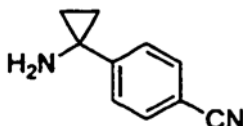
A una solución de ácido 4-((1S)-1-((2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil}carbonil)amino]etil}benzoico del ejemplo 12 (1,70 g, 3,68 mmol) en una mezcla de EtOH (50 ml), THF (15 ml) y agua (15 ml) se añadió NaOH (1 N en agua, 3,68 ml, 3,68 mmol). Después de 10 min la solución se concentró a sequedad y el residuo se secó a alto vacío proporcionando el producto deseado como un sólido blancuzco. EM (-APCI): m/z 460 (M-23).

Ejemplo 14

2,5-dimetil-N-[1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida

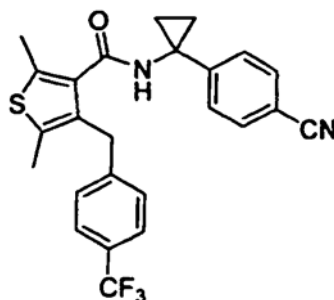


Etapla 1: 4-(1-aminociclopropil)benzonitrilo



A una solución de 1,4-dicianobenceno (3,30 g, 25,8 mmol) en diclorometano se añadió isopropóxido de titanio (IV) (7,56 ml, 25,8 mmol) y después bromuro de etilmagnesio (3 M en éter, 15,5 ml, 46,4 mmol) gota a gota (reacción exotérmica, evolución de gas después de añadir un equivalente de reactivo) y la mezcla se agitó a t.a. durante 45 min. Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (5,71 ml, 46,4 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl y HCl y se separó. La fase acuosa se lavó una vez con éter y después se ajustó el pH a 9-10 con NaOH 10 N (formación de precipitado). La mezcla se filtró a través de celite y la torta se lavó con agua/EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío dando el producto deseado como un aceite viscoso que solidificó a -20 °C. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.

Etapla 2: N-[1-(4-cianofenil)ciclopropil]-2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida



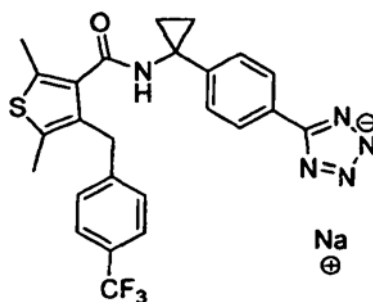
Se hizo reaccionar ácido 2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 11, etapa 4 (286 mg, 0,910 mmol) con 4-(1-aminociclopropil)benzonitrilo del ejemplo 14, etapa 1 (144 mg, 0,910 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 10. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (2-5 % de EtOAc/CHCl₃ en 20 min), proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo pálido.

Etapa 3: 2,5-dimetil-*N*-[1-[4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida

A una suspensión de *N*-[1-(4-cianofenil)ciclopropil]-2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida del ejemplo 14, etapa 2 (174 mg, 0,383 mmol) en tolueno (2,5 ml), se añadió azidotributilestano (317 µl, 1,15 mmol) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo. Después de 20 h, la solución obtenida se dejó enfriar después a t.a. y se añadió AcOH (365 µL). La mezcla heterogénea se agitó durante 4 h y el sólido precipitado se recogió por filtración, se enjuagó sucesivamente con tolueno y hexano y después se secó, proporcionando el producto deseado como un sólido blancuzco. EM (-APCI): *m/z* 496 (*M*-1)⁺.

Ejemplo 15

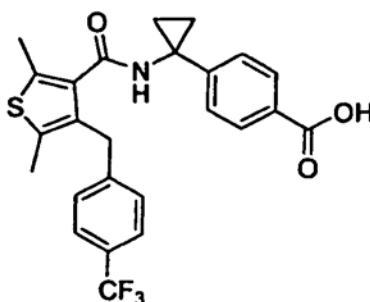
5-(4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]ciclopropil}fenil)tetrazol-2-uro de sodio



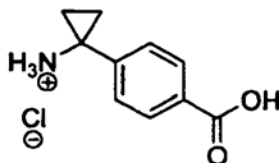
Una suspensión de 2,5-dimetil-*N*-[1-[4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida del ejemplo 14, etapa 3 (150 mg, 0,301 mmol) en EtOH (3 ml), se trató con NaOH (1,0 N en agua, 301 µl, 0,301 mmol). La solución obtenida se concentró después a sequedad. Se añadió agua (20 ml) al residuo. La solución turbia se congeló en un baño de hielo seco y acetona y se liofilizó, proporcionando el producto deseado como un sólido esponjoso blancuzco. EM (-APCI): *m/z* 496 (*M*-23)⁺.

Ejemplo 16

ácido 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]ciclopropil}-benzoico

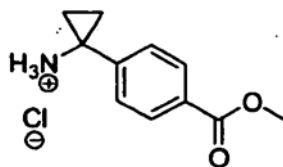


Etapa 1: cloruro de 1-(4-carboxifenil)ciclopropanaminio



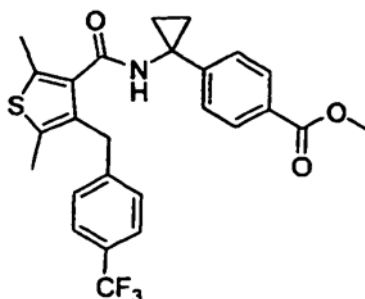
Una mezcla de 4-(1-aminociclopropil)benzonitrilo del ejemplo 14, etapa 1 (576 mg, 3,64 mmol) y HCl 6 N (12 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 40 h, se enfrió a t.a. y se concentró a sequedad, proporcionando el producto deseado como un sólido beis. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: cloruro de 1-[4-(metoxicarbonil)fenil]ciclopropanaminio



Se calentó cloruro de 1-(4-carboxifenil)ciclopropanaminio del ejemplo 16, etapa 1 (4,17 mmol) en MeOH (10 ml) a la temperatura de reflujo en presencia de HCl (4 M en dioxano, 104 μ l, 0,417 mmol) durante 16 h y se enfrió a t.a. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc y un tampón de fosfato (pH 10). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano) en exceso. Después, la mezcla se concentró a sequedad, proporcionando el producto deseado como un sólido marrón. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Etapas 3: 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil)carbonil]amino}ciclopropil}-benzoato de metilo



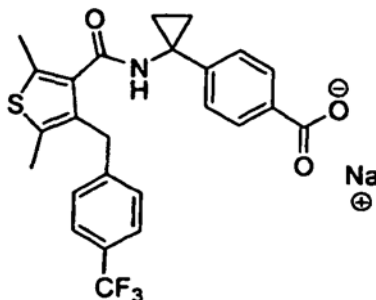
Se hizo reaccionar ácido 2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxílico del ejemplo 11, etapa 4 (275 mg, 0,87 mmol) con cloruro de 1-[4-(metoxicarbonil)fenil]ciclopropanaminio del ejemplo 16, etapa 2 (167 mg, 0,86 mmol) en condiciones similares al ejemplo 11, etapa 5. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (2-5 % de EtOAc/ CHCl_3 en 20 min), proporcionando el producto deseado como un sólido blanco.

Etapas 4: ácido 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil)carbonil]amino}ciclopropil}-benzoico

Se hizo reaccionar 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil)carbonil]amino}ciclopropil}-benzoato de metilo del ejemplo 16, etapa 3 (172 mg, 0,353 mmol) en condiciones similares al ejemplo 1, etapa 11. El producto bruto se enjuagó en 10:90 EtOH/hexano y la suspensión se filtró. El sólido resultante se enjuagó con 10:90 EtOH/hexano, después hexano y se secó, proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. MS (-ESI): m/z 472 (M-1).

Ejemplo 17

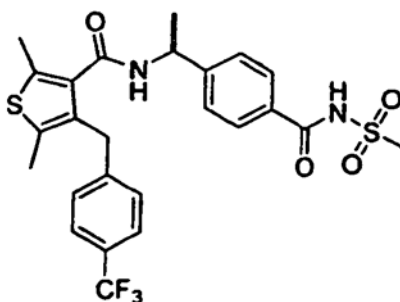
4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil)carbonil]amino}ciclopropil}-benzoato de sodio



Una solución de ácido 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil)carbonil]amino}ciclopropil}-benzoico del ejemplo 16, etapa 4 (112 mg, 0,236 mmol) en EtOH (5 ml), se trató con NaOH (1,0 N en agua, 236 μ l, 0,236 mmol) después de lo cual se formó un precipitado. La mezcla obtenida se concentró después a sequedad. Se añadió agua (15 ml) al residuo. La suspensión muy fina resultante se congeló en un baño de hielo seco y acetona y se liofilizó, proporcionando el producto deseado como un sólido esponjoso blanco. EM (-APCI): m/z 472 (M-23).

Ejemplo 18

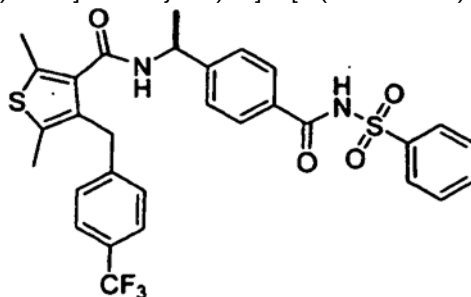
2,5-dimetil-N-[(1S)-1-(4-[[[metilsulfonyl]amino]carbonil]fenil)etil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida



A una solución de ácido 4-[(1S)-1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]etil]benzoico del ejemplo 12 (200 mg, 0,433 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y DMF (2,5 ml) se añadieron sucesivamente metanosulfonamida (52,0 mg, 0,542 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (166 mg, 0,866 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (66,0 mg, 0,542 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. y se inactivó con ácido acético. Después de 10 min, la mezcla se diluyó con agua y se repartió entre HCl 1 N y EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2x) y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (50 % de THF/CHCl₃ en 13 min) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. EM (-APCI): m/z 537 (M-1)⁺.

Ejemplo 19

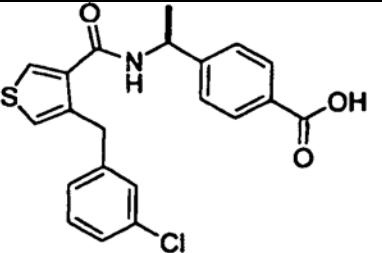
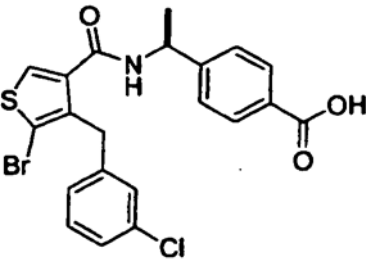
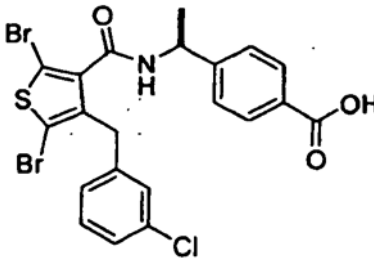
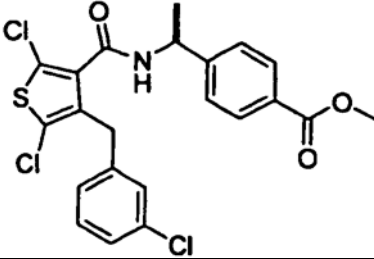
2,5-dimetil-N-[(1S)-1-(4-[[[fenilsulfonil]amino]carbonil]fenil)etil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida



Se trató ácido 4-[(1S)-1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]etil]benzoico del ejemplo 12 (200 mg, 0,433 mmol) con bencenosulfonamida (85,0 mg, 0,542 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (166 mg, 0,866 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (66,0 mg, 0,542 mmol) en condiciones similares al ejemplo 18. El producto bruto se purificó mediante un sistema de cromatografía ultrarrápida Combi (25 % de THF/CHCl₃ durante 5 min, después el 50 % durante 5 min), proporcionando el producto deseado como un sólido blanco. EM (-APCI): m/z 599 (M-1)⁺.

Los compuestos que ejemplifican la invención se muestran en la tabla siguiente y se prepararon siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

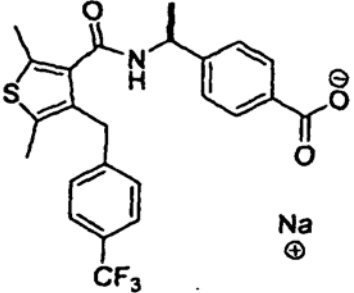
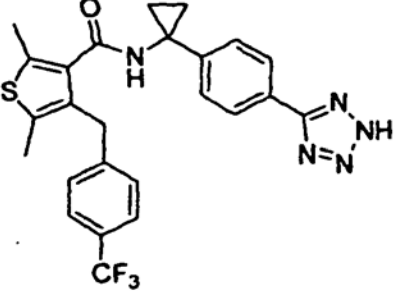
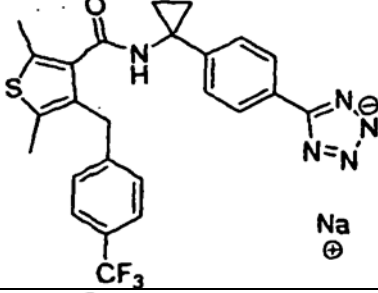
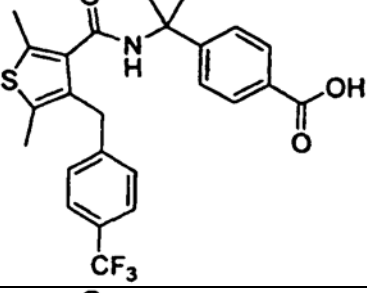
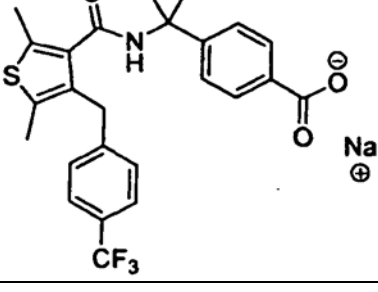
Ejemplo	Estructura	Denominación	m/z
1		ácido 4-[1-[(5-cloro-3-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil)amino]etil]-benzoico	432 (M-1)
2		5-cloro-3-(3-clorobencil)-N-{1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]etil}-tiofeno-2-carboxamida	456 (M-1)

3		ácido 4-[(1S)-1-({[4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	398 (M-1)
4		ácido 4-[(1S)-1-({[5-bromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	476 (M-1)
5		ácido 4-[(1S)-1-({[2,5-dibromo-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	554 (M-1)
6		4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo	480 (M-1)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Denominación	m/z
7		4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoicoácido	466 (M-1)
8		ácido 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	566 (M-1)
9		ácido 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	482 (M-1)
10		ácido 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloro-4-(3-clorobenzoil)-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	480 (M-1)
11		4-[(1S)-1-({[2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo	476 (M+1)
12		ácido 4-[(1S)-1-({[2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil}amino)etil]benzoico	460 (M-1)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Denominación	m/z
13		4-((1S)-1-((2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil}carbonil)amino)etil}benzoato de sodio	460 (M-23)
14		2,5-dimetil-N-[1-[4-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida	496 (M-1)
15		5-(4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil}carbonil)amino]ciclopropil}fenil)tetrazol-2-uro de sodio	496 (M-23)
16		ácido 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil}carbonil)amino]ciclopropil}benzoico	472 (M-1)
17		4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)bencil]-3-tienil}carbonil)amino]ciclopropil}benzoato de sodio	472 (M-23)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Denominación	m/z
18		2,5-dimetil-N-[(1S)-1-(4-[[[metilsulfonyl]amino]carbonyl]fenil)etil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida	537 (M-1)
19		2,5-dimetil-N-[(1S)-1-(4-[[[fenilsulfonyl]amino]carbonyl]fenil)etil]-4-[4-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida	599 (M-1)
20		ácido 4-[(1R)-1-([2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonyl)amino)etil]benzoico	466 (M-1)
21		ácido 4-[(1S)-1-([2,5-dicloro-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3-tienil]carbonyl)amino)etil]benzoico	500 (M-1)
22		ácido 4-[(1S)-1-([2,5-dicloro-4-(3-clorobencil)-3-tienil]carbonyl)amino)etil]benzoico	452 (M-1)
23		ácido 4-[(1S)-1-([4-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-3-tienil]carbonyl)amino)etil]benzoico	426 (M-1)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Denominación	m/z
24		ácido 4-((1S)-1-((2,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino)etil]benzoico	460 (M-1)
25		ácido 2-cloro-4-(((4-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-3-tienil]carbonil)amino)metil]benzoico	446 (M-1)
26		2,5-dimetil-N-{1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil}-4-[3-(trifluorometil)bencil]tiofeno-3-carboxamida	496 (M-1)
27		5-(4-{1-[[[2,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]ciclopropil}fenil)tetrazol-2-uro de sodio	496 (M-23)
28		ácido 4-{1-1[[2,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]ciclopropil}benzoico	472 (M-1)
29		4-{1-1[[2,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)bencil]-3-tienil]carbonil)amino]ciclopropil}benzoato de sodio	472 (M-23)

Ejemplo 31

1) $(\text{ClCO})_2$
 DMF (cat)
 PhCl, 50°C
 2) 2,5-dimetiltiofeno
 TiCl_4 , 23°C

1) EtMgBr
 $\text{Ti}(\text{OPr})_4$
 THF, -25°C
 2) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$
 3) MeOH
 4) NaOH

1) $n\text{-BuLi}$
 MTBE
 TMEDA, -50°C
 2) CO_2
 3) HCl

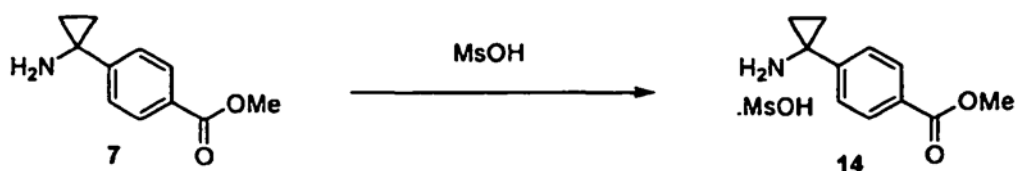
1) LiOH
 THF
 2) HCl
 3) Et_2NH

Ejemplo 31

Material	PM	Cantidad	Moles	Eq
4-Cianobenzoato de metilo 6	161,16	2,60 kg	16,13	1,00
Ti(OiPr) ₄	284,22	4,73 l	16,13	1,00
EtMgBr [3,07M]	133,27	10,51 l	32,27	2,00
BF ₃ .OEt ₂	141,93	4,09 l	32,27	2,00
Tolueno [15 ml/g]		40 l		
2-Me-THF [30 ml/g]		80 l		
HCl 3N [15 ml/g]		40 l		
NaOH 3N [10 ml/g]		26 l		

Un matraz de fondo redondo visualmente transparente de 100 ml de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y un baño de refrigeración se cargó con éster de nitrilo 6 (2,60 kg, 1,00 eq) y tolueno (40 l, 15 ml/g). La mezcla se enfrió a -25 °C usando el baño de refrigeración cargado con 2-propanol y hielo seco. Se añadió el $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (4,73 l, 1,00 eq) a la solución en un periodo de 5 minutos. Se añadió el bromuro de etilmagnesio (10,5 l, 2,0 eq) en un periodo de 2 h manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre -25 °C y -13 °C. La mezcla se envejeció a -20 °C durante 30 minutos. Se añadió el éter dietílico de trifluoruro de boro (4,09 l) en un periodo de 40 minutos manteniendo la mezcla de reacción entre -24 °C y -8 °C. La mezcla se envejeció a -20 °C durante 30 minutos, después la conversión se midió por HPLC y mostró ser del 93 %. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl. Se añadieron lentamente 20 l (7,5 ml/g) de HCl 3 N (en un periodo de 30 minutos) a la mezcla de reacción, lo que provocó una exotermia de 39 °C (exotermia: -16 °C → +23 °C). La capa orgánica se transfirió al extractor, después se añadió el resto del HCl (20 l, 7,5 ml/g) al disolvente para disolver la sal de amina. Después de agitar durante 10 minutos, la capa acuosa se transfirió al extractor. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con tolueno (13 l, 5 ml/g). La capa acuosa se extrajo con 2- Me-THF 2 x 10 ml/g (2 x 26 l) y 2 x 5 ml/g (2 x 13 l). Las capas de Me-THF combinadas se lavaron con NaOH 3N (26 l, 10 ml/g) y el pH de la solución de NaOH se ajustó a pH 9 usando NaOH 10 N (1,6 l) antes de la separación de las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (13 l, 5 ml/g). El rendimiento del ensayo de la ciclopropilamina se determinó en la capa de Me-THF antes de su concentración y se mostró que era del 43,2 % (1,334 kg). Las pérdidas de la capa acuosa fueron inferiores al 3,8 %.

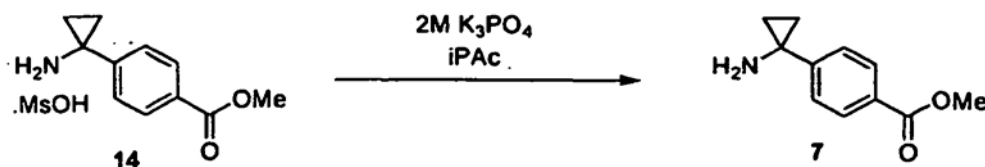
Etapa 2 – Ciclopropilamina, formación de la sal del ácido metanosulfónico



Materiales	PM	Cantidad	Moles	Eq
Ciclopropilamina 7	191,23	2,63 kg	13,75	1,00
MsOH	96,11	1,00 l	15,40	1,12
THF [14 ml/g]		37 l		

Un matraz de fondo redondo visualmente transparente de 100 ml de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y un baño de refrigeración se cargó con ciclopropilamina 7 (2,60 kg, 1,00 eq) y THF (32 l, 12 ml/g). A la solución se añadió el MsOH (1,00 l, 1,12 eq) como una solución en THF (4,0 l, 1,5 ml/g) en un periodo de 2 h. Después de los primeros 10 minutos de adición, se añadieron semillas (500 mg) para iniciar la cristalización. La solución se agitó a TA durante un periodo de 15 h. La suspensión se filtró y se enjuagó con una pequeña porción de los licores madre. La sal se lavó dos veces con THF frío (2 x 8 l, 2 x 3 ml/g), después se secó en la frita durante 3 horas. La sal se secó en el horno de vacío en primer lugar a 30 °C durante 20 h, después a 50 °C durante un periodo de 60 h. El rendimiento del material obtenido fue de 3,93 kg, que era el 94,4 % en peso (rendimiento = 92,9 %). Las pérdidas en los licores madre fueron de 8,2 g (0,3 %).

Etapa 3 – Descomposición de la sal del ácido metanosulfónico

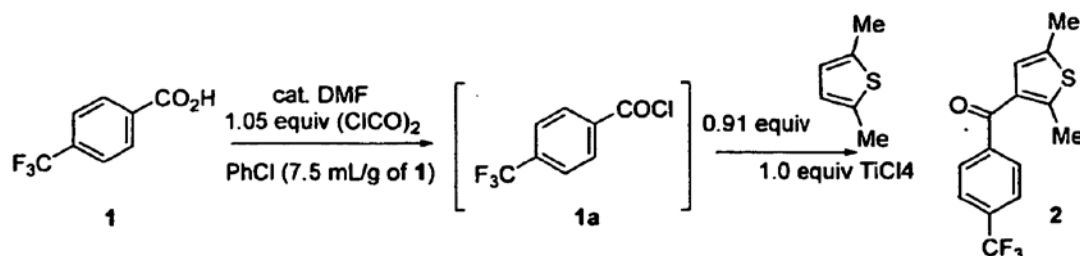


Materiales	PM	Cantidad	Moles	Eq
Sal de MsOH 14 (94,4 % en peso)	287,33	3,93 kg	12,91	1,00
K_3PO_4 2 M [5 ml/g]		19 l		
iPac [10 ml/g]		39 l		

Un extractor visualmente transparente de 160 ml de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de nitrógeno se cargó con sal de MsOH 14 (3,85 kg, 1,00 eq) e iPac (39 l, 10 ml/g). Se añadió a la solución K_3PO_4 (19 l, 5 ml/g). La solución se agitó a TA durante un periodo de 2 horas para descomponer completamente la sal de modo que no permaneciera ningún sólido en suspensión. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó una vez con agua (19 l, 5 ml/g) y una vez con solución saturada de NaCl (19 l, 5 ml/g). El rendimiento del ensayo de ciclopropilamina se determinó en la solución de iPac y mostró que era de 2,445 kg (98,8 %). Las pérdidas de la capa

acuosa fueron inferiores al 0,1%. La capa de iPAc se concentró en el evaporador rotatorio y se enjuagó con 10 l de THF.

Etapa 4 – Formación de cloruro de ácido y acilación de Freidel-Crafts.



Materiales	PM	Cantidad	Moles
Ácido benzoico 1	190,06	5,96 kg	31,4 (1,00 eq)
Cloruro de oxalilo	126,93 (d 1,455)	2,87 l	32,9 (1,05 eq)
DMF		10 ml	
Clorobenceno		45,0 l	
2,5-Dimetiltiofeno	112,19 (d 0,985)	3,25 l	28,5 (0,91 eq)
Cloruro de titanio (IV)	189,71(d1,73)	3,44 l	31,4 (1,00 eq)
HCl 1 N		60 l	
Heptano		40 l	
Salmuera semisaturada		20 l	

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 100 litros visualmente transparente se equipó con agitador mecánico, condensador de reflujo, sonda de temperatura interna, entrada de nitrógeno y se conectó a un depurador relleno con 20 litros de NaOH 0,5 N. El matraz se cargó con clorobenceno, ácido benzoico **1** y cloruro de oxalilo, después se calentó con un baño de vapor hasta que la temperatura interna alcanzó 50 °C. Después se añadió DMF gota a gota.

Se observó una evolución vigorosa de gas después de la adición de DMF. El baño de vapor se desconectó después de 20 minutos y la reacción se mantuvo a una temperatura interna de 45 - 50 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción turbia se analizó por HPLC de una parte alícuota, que indicó el 96 % de ácido **1** a cloruro de ácido **1a**.

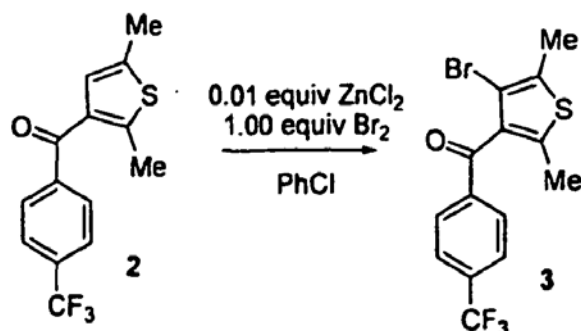
Después de que la temperatura interna se hubiera reducido a 22 °C, se añadió dimetiltiofeno al reactor de una vez y después cloruro de titanio (IV) durante un periodo de 1 h mediante un embudo de adición.

Se observó que la temperatura interna aumentaba a un máximo de 36 °C durante la adición de cloruro de titanio (IV). La mezcla bruta se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche.

Se cargo un extractor de 160 litros visualmente transparente con HCl 1 N. La mezcla de reacción bruta se transfirió al extractor (una sonda de temperatura interna indicó que la temperatura de la mezcla de reacción varió de 22 °C a 34 °C.) con agitación vigorosa. Después de 5 min de agitación vigorosa, se dejó que las fases se separaran. La capa orgánica (inferior) se eliminó y la capa acuosa se reextrajo con heptano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera semisaturada y después se filtró a través de un filtro de 20 micrómetros a un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente transparente que estaba equipado con agitador mecánico y estaba conectado a un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó al vacío proporcionando un aceite marrón tenue.

Después de haber concentrado el material a 15,61 kg de aceite marrón tenue, se retiró una parte alícuota para el análisis por HPLC, que determinó que el material tenía el 52,77 % en peso de cetona **2**, u 8,24 kg, un rendimiento del ensayo del 92,4 %.

Etapa 5 - Bromación.



Materiales	PM	Cantidad	Moles
Cetona 2 (52,77 % en peso)	284,05	13,27 kg	24,7 (1,00 eq)
Cloruro de cinc	136,28	33,6 g	0,25 (0,01 eq)
Bromo	159,8 (d 3,11)	3,94 kg	24,7 (1,00 eq)
Clorobenceno		33,0 l	
HCl 1 N		45,0 l	
Heptano		25,0 l	
Salmuera semisaturada		20,0 l	

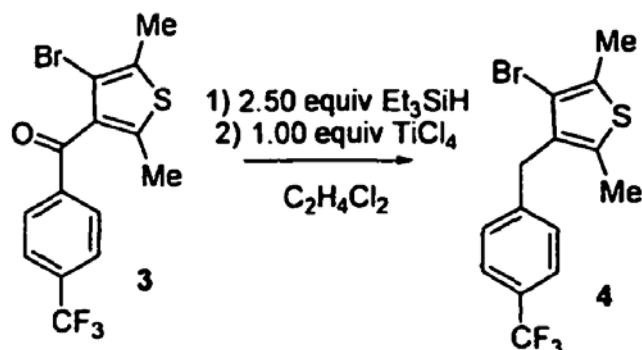
Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 100 litros visualmente transparente se equipó con agitador mecánico, embudo de adición, sonda de temperatura interna, entrada de nitrógeno y se conectó a un depurador relleno con 20 litros de NaOH 0,5 N. El matraz se cargó con cetona **2**, clorobenceno y cloruro de cinc, después se enfrió mediante un baño de agua helada externo hasta que la temperatura interna alcanzó 16 °C. Se cargó bromo al embudo de adición, después se añadió en un periodo de 1 h.

Se observó que la temperatura interna aumentaba a un máximo de 26 °C durante la adición de bromo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 después de completar la adición.

Se cargo un extractor de 160 litros visualmente transparente con HCl 1 N. La mezcla de reacción bruta se transfirió al extractor (una sonda de temperatura interna indicó que la temperatura de la mezcla de reacción varió de 22 °C a 34 °C.) con agitación vigorosa. Después de 5 min de agitación vigorosa, se dejó que las fases se separaran. La capa orgánica (inferior) se eliminó y la capa acuosa se reextrajo con heptano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera semisaturada y después se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente transparente que estaba equipado con agitador mecánico y estaba conectado a un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó al vacío con una purga de 40 l de heptano, proporcionando un aceite marrón tenue.

Después de haber concentrado el material a 10,29 kg de aceite marrón tenue, se retiró una parte alícuota para el análisis por HPLC, que determinó que el material tenía el 80,0 % en peso de bromocetona **3**, u 8,35 kg, un rendimiento del ensayo del 93,6 %.

Etapa 6 – Reducción.



Materiales	PM	Cantidad	Moles
Bromocetona 3 (80,0 % en peso)	363	10,44 kg	23,1 (1,00 eq)
Trietilsilano	116,28 (d 0,728)	6,70 kg	57,7 (2,50 eq)
Cloruro de titanio (IV)	189,71 (d 1,73)	2,53 l	23,1 (1,00 eq)
Dicloroetano		34,0 l	
HCl 1 N		42,0 l	
Heptano		20,0 l	
Agua		20,0 l	
Gel de sílice		16,0 kg	
Tolueno		40 l	

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 100 litros visualmente transparente se equipó con agitador mecánico, embudo de adición, sonda de temperatura interna, entrada y salida de nitrógeno. El matraz se cargó con bromocetona **3**, trietilsilano y diclorometano, después se enfrió mediante un baño externo de isopropanol/CO₂ hasta que la temperatura interna alcanzó -1 °C. Se cargó cloruro de titanio (IV) al embudo de adición, después se añadió en un periodo de 1 h.

Se observó que la temperatura interna aumentaba a un máximo de 30 °C durante la adición de cloruro de titanio (IV). La exotermia continuó después de completar la adición, hasta una temperatura interna máxima de 43 °C en un periodo de 0,5 h. La mezcla se agitó durante 2 h adicionales, cayendo la temperatura durante dicho periodo a 8 °C.

Se cargo un extractor de 160 litros visualmente transparente con HCl 1 N. La mezcla de reacción bruta se transfirió al extractor (una sonda de temperatura interna indicó que la temperatura de la mezcla de reacción varió de 22 °C a 34 °C.) con agitación vigorosa. Después de 5 min de agitación vigorosa, se dejó que las fases se separaran. La capa orgánica (inferior) se eliminó y la capa acuosa se reextrajo con heptano. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua.

En dos porciones de 40 l, la fase orgánica bruta se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente transparente que estaba equipado con agitador mecánico y se agitó sobre 4 kg de sílice. Después de agitar durante 1 h, el material se filtró sobre una frita de vidrio, se lavó con heptano (5 l)). El producto orgánico bruto filtrado se transfirió después a un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente transparente y se conectó a un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó al vacío, con calentamiento, con una purga de 40 l de tolueno, y después con una purga de 40 l de heptano, proporcionando un aceite marrón tenue. Se añadieron heptano (40 l) y gel de sílice (8 kg) al recipiente de reacción y el material se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La suspensión se filtró sobre una frita de vidrio, lavando con heptano (15 l). El producto orgánico bruto filtrado se transfirió después a un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente transparente y se conectó a un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó al vacío con calentamiento, proporcionando un aceite marrón tenue.

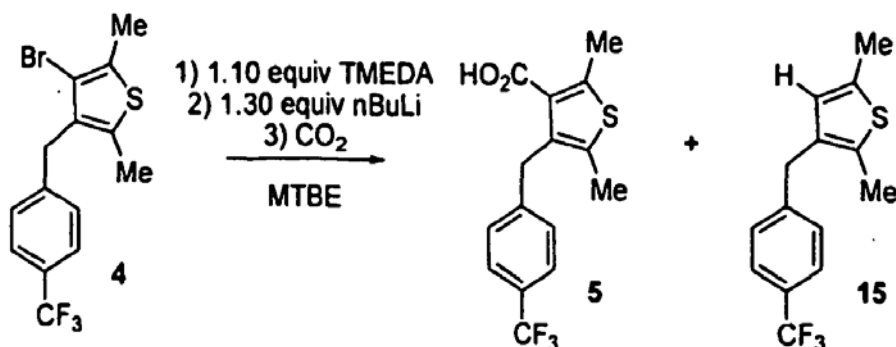
Después de haber concentrado el material a 8,31 kg de aceite marrón tenue, se retiró una parte alícuota para el análisis por HPLC, que determinó que el material tenía el 36,30 % en peso de cetona **4**, o 3,02 kg, un rendimiento del ensayo del 37,6 %.

El bajo rendimiento de esta etapa se debió a la polimerización del producto de reducción. Pudo evitarse una reacción secundaria no deseada reduciendo cuidadosamente la cantidad de clorobenceno residual de la etapa de bromación a un valor < 1 %. Esto se logró purgando la mezcla de bromación bruta con tolueno antes de que el disolvente se

cambiara a 1,2-cloroetano para la reducción de la cetona. Esta reacción se volvió a realizar en una escala de 1 kg usando este protocolo y se obtuvo un rendimiento del 84 %

Etapa 7 – Intercambio metal-halógeno y formación de ácido.

5



Materiales	PM	Cantidad	Moles
Bromoalcano 4 (37,6 % en peso)	347,98	4,00 kg	4,31 (1,00 eq)
Trimetiletilenodiamina	116,21 (d 0,775)	711 ml	4,74 (1,10 eq)
nBuLi (2,5 M en hexanos)		2,24 l	5,60 (1,30 eq)
MTBE			20,0 l
CO ₂ (gas seco)			~ 300 g
HCl 1 N			13,0 l
MTBE			8,0 l
KOH 0,5 N			19,5 l
HCl 6 N			1,25 l
MTBE			
Salmuera semisaturada			
Heptano			

10 Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 50 litros visualmente transparente se equipó con agitador mecánico, embudo de adición, sonda de temperatura interna, entrada y salida de nitrógeno. El matraz se cargo con bromoalcano 4, tetrametiletilenodiamina y MTBE, después se enfrió mediante un baño de isopropanol/CO₂ hasta que la temperatura interna alcanzó - 65 °C. Se cargó nBuLi al embudo de adición, que se añadió en un periodo de 1 h.

15 Se observó que la temperatura interna aumentaba a un máximo de -58 °C durante la adición de nBuLi. La mezcla se agitó 0,5 h adicionales y durante dicho periodo la temperatura descendió a - 62 °C.

Se borboteó CO₂ gaseoso a la mezcla de reacción, durante un periodo de 1,5 h. Se usó una aguja de calibre 16 de 100 cm de longitud para asegurar que el reactivo se suministrara por debajo de la superficie de la mezcla de reacción.

20 Se observó que la temperatura interna aumentaba a un máximo de -54 °C durante la adición de CO₂. Después de 1,5 h, la temperatura interna descendió a - 60 °C y se tomó una parte alícuota de la mezcla bruta. El análisis por HPLC indicó una incorporación de ~ 85 % de CO₂ (frente a la reducción).

25 El baño de refrigeración se reemplazó por un baño de agua caliente hasta que la temperatura alcanzó -25 °C; después se añadió al reactor HCl 1 N. Después de agitar vigorosamente durante 5 min, la solución bifásica se transfirió aun extractor de 100 l visualmente transparente con agitación vigorosa. Después de 5 min de agitación vigorosa, se dejó que las fases se separaran. La capa acuosa (inferior) se retiró y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se reextrajo con MTBE (6 l). Las fases orgánicas se combinaron y se trataron con KOH 0,5 N (13,0 l), con agitación vigorosa durante 5 minutos. Después de dejar que las capas se separaran, la capa acuosa se recogió.

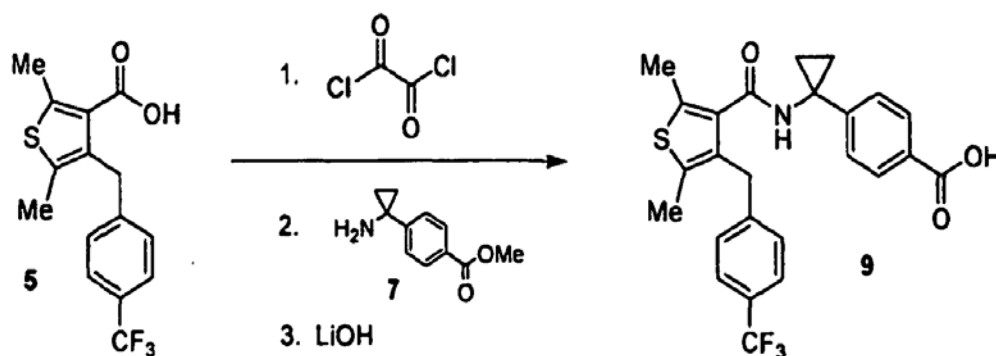
30 La fase orgánica se reextrajo con KOH 0,5 N (6,5 l) y las capas acuosas se recogieron. Después de retirar la fase orgánica, las capas acuosas combinadas se devolvieron al extractor, que también se cargó con MTBE (23 l). La solución bifásica se acidificó mediante la adición de HCl 6 N (1,25 l) hasta un pH ~ 1, y la solución bifásica se agitó vigorosamente durante 10 min.

35 Después se dejó que las capas se separaran y la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera semisaturada (13 l). El material orgánico bruto se concentró al vacío en el evaporador rotatorio, purgando con heptano (10 l), proporcionando un sólido amarillo (~4,5 kg).

El sólido bruto se cargó en un matraz de fondo redondo de 25 l visualmente transparente que estaba equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura interna, entrada y salida de nitrógeno. El matraz se cargó con ácido bruto **6** y heptano, después se enfrió mediante un baño de hielo/agua externo hasta que la temperatura interna alcanzó 2 °C. La suspensión se agitó vigorosamente durante 6 h, después se filtró sobre una frita de vidrio, lavando con heptano frío (1,25 l). La torta del filtró se secó mediante vacío en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El sólido amarillo pálido se transfirió a un horno de vacío y se secó a 50 °C durante 24 h.

Se recogió un total de 1,22 kg de sólido amarillo seco. El análisis por HPLC indicó que el material tenía el 87 % en peso de ácido **5**, o 1,06 kg, un rendimiento del ensayo del 79 %.

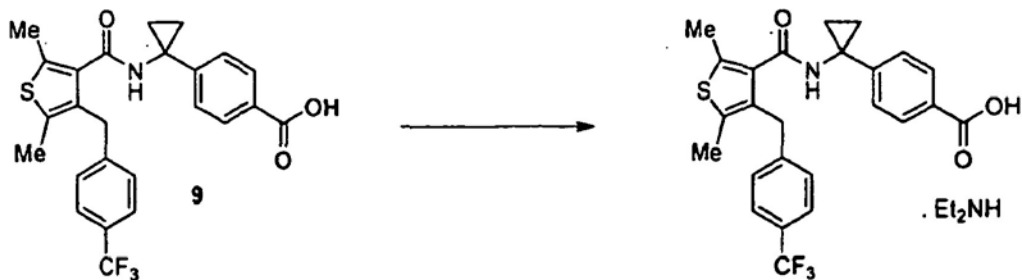
Etapa 8 - Amidación / Hidrólisis



Materiales	PM	Cantidad	Moles	Eq
Ácido de tiofeno 5	314,32	2,68 kg	8,54	1,00
Cloruro de oxalilo	126,93	897 ml	10,25	1,20
DMF	73,09	6,64 ml	0,085	1 %
Ciclopropilamina 7	191,23	1,88 kg	9,82	1,15
N,N-diisopropilamina	129,25	2,24 l	12,81	1,50
LiOH 4 N	23,95	7,47 l	29,9	3,50
THF [12 mL/g]		32 l		
MeOH [4 mL/g]		10,7 l		
NCl 2 N [7ml/g]		19 l		
Me-THF [25 mL/g]		67 l		

Un matraz de fondo redondo visualmente transparente de 100 ml de 5 bocas equipado con agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno, un baño de refrigeración y un depurador se cargó con el ácido de tiofeno **5** (2,95 kg con el 91 % en peso = 2,68 kg, 1,00 eq) y THF (16 l, 6 ml/g). Se añadió el DMF (6,64 ml, 1 % en moles). Se añadió a la solución el cloruro de oxalilo (897 ml, 1,20 eq) en un periodo de 30 minutos a TA. Se observó una exotermia de 10 °C durante la adición del cloruro de oxalilo (la temperatura aumentó de 17 °C a 27 °C). La mezcla se envejeció a TA durante 2 horas (conversión del 99,9 %), después el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron usando el concentrador por lotes. El residuo se purgó con THF (20 l). El residuo se disolvió en THF (27 l, 10 ml/g) y la solución se enfrió a 3 °C. Se añadió a la solución la base de Hunig (2,24 l, 1,50 eq). Se añadió a la solución la ciclopropilamina **7** (1,88 kg, 1,15 eq) como solución en THF (5 l, 2 ml/g) durante un periodo de 30 minutos. Se observó una exotermia de 20 °C (temperatura 7→27 °C). La mezcla se envejeció durante 30 minutos. La conversión al éster de amida fue del 99,8 %. A la solución se añadió MeOH (4 ml/g, 10,7 l) y el LiOH 4 N (7,47 l, 3,5 eq). Se observó una exotermia de 14 °C (temperatura 17 °C → 31 °C). La mezcla se calentó a 55 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 h. La conversión al ácido de amida fue del 99,5 %. La mezcla se enfrió a 22 °C y la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (19 l, 7 ml/g). Los disolventes orgánicos se eliminaron usando un concentrador por lotes y se purgó con 20 l de Me-THF. El residuo (como una suspensión en HCl) se disolvió en Me-THF (54 l, 20 ml/g). La mezcla bifásica se transfirió al extractor y las capas se separaron. La capa acuosa se reextrajo usando Me-THF (13 l, 5 ml/g). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (13 l, 5 ml/g). El rendimiento del ensayo del compuesto **9** se determinó en la capa orgánica antes de su concentración y se mostró que era del 88,0 % (3,56 kg). Las pérdidas de la capa acuosa fueron inferiores al 0,1 %.

Etapa 9 – Formación de la sal de Et₂NH

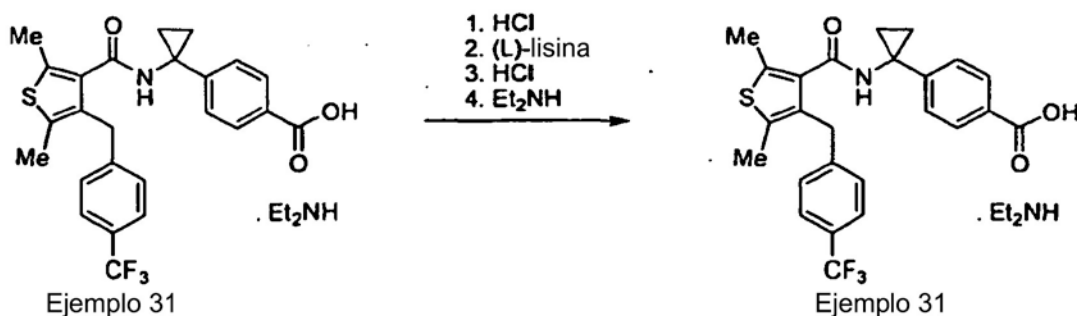


Ejemplo 31

Material	PM	Cantidad	Moles	Eq
Compuesto 9	473,51	3,54 kg	7,48	1,00
Et ₂ NH	73,14	1,18 l	11,41	1,52
Semillas del ejemplo 31	546,64	35 g	0,074	1 %
THF [6 ml/g]		21 l		
MTBE [12 ml/g]		52 l		

La solución en Me-THF de la secuencia de amidación/hidrólisis se hizo pasar a través de un lecho de Solka Floc (1,20 kg) y se enjuagó con 4 l de THF. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml de 5 bocas visualmente transparente con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno, un baño de vapor de calentamiento y un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purgó con THF (30 l). El residuo se suspendió en THF (21 l, 6 ml/g) y se añadió el Et₂NH (1,18 l, 1,52 eq) a la suspensión. Se observó una exotermia de 6 °C (21 °C→27 °C). La sal se disolvió en THF. La mezcla se envejeció 1 h a TA y la solución se enfrió a 22 °C usando agua fría. Se añadieron semillas del ejemplo 31 (30,0 g) y la mezcla se envejeció durante 1 h. Se añadió MTBE (25 l) en un periodo de 2 h, después la suspensión se envejeció durante 13 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 3 °C y se añadió más MTBE (13 l, 4 ml/g) en un periodo de 1 h. Se determinaron las pérdidas de los licores madre, que mostraron ser ~ 22 %. Se añadió MTBE (2 x 7 l, 2 x 2 ml/g) en un periodo de 1 h, la mezcla se envejeció durante 1,5 horas; después la mezcla se filtró. La torta se enjuagó con 1 x 7 l de MTBE/THF (2/1) y 2 x 7 l de MTBE. La totalidad de la filtración duró 5 h. La torta se secó en la frita durante 62 h en atmósfera de nitrógeno. El compuesto A se secó en el horno de vacío a 60 °C durante 20 h. El rendimiento del ejemplo 31 fue de 3,76 kg (92 %) como un sólido beis. La pureza del material por HPLC fue de 97,8 APC. El RMN de ¹H mostró la presencia de ~3 % en moles de MTBE.

Etapas 10 - Purificación



Material	PM	Cantidad	Moles	Eq
Ejemplo 31	546,64	3,67 kg	6,714	1,00
HCl 1 N		40 l		
Me-THF		60 l		
(L)-Lisina.H ₂ O	164,19	1,20 kg	7,31	1,09
THF		74 l		
EtOH		1,26 l		
H ₂ O		9,5 l		

Et ₂ NH	73,14	624 ml	6,03	0,90
Semillas del ejemplo 31	546,51	24 g	0,074	1 %
MTBE [12 ml/g]		29 l		

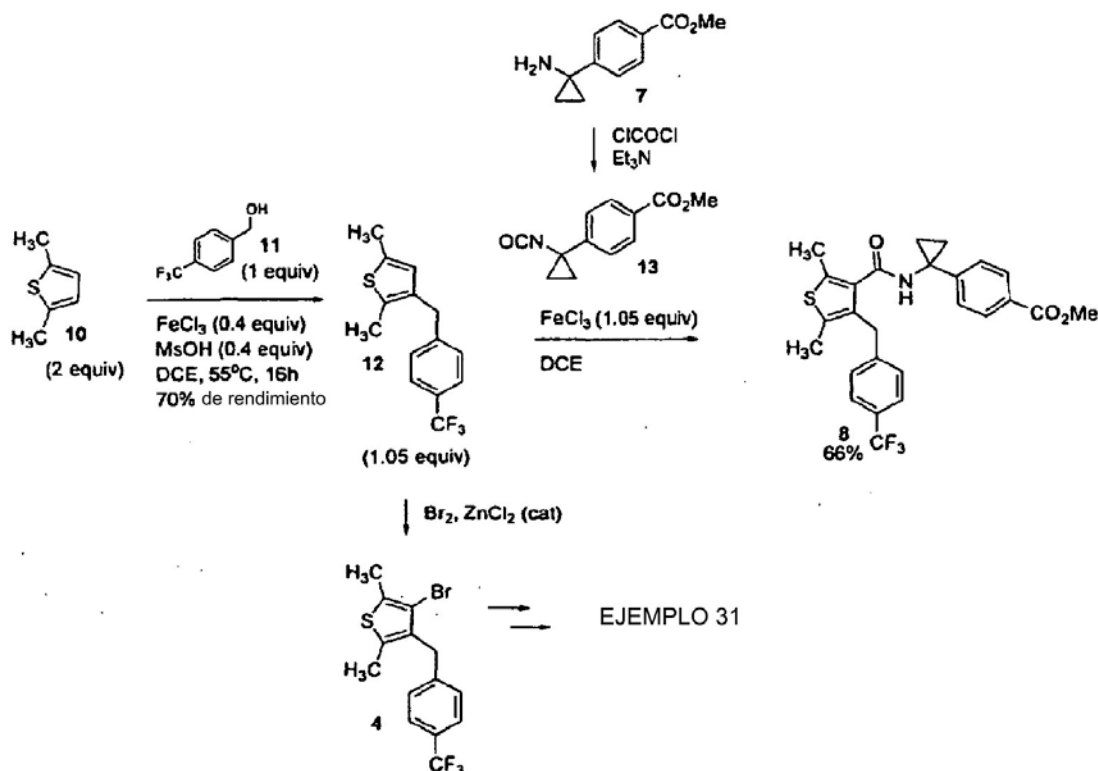
Se añadió la sal del ejemplo 31 (3,67 kg) a una mezcla de Me-THF (30 l) y HCl 1 N (20 l, preparada a partir de solución de HCl 6 N) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta completar la disolución (35 min). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (20 l y 10 l). La capa orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml de 5 bocas visualmente transparente con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno, un baño de vapor de calentamiento y un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purgó con THF (20 l).

El residuo se disolvió en THF (60 l) y la solución se calentó a 60 °C usando un baño de vapor. Se añadió una solución acuosa (9,5 l) de la (L)-lisina (1,20 kg, 1,09 eq) en un periodo de 2 min y después se realizó la adición de EtOH (1,26 l). La mezcla se enfrió a 22 °C en un periodo de 40 min sobre agua fría y hielo. La mezcla se envejeció a temperatura ambiente durante 15 h, después se filtró y se enjuagó con 3 x 3 l de THF y se secó en la frita durante 1 h.

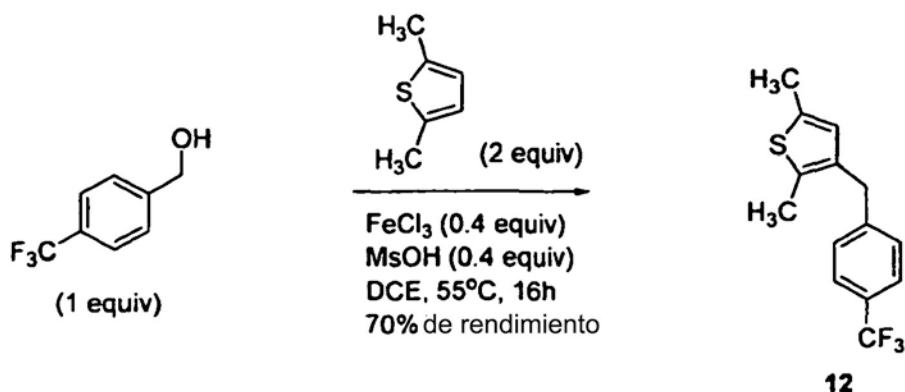
Se añadió el compuesto 9 (sal de lisina) a una mezcla de Me-THF (30 l) y HCl 1 N (20 l, preparada a partir de solución de HCl 6 N) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta completar la disolución (40 min). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (20 l y 10 l). La capa orgánica se transfirió mediante un filtro en línea a un matraz de fondo redondo de 100 ml de 5 bocas visualmente transparente equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno, un baño de vapor de calentamiento y un concentrador por lotes. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purgó con THF (20 l).

El residuo se suspendió en THF (14 l, 6 ml/g) y se añadió el Et₂NH (324 ml, 0,90 eq) a la suspensión. La mezcla se envejeció durante 30 min a 22 °C, después se añadieron semillas del ejemplo 31 (24,0 g) y la mezcla se envejeció durante 1 h. Se añadió MTBE (24 l) en un periodo de 2 h, después la suspensión se envejeció durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió MTBE (5 l, 2 ml/g) en un periodo de 30 min. La mezcla se envejeció durante 30 min, después la mezcla se filtró. La torta se enjuagó con 1 x 7 l de MTBE/THF (2/1) y 2 x 5 l de MTBE. La totalidad de la filtración duró 4 h. La torta se secó en la frita durante 8 h en atmósfera de nitrógeno. La sal del ejemplo 31 se secó en el horno de vacío a 60 °C durante 20 h. El rendimiento del ejemplo 31 fue de 2,78 kg (75%) como un sólido beis. La pureza del material por HPLC fue de 98,7 APC. El RMN de ¹H mostró la presencia de ~ 1,7 % en moles de THF residual.

Ejemplo 31 alternativo



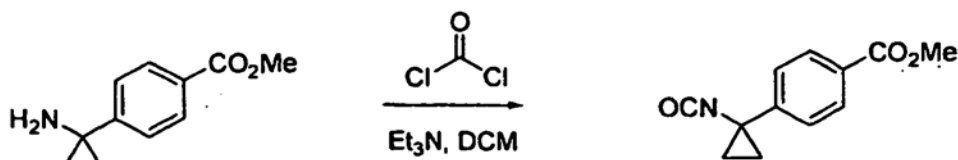
Etapla 1 – Alquilación de Freidel-Crafts con alcohol 4-trifluorometbencílico.



Materiales	PM	Cantidad	Moles	Eq
Alcohol 4-trifluorometilbencílico	176,14	257 mg	1,46	1,00
2,5-Dimetiltiofeno	112,19	328 mg	2,92	2,00
FeCl ₃	162,20	95 mg	0,033	0,4
MsOH	96,11	56,1 mg	0,038	0,4

El alcohol bencílico se disolvió en DCE (1,2 ml) y se añadió el 2,5-dimetiltiofeno y después MsOH y FeCl₃. La mezcla se calentó a 55 °C y se envejeció durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con MTBE, la capa orgánica se reextrajo una vez con MTBE y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El rendimiento del ensayo (con respecto a un patrón de HPLC) fue de 278 mg (70 %).

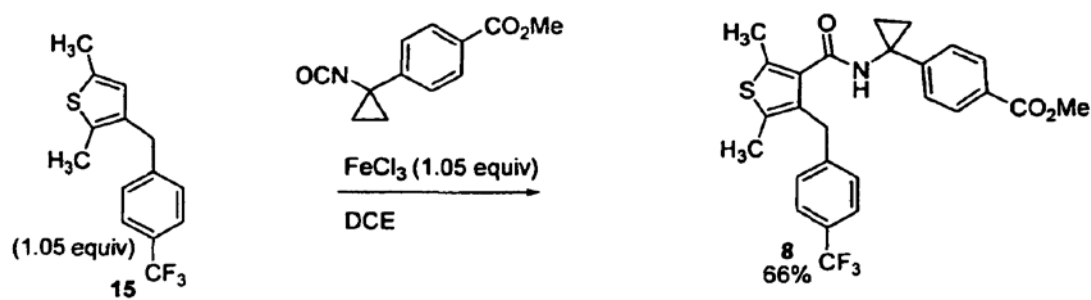
Etapas 2 – Formación de isocianato.



Materiales	PM	Cantidad	Moles	Eq
Ciclopropilamina	191,23	6,0 g	31,4	1,00
Trietilamina	101,19	6,98 g	69,0	2,20
Fosgeno	98,92	16,29 g	32,9	1,05

Se diluyó fosgeno en DCM (40 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió una solución en DCM (10 ml) de ciclopropilamina y Et₃N en un periodo de 60 min. La mezcla se calentó a t.a. y se envejeció durante 10 min. La mezcla se lavó con HCl 1 N y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10→30 % de EtOAc/hexanos), proporcionando 3,67g de isocianato.

Etapas 3 – Amidación de Friedel-Crafts de 12 para formar el éster 8.



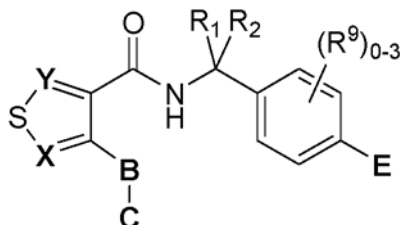
Material	PM	Cantidad	Moles	Eq
Isocianato	217,22	60 mg	0,276	1,00
Tiofeno	270,31	82 mg	0,304	1,10
FeCl_3	162,20	47 mg	0,290	1,05

5 El fragmento de tiofeno se diluyó en DCE (1,5 ml) y se añadió isocianato y después FeCl_3 . Después de calentar a 70 °C durante 15 min la mezcla se repartió entre NH_4Cl sat_d y 2-MeTHF. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica del ensayo proporcionó 83 mg del producto deseado (66 %).

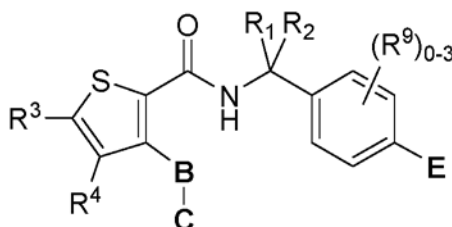
El ejemplo 31 puede sintetizarse a partir del éster **8** como se ha descrito previamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o fórmula II



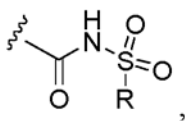
I



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula II, en las que:

- 10 X e Y son C(R¹¹), en la que cada R¹¹ es seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;
 B es seleccionado del grupo que consiste en: -C(R⁵)(R⁶)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(R⁵)(R⁶)-C(R⁷)(R⁸)-, -O-C(R⁵)(R⁶)-, -S-C(R⁵)(R⁶)-, -S(O)-C(R⁵)(R⁶)- y -SO₂-C(R⁵)(R⁶)-;
 C es seleccionado del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o un análogo de arilo o heteroarilo condensado, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰;
 15 E es seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, tetrazolilo y



- 20 en la que R es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, arilo y heteroarilo, o un análogo de arilo o heteroarilo condensado, estando el arilo y el heteroarilo o los análogos condensados de los mismos opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.
 R¹ a R⁸ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, halo, -O-R¹², alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, y uno o más pares de R¹ y R², R⁵ y R⁶, y R⁷ y R⁸ pueden estar unidos conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo monocíclico de 3 a 5 miembros, y R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ pueden estar unidos conjuntamente para formar carbonilo;
 25 R⁹ es seleccionado del grupo que consiste en: halo, hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: halo, ciano, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalcoxi C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄; y
 30 cada R¹² es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo;
 en el que el arilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene solo átomos de carbono; en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos; en el que un análogo condensado es un grupo arilo o heteroarilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico, en los que el punto de unión es una porción aromática; siendo un grupo cicloalquilo monocíclico un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y siendo un grupo heterociclilo monocíclico un anillo saturado o

parcialmente insaturado que no es aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S y que tiene de 3 a 10 átomos.

2. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula II.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que:

B es -CH₂-;

C es fenilo, opcionalmente sustituido con R¹⁰;

E es seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y tetrazolilo;

R¹ es H o metilo;

R³ es halo.

R² y R⁴ son H;

R⁹ no está presente; y

R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: cloro y CF₃.

4. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

B es -CH₂-;

C es fenilo, opcionalmente sustituido con R¹⁰;

E es seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y tetrazolilo;

R¹ es H o metilo y R² es H, o R¹ y R² están unidos conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;

R⁹ no está presente; y

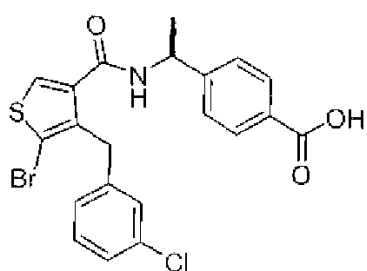
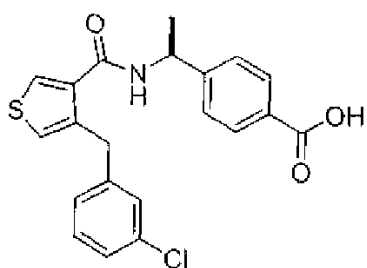
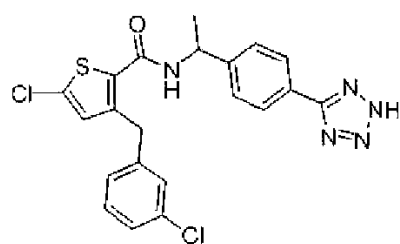
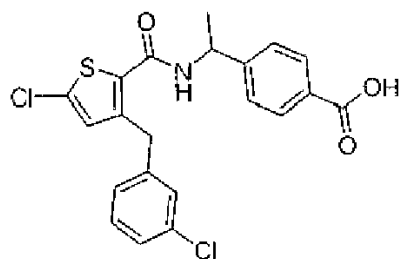
R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en: cloro y CF₃.

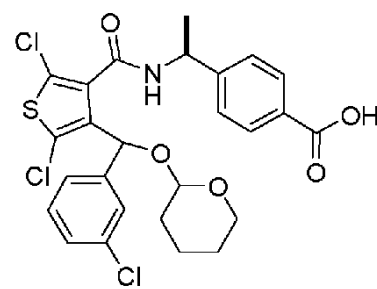
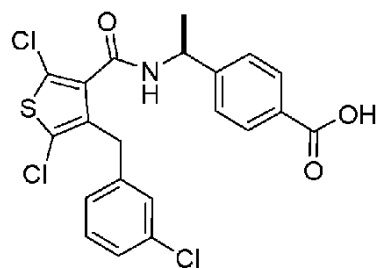
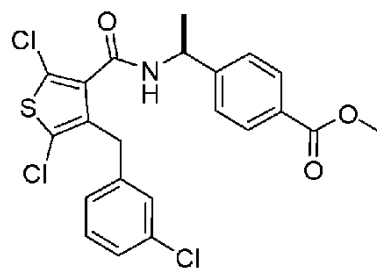
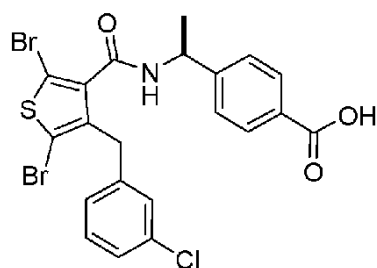
6. El compuesto según la reivindicación 4 en el que bien cada R¹¹ es cloro o cada R¹¹ es metilo.

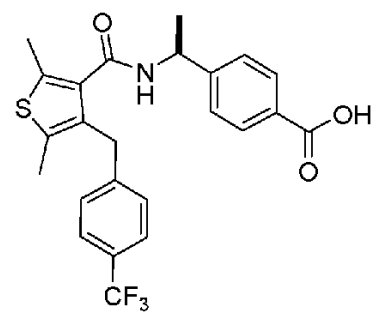
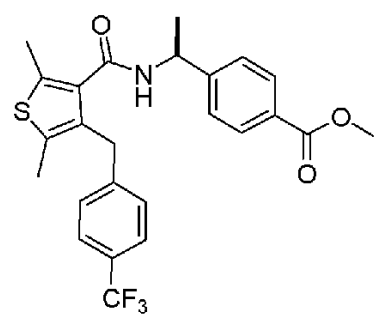
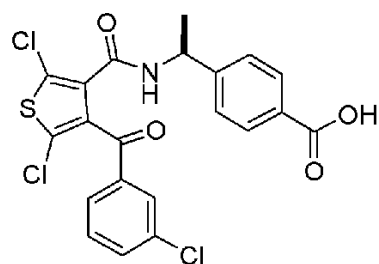
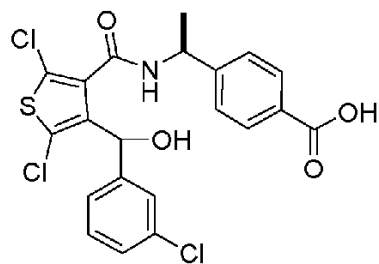
7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R¹⁰ está sustituido en el grupo fenilo en la posición meta o para con respecto a la unión de B.

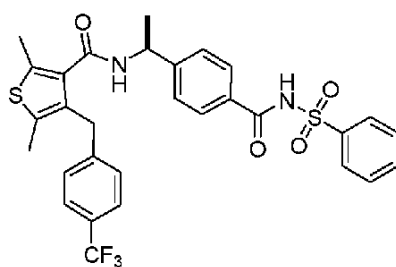
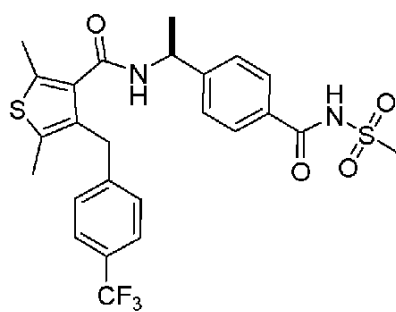
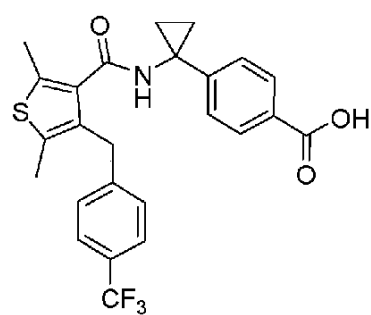
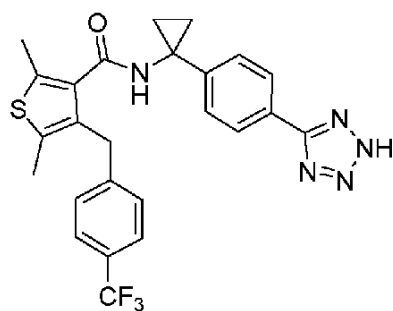
8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹⁰ es CF₃ y está sustituido en el grupo fenilo en la posición meta o para con respecto a la unión de B.

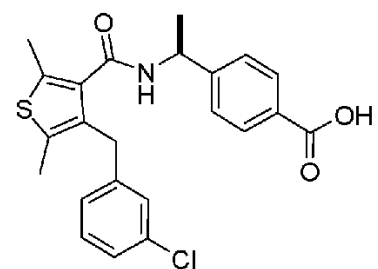
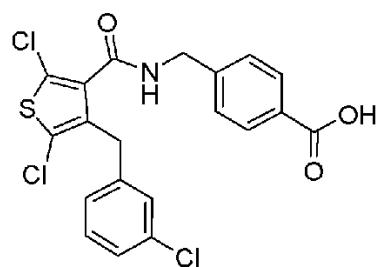
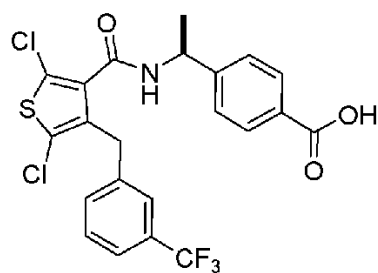
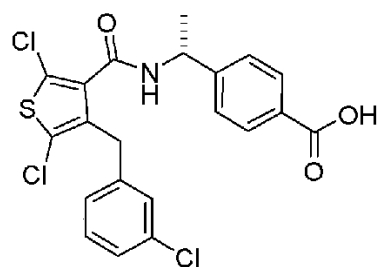
9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la tabla siguiente:

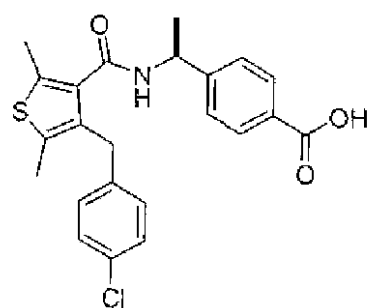
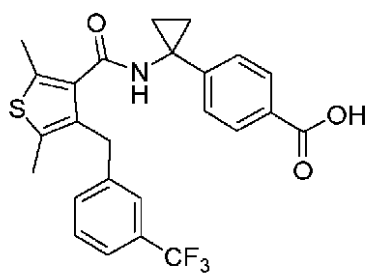
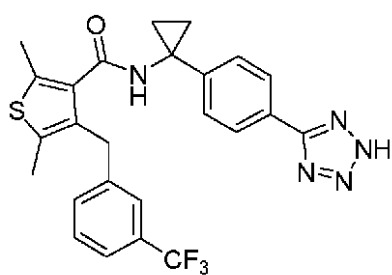
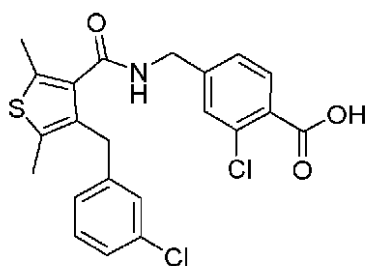
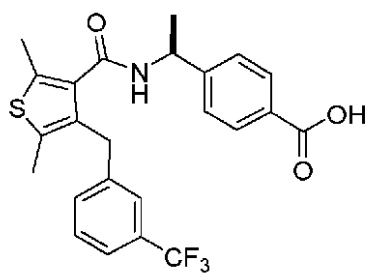








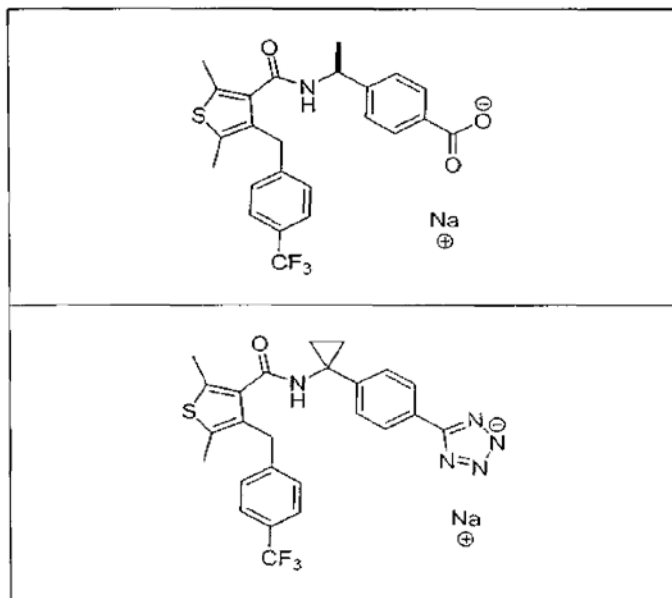


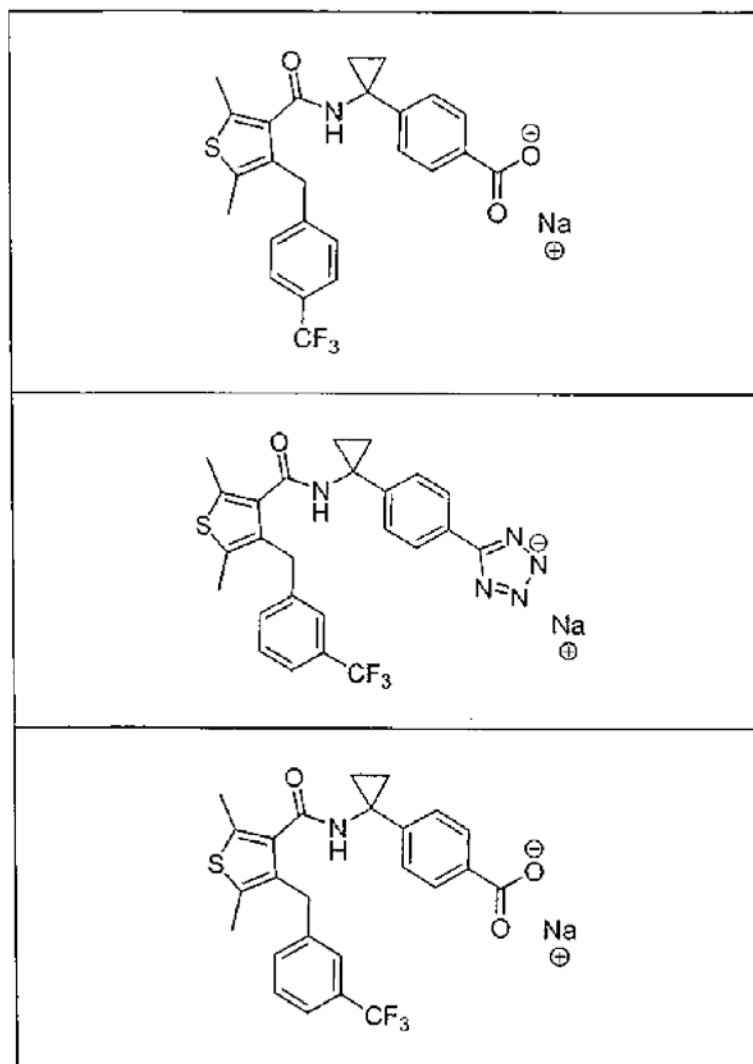


o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, seleccionado de la tabla siguiente:





12. Un compuesto según la reivindicación 1 que es ácido 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)benzil]-3-tienil]carbonyl)amino]ciclopropil}benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la reivindicación 12 que es la sal de dietilamina del ácido 4-{1-[(2,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)benzil]-3-tienil]carbonyl)amino]ciclopropil}benzoico.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina o veterinaria.

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer o glaucoma.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer o glaucoma.

18. Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro fármaco que se usa en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de una enfermedad o afección para la que el compuesto es útil.

- 5 **19.** Una combinación de la reivindicación 18 en la que el fármaco es un inhibidor de COX-2, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un NSAID, un antagonista del receptor de leucotrieno, un DMARD, un antagonista de adenosina A1, un bloqueador del canal de sodio, un modulador del receptor de NMDA, gabapentina, un antidepresivo tricíclico, un fármaco antiepiléptico estabilizante de neuronas, un inhibidor de la absorción de monoamina, un analgésico opiode, un analgésico local, un agonista de 5HT, un ligando del receptor EP1, un ligando del receptor EP2, un ligando del receptor EP3, un antagonista de EP1, un antagonista EP2 o un antagonista del receptor EP3.