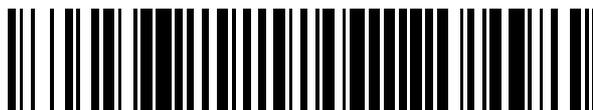


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 197**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2006 E 06771439 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1893579**

54 Título: **Derivados 1-hidroxícicloalcanocarboxamida como antagonistas de la bradiquinina**

30 Prioridad:

03.06.2005 US 687469 P

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

09.09.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KUDUK, SCOTT D. y
WOOD, MICHAEL R.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 422 197 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 1-Hidroxicicloalcanocarboxamida como antagonistas de la bradiquinina

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos α -hidroxiamida. En particular, la presente invención se refiere a compuestos α -hidroxiamida que son antagonistas de la bradiquinina o agonistas inversos.

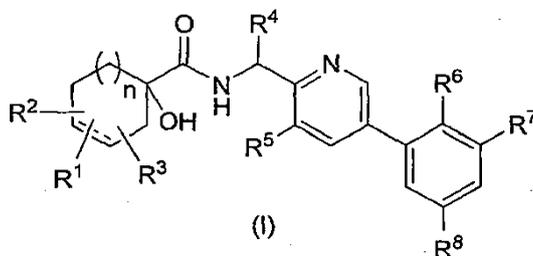
La bradiquinina ("BQ") es una quinina que desempeña un papel importante en los procesos patofisiológicos que acompañan al dolor agudo y crónico y a la inflamación. La bradiquinina (BQ), al igual que otras quininas, es un péptido autacoide producido por la acción catalítica de las enzimas calicreína sobre precursores de plasma y del tejido denominadas quininógenos. Las acciones biológicas de la BQ están mediadas por al menos dos receptores de BQ acoplados a la proteína G principales, denominados B1 y B2. En general, se cree que los receptores B2, pero no los receptores B1, se expresan en tejidos normales y que la inflamación, el daño tisular o la infección bacteriana pueden inducir rápidamente la expresión del receptor B1. Esto hace que el receptor B1 sea una diana farmacológica especialmente atractiva. El supuesto papel de las quininas, y específicamente la BQ, en el tratamiento del dolor y la inflamación ha proporcionado el estímulo para desarrollar antagonistas de la BQ potentes y selectivos. En los últimos años, este esfuerzo se ha intensificado con la expectativa de que agentes terapéuticos útiles con propiedades analgésicas y anti-inflamatorias pudieran proporcionar alivio de enfermedades mediadas a través de una vía del receptor de BQ (véase, por ejemplo, M.G. Bock y J. Longmore, Current Opinion in Chem. Biol., 4:401-406 (2000)). En consecuencia, hay una necesidad de compuestos novedosos que sean eficaces en el bloqueo o reversión de la activación de los receptores de la bradiquinina. Tales compuestos serían útiles en el tratamiento del dolor y la inflamación, así como en el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos mediados por la bradiquinina; además, dichos compuestos, son también útiles como herramientas de investigación (in vivo e in vitro).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona derivados de α -hidroxi cicloalcanocarboxamida que son antagonistas o agonistas inversos de la bradiquinina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procedimientos de su uso como agentes terapéuticos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



----es un enlace sencillo o doble;

R^1 , R^2 y R^3 está seleccionado cada uno independientemente de H, halógeno y OH, en el que al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 es un átomo de flúor; o

R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono juntos representan oxo;

R^4 es H o metilo;

R^5 es Cl o F;

R^6 está seleccionado de $-CO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-O$ -haloalquilo C_{1-4} y un anillo heteroaromático de 5 miembros seleccionado entre triazol, oxadiazol y tetrazol, en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, halometilo o haloetilo;

R^7 y R^8 son cada uno independientemente Cl o F; y

n es 0 o 1.

En una realización de la misma, R^1 y R^2 son gem-difluoro y en un grupo de la misma, R^3 es hidrógeno.

En un segundo subconjunto de fórmula (1) son compuestos en los que n es 0.

En un tercer subconjunto de fórmula (I) son compuestos en los que n es 1.

En un cuarto subconjunto de fórmula (I) son compuestos en los que R^6 es 1-metiltetrazol-5-ilo o 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-halometiltetrazol-5-ilo o 2-halometiltetrazol-5-ilo, 1-haloetiltetrazol-5-ilo o 2-haloetiltetrazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-halometil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-halometil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

tetrazol-5-ilo, 5-halometil-1,2,3-triazolilo o 5-metil-1,2,3-triazolilo. En una realización, R⁶ es 2-metiltetrazol-5-ilo.

En quinto subconjunto de fórmula (I) son compuestos en los que R⁴ es metilo.

5 Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un subconjunto, dicha composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor B1 de bradiquinina; en una realización de la misma, dicho trastorno es el dolor, incluyendo el dolor agudo, inflamatorio y neuropático.

10 Un tercer aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor B1 de bradiquinina. En un subconjunto dicho trastorno es el dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y neuropático.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor B1 de bradiquinina en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 A menos que se indique en contra, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación:

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq", tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanóilo y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser combinaciones lineales o ramificadas de los mismos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares.

"Gem-difluoro" significa dos átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono.

20 "Haloalquilo" significa un radical alquilo como se define anteriormente en donde al menos uno y hasta todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con un halógeno. Ejemplos de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

"Halometilo" significa un grupo metilo en el que uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno están reemplazados con un halógeno. "Haloetilo" significa un grupo etilo en los que uno, dos, tres, cuatro o cinco de los átomos de hidrógeno están reemplazados con un halógeno.

25 "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros.

30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereómeros. La Fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los pares diastereoisoméricos de enantiómeros se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, y el par de enantiómeros así obtenido puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de la fórmula general I pueden obtenerse por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

40 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos, y salvo que se indique otra cosa, se entiende que incluye ambos isómeros geométricos E y Z.

45 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo puede ser una cetona y su forma enol conocida como tautómeros cetoenol. Los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos están abarcados con compuestos de Fórmula I.

Las sales

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, litio, magnesio, manganeso (manganésica y manganosa), potasio, sodio, zinc y sales similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias derivadas de fuentes tanto de origen natural como sintético. Bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen, por ejemplo,

arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibencilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitlohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

- 5 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, 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, ácido p-toluenosulfónico y similares.
- 10 Son preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

Profármacos.

- La presente divulgación incluye profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diferentes trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no estar divulgado específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas tras la introducción de compuestos de la presente invención en el medio biológico.

Composiciones farmacéuticas.

- Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que abarque un producto que comprende el principio(s) activo(s) y el componente inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los componentes o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de Fórmula I, principio(s) activo(s) adicional y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros componentes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador en particular, y la naturaleza y la gravedad de los trastornos para los cuales el principio activo está siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

- En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención se pueden combinar como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según las técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite-en-agua o como una emulsión líquida de agua-en-aceite. Además de las formas farmacéuticas comunes expuestas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también puede administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, tales procedimientos incluyen un paso de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más componentes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto, se puede entonces formar convenientemente en la presentación deseada.

- 55 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares se pueden usar para formar preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las formas farmacéuticas unitarias orales preferidas en las cuales se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Un comprimido que contiene la composición de la presente invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios o adyuvantes. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, superficie activa o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo y cada sello o cápsula contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, por lo que preferiblemente debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo para espolvoreo, o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a través de procedimientos de procesamiento convencionales. Como un ejemplo, una crema o pomada se prepara mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en las que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el vehículo(s) ablandado o fundido seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los componentes vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más componentes de vehículo adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, otros adyuvantes se pueden incluir para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

Los siguientes son ejemplos de formas farmacéuticas representativas de los compuestos de Fórmula I:

<u>Suspensión iny. (IM)</u>	<u>mg/ml</u>	<u>Comprimido</u>	<u>mg/ compr.</u>	<u>Cápsula</u>	<u>mg / cap.</u>
Comp. de Fórmula I	10	Comp. de Fórmula I	25	Comp. de Fórmula I	25
Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcrist.	415	Lactosa en polvo	573,5
Tween 80	0,5	Povidona	14,0	Estearato de magnesio	1,5
Alcohol bencilico	9,0	Almidón pregelatinizado	43,5		600
Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5		
Agua para inyección hasta un volumen total de 1 ml			500		

Utilidades

5 Los compuestos de la presente invención son antagonistas o agonistas inversos del receptor de bradiquinina, en particular, el receptor de bradiquinina B 1, y como tales son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos mediados a través de la vía del receptor de la bradiquinina, como el dolor y la inflamación. Los compuestos serían efectivos en el tratamiento o prevención del dolor incluyendo, por ejemplo, dolor visceral (tal como pancreatitis, cistitis intersticial, cólico renal, prostatitis, dolor pélvico crónico), dolor neuropático (tal como neuralgia postherpética, dolor agudo de herpes zóster, lesión nerviosa, las "dinias", por ejemplo, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsiones radicales, radiculopatía, mononeuropatía traumática dolorosa, neuropatía por atrapamiento dolorosa, síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, síndrome del túnel tarsiano, neuropatía diabética dolorosa, polineuropatía dolorosa, neuralgia del trigémino), síndromes de dolor central (potencialmente causados por virtualmente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a ictus, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal) y síndromes de dolor postquirúrgico (por ejemplo, síndrome de postmastectomía, síndrome de post-toracotomía, dolor del muñón), dolor óseo y articular (artrosis), dolor de columna (por ejemplo, dolor lumbar agudo y crónico, dolor de cuello, estenosis espinal), dolor en el hombro, dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de garganta, dolor oncológico, quemaduras, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor postoperatorio, dolor perioperatorio y analgesia preventiva (incluyendo pero sin limitarse a cirugía general, ortopédica y ginecológica), dolor crónico, dismenorrea (primaria y secundaria), así como dolor asociado con angina y dolor inflamatorio de diversos orígenes (por ejemplo, artrosis, la artritis reumatoide, enfermedad reumática, teno-sinovitis y gota, espondilitis anquilosante, bursitis).

25 Además, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar la hiperreactividad de las vías respiratorias y para el tratamiento de acontecimientos inflamatorios asociados con la enfermedad de las vías respiratorias, por ejemplo, asma, incluyendo asma alérgica (atópica o no atópica), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, exacerbación vírica o bacteriana del asma, otros asma no alérgicos y "síndrome del lactante sibilante". Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo enfisema, síndrome de distrés respiratorio del adulto, bronquitis, neumonía, rinitis alérgica (estacional y perenne) y rinitis vasomotora. Estos también pueden ser efectivos contra neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, trastornos inflamatorios de la piel tales como psoriasis y eczema, artritis reumatoide y edema resultante de traumatismo asociado con quemaduras, esguinces o fracturas, edema cerebral y angioedema (incluyendo angioedema hereditario y angioedema inducido por fármacos, tales como los causados por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o inhibidores de la ECA/endopeptidasa neutra, por ejemplo omeprilat). Se pueden usar para tratar vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados con insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción de nitrato y calicreína urinaria). Se pueden usar como relajantes del músculo liso para el tratamiento de espasmo del tracto gastrointestinal o el útero. Además, pueden ser eficaces contra la enfermedad hepática, esclerosis múltiple, enfermedad cardiovascular, por ejemplo, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, Parkinson y enfermedad de Alzheimer, epilepsia, choque séptico, por ejemplo, como agentes anti-hipovolémicos y/o antihipotensores, cefalea, incluyendo cefalea en racimos, migraña incluyendo uso profiláctico y agudo, ictus, traumatismo craneal cerrado, 45 cáncer, sepsis, gingivitis, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva. Los modelos animales de estas enfermedades y trastornos son generalmente bien conocidos en la técnica y pueden ser adecuados para la evaluación de los compuestos de la presente invención por sus utilidades potenciales. Por último, los compuestos de la presente invención también son útiles como herramientas de investigación (*in vivo* e *in vitro*).

50 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del dolor y la inflamación mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una

vez, dos veces o tres veces a la semana.

5 Los compuestos serían efectivos en el tratamiento o prevención del dolor incluyendo, por ejemplo, dolor óseo y articular (artrosis), dolor de movimientos repetitivos, dolor dental, dolor oncológico, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, cirugía oral, ginecológica), dolor neuropático (neuralgia post-herpética) y dolor crónico mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

10 En particular, el dolor inflamatorio, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) se puede tratar eficazmente mediante los compuestos de la presente invención mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

15 Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse adicionalmente para tratar el asma, la enfermedad inflamatoria del intestino, rinitis, pancreatitis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, trastornos inflamatorios de la piel, artritis reumatoide y edema resultante de traumatismo asociado con quemaduras, esguinces o fracturas mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

20 Pueden ser utilizados con posterioridad a la intervención quirúrgica (por ejemplo, como analgésicos postoperatorios) y para tratar el dolor inflamatorio de orígenes variados (por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, teno-sinovitis y gota), así como para el tratamiento del dolor asociado con angina de pecho, menstruación o cáncer mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

25 Se pueden usar para tratar vasculopatía diabética, resistencia post-capilar o síntomas diabéticos asociados con insulinitis (por ejemplo hiperglicemia, diuresis, proteinuria y aumento de nitrito y excreción urinaria de calicreína) mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

35 Se pueden usar para tratar trastornos inflamatorios de la piel, tales como psoriasis y el eczema mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

40 Se pueden usar como relajantes del músculo liso para el tratamiento de espasmo del tracto gastrointestinal o del útero o en la terapia de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o pancreatitis mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

45 Tales compuestos se pueden usar terapéuticamente para tratar vías respiratorias hiperreactivas y para tratar los acontecimientos inflamatorios asociados con la enfermedad de las vías respiratorias, por ejemplo, asma y para controlar, restringir o invertir la hiperreactividad de las vías respiratorias en el asma mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

50 Estos compuestos se pueden utilizar para tratar el asma intrínseca y extrínseca incluyendo asma alérgica (atópica o no atópica), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, asma exacerbado vírica o bacteriana, otras asma no alérgicas y "síndrome del niño sibilante" mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez,

dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

5 También pueden ser efectivos contra neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, así como el síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias obstructiva crónica, bronquitis, rinitis alérgica y rinitis vasomotora mediante la administración de un comprimido, sello o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

10 Además, pueden ser eficaces contra la enfermedad hepática, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, choque séptico, por ejemplo como agentes anti-hipovolémicos y/o anti-hipotensores, edema cerebral, cefalea, incluyendo cefalea en racimos, migraña incluyendo uso profiláctico y agudo, traumatismo craneal cerrado, síndrome del intestino irritable y nefritis mediante la administración de un comprimido, sello, o cápsula conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la presente invención una vez cada tres a cuatro horas, una vez, dos veces o tres veces al día, o (en una formulación de liberación extendida) una vez, dos veces o tres veces a la semana.

Terapia de combinación

Los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se utilizan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejoría de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula I son útiles. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de Fórmula I. Ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con un compuesto de Fórmula I, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (1) morfina y otros agonistas de los receptores de opiáceos, incluyendo codeína, oxicodona, propoxifeno (Darvon) y tramadol; (2) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores de la COX-2, tales como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenac, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindac, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona) y los coxibs (celecoxib, valecoxib, rofecoxib y etoricoxib), (3) corticosteroides, tales como betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona; (4) antagonistas del receptor H1 de histamina, tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina, (5) antagonistas de los receptores de histamina H2, tales como cimetidina, famotidina y ranitidina; (6) inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol, pantoprazol y esomeprazol; (7) antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la 5-lipoxigenasa, tales como zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileutón; (8) fármacos utilizados para la angina, isquemia miocárdica tales como nitratos, tales como la nitroglicerina y los nitratos de isosorbida, bloqueadores beta, tales como atenolol, metoprolol, propranolol, acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, labetalol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, sotalol y timolol y bloqueadores de los canales de calcio, tales como diltiazam, verapamilo, nifedipino, bepridilo, felodipino, flunarizina, isradipina, nicardipino y nimodipino; (9) medicamentos para la incontinencia, tales como antimuscarínicos, por ejemplo, tolterodina y oxibutinina; (10) antiespasmódicos gastrointestinales (tales como, atropina, escopolamina, dicyclomina, antimuscarínicos, así como difenoxilato); relajantes del músculo esquelético (ciclobenzaprina, carisoprodol, clorofenesina, clorzoxazona, metaxalona, metocarbamol, baclofeno, dantroleno, diazepam o orfenadrina); (11), medicamentos para la gota, tales como alopurinol, probenecid y colchicina; (12) fármacos para la artritis reumatoide, tales como metotrexato, auranofina, aurotioglucosa y tiomalato de sodio de oro; (13) medicamentos para la osteoporosis, tales como alendronato y raloxifeno; (14) descongestionantes, tales como pseudoefedrina y fenilpropanolamina; (15) anestésicos locales; (16) fármacos antiherpéticos, tales como aciclovir, valaciclovir y famciclovir; (17) anti-eméticos, tales como ondansetrón y granisetron; (18) medicamentos antimigrañosos, tales como los triptanos (por ejemplo, rizatriptán, sumatriptán), ergotamina, dihidroergotamina, antagonistas de CGRP; (19) antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (tales como, doxepina, clomipramina, imipramina, amitriptilina, maprotilina, nortriptilina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/serotonina y norepinefrina (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, duloxetina, vanlafexina), bloqueadores beta-adrenérgicos; (20) antagonistas de VR1; (21) anticonvulsionantes (por ejemplo, gabapentina, pregabalina,

lamotrigina, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína); (22) antagonistas del glutamato (por ejemplo, ketamina y otros antagonistas de NMDA, antagonistas de NR2B); (23) acetaminofeno; (24) antagonistas de CCR2; (25) antagonistas de PDE4, tales como roflumilast; (26) tegaserod; (27) alosetrón; (28) topiramato; (29) inhibidores de la catepsina K; (30) inhibidores de la ECA, tales como enalapril y lisinopril; y (31) inhibidores de la ECA/EPN tales como inhibidores de la omeprilat.

Evaluación biológica

a) Evaluación de la afinidad de compuestos seleccionados para unirse al receptor B1 o B2 de bradiquinina

Se realizaron ensayos de unión de radioligandos utilizando membranas de células CHO que expresan de manera estable los receptores B1 humanos, de conejo, rata o perro o células CHO que expresan el receptor B2 humano. Para todos los tipos de receptores, las células se recogieron de los matraces de cultivo en PBS/EDTA 1 mM y se centrifugaron a 1000xg durante 10 minutos. Los sedimentos celulares se homogeneizaron con un Polytron en HEPES 20 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4 (tampón de lisis) enfriado con hielo y se centrifugaron de nuevo a 20.000 xg durante 20 minutos. Los sedimentos de la membrana se volvieron a homogeneizar en tampón de lisis, se centrifugaron nuevamente a 20.000 xg y los sedimentos finales se resuspendieron a razón de 5 mg de proteína/ml en tampón de ensayo (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) suplementado con BSA 1% y se congelaron a - 80 °C.

En el día del ensayo, las membranas se centrifugaron a 14.000xg durante 5 minutos y se resuspendieron a la concentración de proteína deseada en tampón de ensayo que contiene enalaprilato 100 nM, 140 µg/ml de bacitracina y BSA 0,1%. La 3H-des-arg¹⁰, leu⁹ calidina es el radioligando usado para los receptores B1 humano y de conejo, la 3H-des-arg¹⁰ calidina se usa para los receptores B1 de rata y perro y la ³H-bradiquinina se usa para marcar el receptor B2 humano.

Para todos los ensayos, los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre en DMSO con 4 µl añadidos a tubos de ensayo para una concentración final de DMSO del 2%. A esto le siguió la adición de 100 µl de radioligando y 100 µl de la suspensión de membrana. La unión no específica para los ensayos de unión al receptor B1 se determina utilizando 1 µM de des-arg¹⁰ calidina y la unión no específica para el receptor B2 se determina con 1 µM de bradiquinina. Los tubos se incuban a temperatura ambiente (22 °C) durante 60 minutos seguido por filtración usando un sistema de recolección de 96 pocillos Tomtec. La radioactividad retenida por el filtro se contó usando un contador de centelleo beta para placa Wallac.

Los compuestos de la presente invención tienen afinidad por el receptor B1 en el ensayo anterior como se demuestra por los resultados de menos de 5 µM. Es ventajoso que los resultados del ensayo sean inferiores a 1 µM, aún más ventajoso que los resultados sean menos de 0,5 µM. Es aún más ventajoso que los compuestos de la presente invención tengan afinidad por el receptor B1 de bradiquinina respecto al receptor B2 de bradiquinina; más ventajosamente, la afinidad por el receptor B1 es al menos 10 veces y preferiblemente más de 100 veces que la afinidad por el receptor B2.

(b) Ensayo para antagonistas del receptor B1 de bradiquinina.

La movilización de calcio inducida por el agonista B1 se controló usando un lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR). Se sembraron células CHO que expresan el receptor B1 en placas de 96 o 384 pocillos y se dejaron incubar en medio DMEM modificado por Iscove durante toda la noche. Los pocillos se lavaron dos veces con una solución salina tamponada fisiológica y a continuación se incubaron con 4 uM de Fluo-3 durante una hora a 37 °C. Las placas se lavaron a continuación dos veces con solución salina tamponada y se añadió 100 ul de tampón a cada pocillo. Las placas se colocaron en la unidad FLIPR y se dejaron equilibrar durante dos minutos. A continuación se añadió el compuesto de ensayo en volúmenes de 50 ul seguido cinco minutos más tarde por 50 ul de agonista (des-arg¹⁰ calidina). Se utilizaron las alturas de pico de fluorescencia relativas en ausencia y en presencia de antagonista para calcular el grado de inhibición de la respuesta del agonista del receptor B1 por el compuesto de ensayo. Se evaluaron típicamente de ocho a diez concentraciones del compuesto de ensayo para construir una curva de inhibición y determinar los valores de CI₅₀ utilizando una rutina de ajuste de curvas de regresión no lineal de cuatro parámetros.

(c) Ensayo para los agonistas inversos de bradiquinina.

La actividad agonista inversa en el receptor B1 humano se evaluó utilizando células HEK293 transfectadas de forma transitoria. Un día después de la transfección, los matraces de células se marcaron durante la noche con 6 µCi/ml de [³H]mio-inositol. En el día del ensayo, se retiró el medio y las células unidas se lavaron suavemente con 2x20 ml de solución salina tamponada con fosfato. Se añadió el tampón de ensayo (sales fisiológicas tamponadas con HEPES, pH 7,4) y las células se separaron golpeando suavemente el matraz. Las células se centrifugaron a 800xg durante cinco minutos y se resuspendieron a razón de 1x10⁶ células/ml en tampón de ensayo suplementado con cloruro de litio 10 mM. Después de 10 minutos más a temperatura ambiente, se distribuyeron alícuotas de medio ml a tubos que contenían compuesto de ensayo o vehículo. Después de 10 minutos adicionales, los tubos se transfirieron a un baño de agua a 37 °C durante 30 minutos. La incubación se terminó mediante la adición de una solución de ácido

perclórico al 12% y los tubos se colocaron en hielo durante 30 minutos. El ácido se neutralizó a continuación con KOH y los tubos se centrifugaron para sedimentar el material precipitado. El [3H]-inositol monofosfato formado se recuperó por técnicas cromatográficas de intercambio iónico convencionales y se cuantificó por recuento de centelleo líquido. La actividad agonista inversa se determinó por el grado en el cual un compuesto de ensayo reducía las concentraciones basales (células incubadas con vehiculos) de acumulación de [3H]inositol-monofosfato.

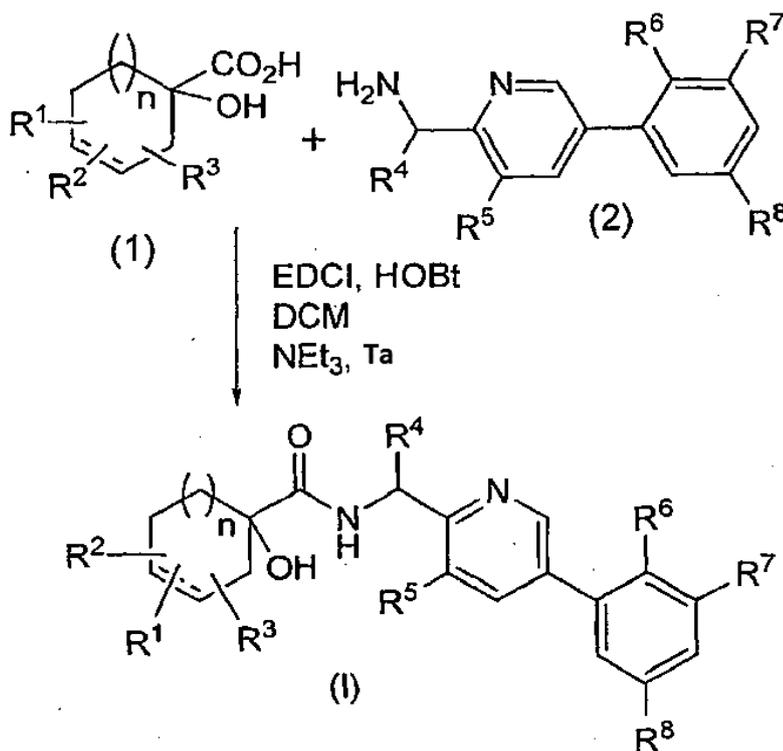
Abreviaturas usadas

Las siguientes abreviaturas tienen los significados que se indican, a menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva: Ac=acetilo; Boc=t-butoxicarbonilo; Cat=catalizador; DCM=diclorometano; DMADMA=dimetilacetamida dimetil acetal; DMF=dimetilformamida, DMSO=dimetilsulfóxido; EDCI=1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et=etilo; EtOAc=acetato de etilo; HOBt=1-hidroxibenzotriazol; KHMDS=hexametildisilazano de potasio; LAH=hidruro de litio y aluminio, LDA= diisopropilamida de litio; Me=metilo; NBS=N-bromosuccinimida; NMO=N-metilmorfolino N-óxido; Ph=fenilo; Ta=temperatura ambiente; TBAF=fluoruro de tetrabutilamonio; TEA=trietilamina; Tf=triflilo (trifluorometanosulfonilo); TFAA=anhídrido trifluoroacético, THF=tetrahidrofurano.

Procedimientos de Síntesis

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por el procedimiento general representado en el Esquema 1. El ácido α -hidroxicarboxílico (1) se acopla con la biarilamina (2) usando reactivos y condiciones de reacción estándar de formación de enlace amida, tales como EDCI/HOBt.

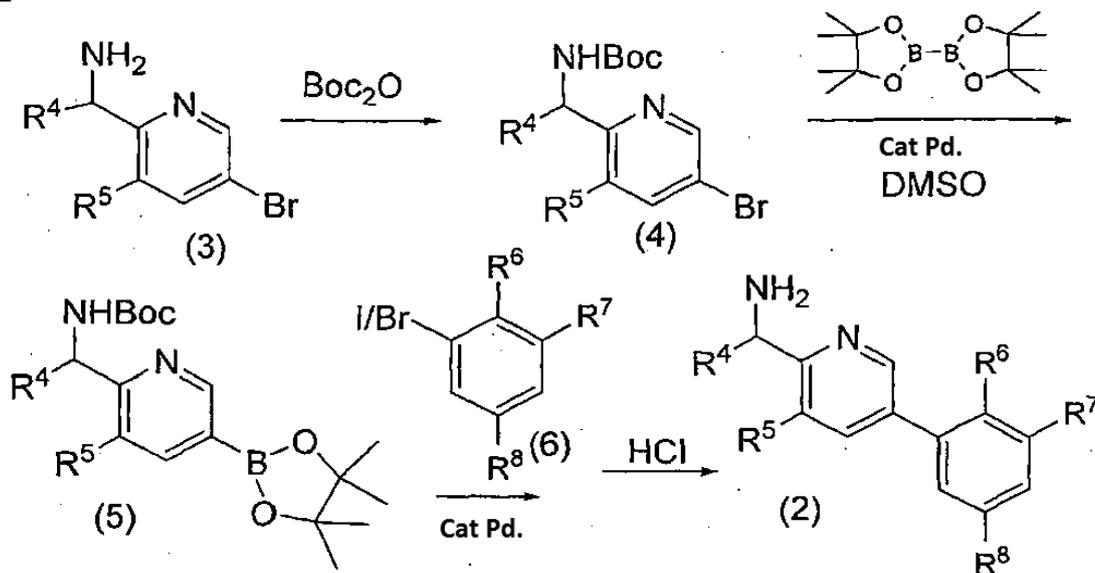
ESQUEMA 1



Los ácidos carboxílicos (1) están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de reactivos comercialmente disponibles usando reacciones químicas convencionales bien conocidas en la técnica (Esquemas 3 y 4). Las aminas (2) se pueden preparar como se describe en el Esquema 2.

Como se ilustra en el Esquema 2, la síntesis comienza con aminas tales como (3) que se pueden preparar a partir de reactivos comercialmente disponibles usando reacciones químicas convencionales bien conocidos en la técnica. El derivado de amina (4), después de la protección de la amina primaria con un grupo protector adecuado, como Boc, se elabora para dar el éster borónico de pinacol (5) usando un catalizador de paladio en un disolvente apropiado, como dimetil sulfóxido. Este éster de boro (5) se acopla a un derivado de haluro de arilo (6) usando una reacción de Suzuki en presencia de una triarilfosfina, como trifenilfosfina y un catalizador de metal, como acetato de paladio. El intermedio bifenilo protegido con Boc resultante se desprotege con un ácido, tal como HCl en un disolvente apropiado para proporcionar el derivado de amina de biarilo (2).

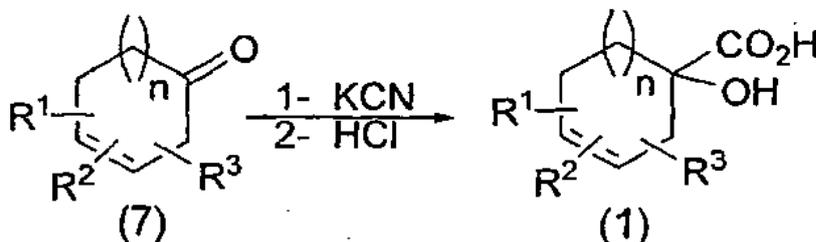
ESQUEMA 2



La preparación de los hidroxiácidos utilizando reacciones químicas convencionales bien conocidas en la técnica se muestra en los Esquemas 3 y 4. En el Esquema 3, la cetona apropiada se convierte en la cianhidrina utilizando un reactivo, tal como cianuro de potasio. La cianhidrina intermedia se hidroliza usando ácido fuerte, tal como HCl concentrado para proporcionar el hidroxiácido (1).

5

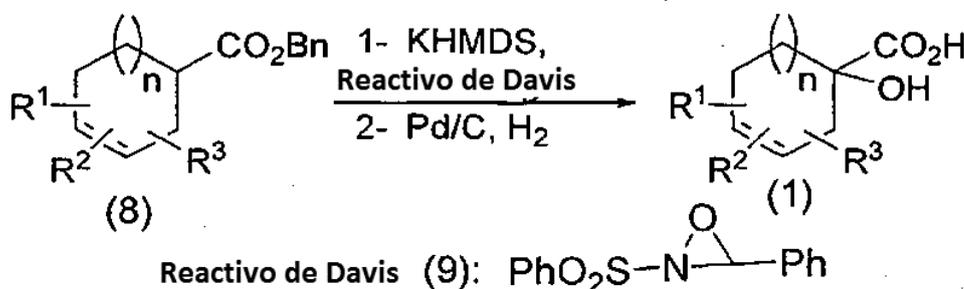
ESQUEMA 3



Alternativamente, el hidroxiácido (1) puede prepararse a partir del éster apropiado, tal como un éster de bencilo (8) como se muestra en el Esquema 4. La formación del enolato usando una base, tal como hexametildisilazano de potasio en el disolvente apropiado, tal como THF es seguida por la reacción con un reactivo de transferencia de hidroxilo, tal como el reactivo de Davis (9). La eliminación del éster bencilico puede llevarse a cabo mediante hidrogenólisis con un catalizador metálico tal como paladio para dar el hidroxiácido (1).

10

ESQUEMA 4

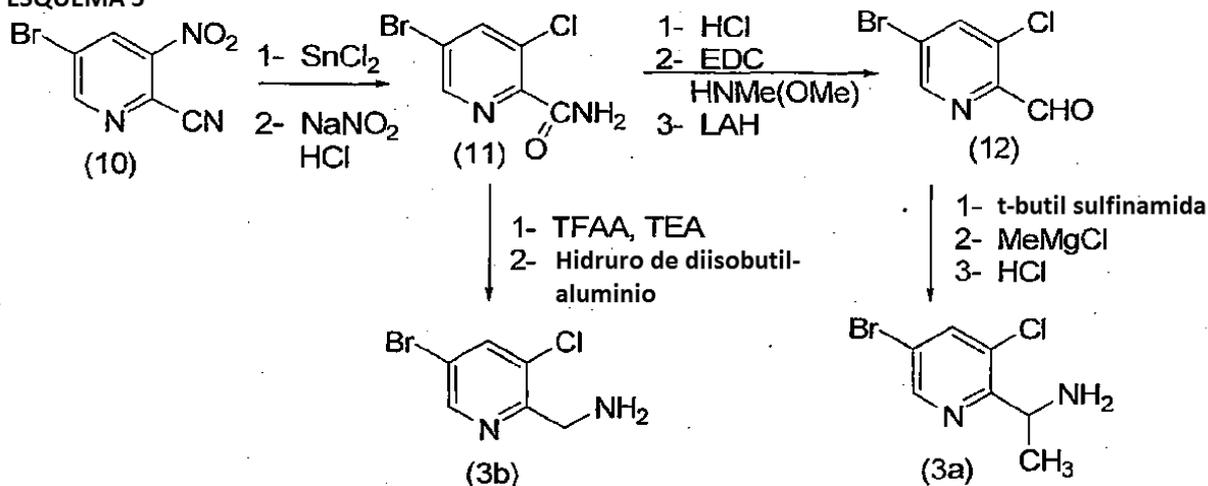


La preparación de las aminas (3) se muestra en el Esquema 5. La reducción del grupo nitro y la hidrólisis del nitrilo de piridina conocida (10) (J. Chem. Soc. (1952), 2042-2046) va seguida por la conversión de la amina resultante en el cloruro para producir (11). La amida se convierte en una secuencia de 3 pasos en el aldehído (12). La formación de la imina con sulfamida de t-butilo es seguida por la adición de Grignard de metilo y posterior hidrólisis para producir (3a), que puede elaborarse adicionalmente para proporcionar la biarilmetanamina como se muestra más

15

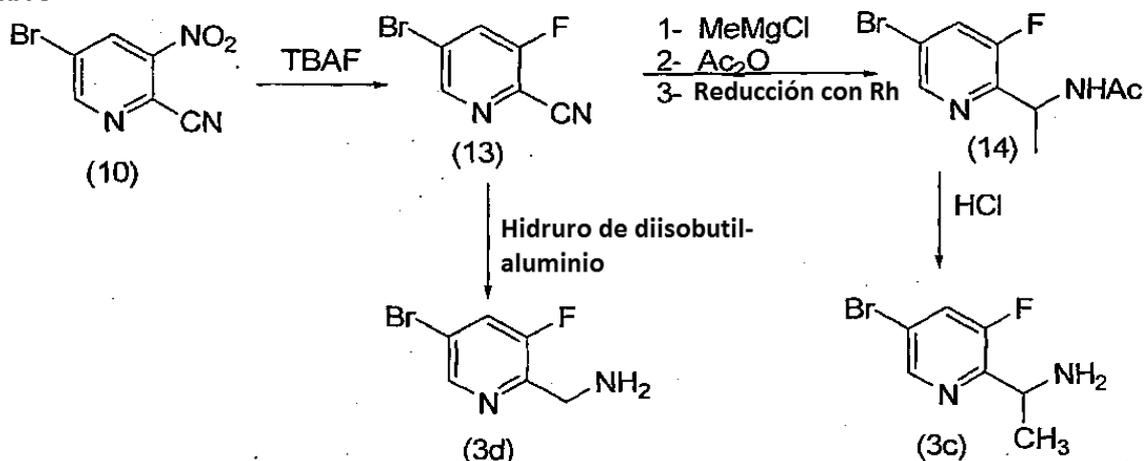
arriba. Como alternativa, la amida (11) puede convertirse en el nitrilo con TFAA seguido de reducción con un reactivo tal como Dibal para producir amina (3b).

ESQUEMA 5



5 Como alternativa, las aminas (3) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. El desplazamiento del grupo nitro de (10) usando una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como DMF proporciona (13). La reducción con un hidruro metálico tal como Dibal proporciona la amina (3d). La adición de MeMgCl de nitrilo (13), inactivando con anhídrido acético y la reducción asimétrica de la enamida resultante con un catalizador tal como rodio proporciona (14). La eliminación de la acetamida con HCl en MeOH proporciona la amina (3c).

ESQUEMA 6



10

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la preparación de los materiales de partida biarilmetilamina. Otras biarilmetilaminas pueden prepararse de manera similar.

Ejemplos de referencia

15 1. N-[1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)vinil]acetamida

Etapa 1. 2,5-Dibromo-3-nitropiridina. Se suspendió 2-hidroxi-3-nitro-5-bromopiridina (1 eq) en tolueno (3 vol) y se añadió N,N-dimetilformamida (0,1 eq). La mezcla se protegió de la luz. Se añadió una solución de oxibromuro de fósforo (1,2 eq) en tolueno (2 vol) a la mezcla de piridina durante 1,5 horas a aproximadamente 90 °C y la reacción se dejó reposar durante aproximadamente 14 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y agua (10 vol) y se añadió tolueno (5 vol). Las capas se cortaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1N (2 x 10 vol) y H_2O (5 vol). El lote se concentró a presión reducida para dar el producto deseado.

20

Etapa 2. 5-Bromo-3-nitropiridina-2-carbonitrilo. El compuesto de la Etapa 1 (1 eq) se suspendió en propionitrilo (3 vol). Se añadió cianuro de cobre (1,1 eq) y la mezcla se calentó a 90 °C y se dejó reposar durante aproximadamente

17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de isopropilo (12 vol) y salmuera saturada (8 vol). La mezcla se agitó durante 15 min y las capas se cortaron. La capa orgánica superior se lavó con salmuera (4 x 6 vol). El lote se concentró a presión reducida para dar el producto deseado.

5 Etapa 3. 5-Bromo-3-fluoropiridina-2-carbonitrilo. Se añadió ácido sulfúrico (0,02 eq) a una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3 eq) en DMF (5 vol) y la mezcla se enfrió a -40 °C. Se añadió una solución del compuesto de la Etapa 2 (1 eq) en DMF (2 vol) manteniendo la temperatura a < -35 °C. Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió HCl 2N (3 vol) seguido de HCl 1N (15 vol). El producto precipitado se recogió por filtración para dar el producto deseado.

10 Etapa 4. N-[1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)vinil]acetamida. El compuesto de la Etapa 3 (1 eq) se disolvió en tolueno (10 vol). El lote se enfrió a -10 °C y se añadió MeMgCl (1,5 eq) manteniendo la temperatura < 0 °C. La mezcla se dejó reposar durante 1 h y se añadió anhídrido acético durante aproximadamente 30 min manteniendo la temperatura < 0 °C. La reacción se dejó reposar durante 18 horas a -10 °C. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ semisaturado (6 vol) y se dejó reposar a 20-25 °C durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5 vol), Na₂SO₄ acuoso al 10% (2 x 5 vol). El lote se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

2. N-[(1R)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)vinil]acetamida

En una cabina de seguridad con guantes llena de nitrógeno (< 10 ppm de O₂), se combinó (S,S,R,R)-Tangphos (1,05 equivalentes con relación a Rh) con (COD)₂RhBF₄ y se disolvió en metanol para preparar una solución que era 0,107M en Rh. La solución de catalizador se dejó reposar durante 1 h.

20 En una cabina de seguridad con guantes llena de nitrógeno, la solución del catalizador (((S,S,R,R)-Tangphos)Rh(COD)BF₄, 0,00284 eq, S/C = 352) se transfirió a una probeta de acero inoxidable (véase la figura) junto con enjuague con metanol (1 volumen). A otra probeta de acero inoxidable se añadió una carga adicional de metanol (1 volumen). Estas dos probetas se conectan a través de una válvula de bola.

25 La enamida del Ejemplo de Referencia 1 (54% en peso en MeOH) se introdujo en un autoclave agitado a través de vacío seguido de un enjuague de metanol (10 ml/g de enamida). A continuación, la solución se desgasificó con nitrógeno (3 X). Los recipientes de acero inoxidable que contienen la solución de catalizador se conectaron al autoclave a través de un tubo flexible. El autoclave se colocó bajo vacío parcial y la solución de catalizador se introdujo en el autoclave seguido por enjuague de MeOH. La solución se desgasificó con H₂ (680 kPa) 3X y la presión final se ajustó a 136 kPa. La temperatura de reacción se fijó a 25 °C y se inició la agitación. La presión de la reacción se aumentó hasta 666 kPa después de 20 minutos. La mezcla se hidrogenó durante 4 h más. El exceso enantiomérico fue del 99,5%.

30 El lote se retiró del autoclave y se concentró a vacío y el disolvente se cambió a acetato de isopropilo (IPAC) hasta una concentración final de 10 ml/g. La solución de IPAC se filtró a través de gel de sílice (300% en peso) y se lavó con 1 volumen de IPAC. Se añadió Darko KB-B (50% en peso) y la mezcla se dejó reposar durante 16 horas a 20-25 °C. El lote se filtró a través de Solka Flocc y la torta se lavó con IPAC (1,1 volúmenes). El lote se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

3. 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol

40 Una solución de 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo (16,8 g, 71,4 mmol) y azidometilestaño (15,4 g, 75,0 mmol) en 70 ml de tolueno se calentó a 120 °C durante 72 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,5 N. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-1H-tetrazol que dio espectros RMN de protón concordantes con la teoría y una masa iónica (ES⁺) de 278,9 por M+H⁺.

45 Una mezcla del tetrazol anterior (16,0 g, 57,7 mmol), carbonato de potasio (12,0 g, 86,5 moles) y yodometano (11,5 g, 80,7 mol) en 15 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título que dio espectros de RMN de protón consistentes con la teoría y una masa iónica (ES⁺) de 293,0 por M+H⁺.

4. [(1R)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil]amina

50 Una solución de N-[(1R)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etil]acetamida (30,4 g, 116,6 mmol) en 30 ml de MeOH anhidro se saturó con HCl anhidro. Después de sellar el recipiente de reacción, la solución se calentó a 60 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un sólido de color canela parduzco. Este sólido se disolvió en 100 ml de diclorometano y la solución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A esta solución enfriada se le añadieron 31,4 ml de trietilamina (225,2 mmol). Después se añadió una solución de Boc-anhídrido (33,5 g, 153,5 mmol) en 25 ml de diclorometano y

la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, el volumen de diclorometano se redujo en vacío y el residuo resultante se recogió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaOH 1N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando un aceite bruto, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-5% en hexanos para producir [(1R)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etil]-carbamato de *terc-butilo*:

Se disolvió una mezcla de acetato de potasio (2,92 g, 29,8 mmol), el carbamato anterior (3,17 g, 9,9 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano (2,77 g, 10,9 mmol) en 10 ml de DMSO en un recipiente de reacción con un tubo sellado con un septo de goma. A continuación, esta mezcla heterogénea se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces antes de la introducción de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), complejo con DCM (1:1) (0,363 g, 0,500 mmol). A continuación, la mezcla heterogénea se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces antes de que el tabique se reemplazase por un tapón con tapa de rosca de teflón. A continuación, este recipiente sellado se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de potasio (2,74 g, 19,9 mmol), agua (9,9 ml), 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol (3,04 g, 10,4 mmoles) y se añadió catalizador de paladio adicional (0,363 g, 0,500 mmol) y el recipiente de reacción se selló de nuevo. Después de calentar a 80 °C durante 5 horas, la reacción se enfrió y después se inactivó con agua. La mezcla se lavó abundantemente a través de un tapón de celite y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó material que se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos para producir ((1R)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)carbamato de *terc-butilo*. Este material se disolvió en 15 ml de EtOAc seco. A continuación se hizo burbujear gas HCl anhidro a través de la solución durante 3 minutos. La reacción se agitó vigorosamente durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título como un aceite.

5. 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

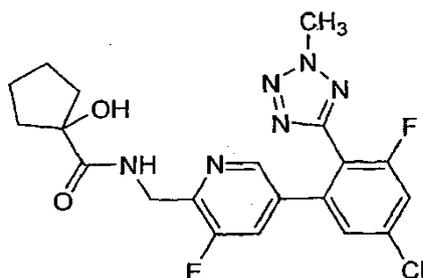
Se trató una solución de 2-bromo-4-cloro-6-fluoroanilina (25,0 g, 111 mmol) en 200 ml de DCM anhidro, en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un burbujeador, con tetrafluoroborato de nitrosonio (14,3 g, 123 mmoles), a temperatura ambiente. Después de 1 hora se observó el consumo completo de la anilina. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de la adición de cianuro de potasio (14,5 g, 223 mmol). Con agitación rápida, se añadió lentamente una solución acuosa de sulfato cúprico hexahidratado (55,6 g, 223 mmol en 125 ml de agua) produciéndose un gran volumen de desprendimiento de gas. Después de agitar durante 40 minutos, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM adicional y a continuación se inactivó lentamente por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que ya no se observó desprendimiento de gas adicional. Después, la mezcla heterogénea resultante se filtró a través de una almohadilla grande de celite, lavando con DCM, según sea necesario. A continuación el filtrado orgánico se lavó dos veces con salmuera saturada antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó material que se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-25% de DCM en heptano. La recogida del producto que contenía las fracciones y la eliminación del disolvente produjo 9,76 gramos de 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo, que dio CL/EM y espectros de RMN de protón concordantes con la teoría.

A 21 ml de etanol se añadió el nitrilo anterior (5,00 g, 21,3 mmol) seguido por el exceso de hidroxilamina (21 ml de una solución de hidroxilamina acuosa al 50%). A continuación, esta mezcla se calentó a 60 °C en atmósfera abierta. Después de 1,5 horas, la reacción se juzgó completa por análisis de CL/EM. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirse con éter dietílico y agua. La capa etérea se lavó con agua adicional, a continuación, dos veces con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y después se concentró para obtener 5,5 g de aducto de hidroxilamina sin purificar. Este material se combinó con una cantidad equivalente de aducto de hidroxilamina no purificado preparado en paralelo para dar una masa total de ~ 11,1 gramos. Estos 11,1 gramos de material se disolvieron en DMADMA (38,7 g, 290 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter dietílico y se lavó con agua, salmuera semi-saturada y a continuación con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó el material que se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 40-85% de DCM en hexanos. La recogida del producto que contenía las fracciones y la eliminación del disolvente produjo 5,08 g del compuesto del título, que dieron CL/EM y espectros de RMN de protón concordantes con la teoría.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Los ejemplos 1-36, 53, 56 y 81 son ejemplos comparativos.

Ejemplo 1

N-({5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}metil)-1-hidrox ciclopentanocarboxamida



5 Una mezcla de ciclopentanona (20,0 g, 237,8 mmoles), cianuro de potasio (18,6 g, 285,3 mmol) y 34 ml de agua desionizada se agitó vigorosamente. En un matraz separado, se disolvió bisulfito de sodio (29,7 g, 285,3 mmol) en 36 ml de agua desionizada. Se unió un embudo de adición al matraz de reacción y a continuación se llenó con la solución de bisulfito de sodio. A la mezcla de reacción en agitación se añadió la solución de bisulfito de sodio, gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar vigorosamente durante 16 horas. La mezcla de reacción bifásica se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-hidroxyciclopentanocarbonitrilo.

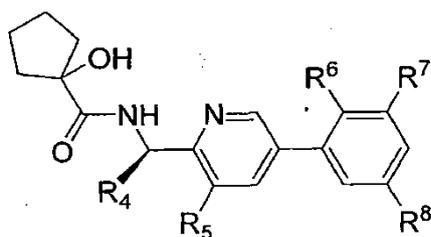
10 El 1-hidroxyciclopentanocarbonitrilo (29,9 g, 268,8 mmol) se calentó a reflujo en 56 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 16 horas. El volumen de ácido clorhídrico concentrado se redujo en vacío y el residuo resultante se recogió en cloroformo. La suspensión resultante se filtró y se lavó con cloroformo adicional. Los lavados orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 1-hidroxyciclopentanocarboxílico.

15 Una mezcla de acetato de potasio (3,10 g, 31,6 mmol), [(5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (3,21 g, 10,5 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano (2,94 g, 11,6 mmol) en un recipiente de reacción con un tubo sellado con un septo de goma se disolvió en 10 ml de DMSO. A continuación, esta mezcla heterogénea se evacuó y se purgó con nitrógeno tres veces antes de la introducción de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), complejo con DCM (1:1) (0,385 g, 0,530 mmol). A continuación, la mezcla heterogénea se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces antes de reemplazar el tabique con un tapón con tapa de rosca de teflón. A continuación, este recipiente sellado se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de potasio (2,91 g, 21,1 mmol), agua (10,5 ml), 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol (3,38 g, 11,6 mmol) y catalizador de paladio adicional (0,385 g, 0,530 mmol) y la reacción se selló de nuevo. Después de calentar a 80 °C durante 1 hora, la reacción se enfrió, se inactivó con agua y se repartió entre EtOAc y agua. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite con EtOAc. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua adicional y después con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó material que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-15% en hexanos para producir ((5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

30 El carbamato anterior se disolvió en 50 ml de EtOAc seco. A continuación se hizo burbujear gas HCl anhidro a través de la solución durante 3 minutos. La reacción se agitó vigorosamente durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. Los extractos se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20% en diclorometano para proporcionar ((5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

40 A una mezcla del compuesto fluoropiridinio anterior (1,02 g, 2,48 mmol), ácido 1-hidroxyciclopentanocarboxílico (0,485 g, 3,72 mmol), hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (1,76 g, 3,97 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml) se añadió trietilamina (0,754 g, 7,45 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se juzgó completa la reacción por análisis CL/EM, se redujo el volumen de la reacción al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, HCl 0,25 *N* y una solución de bicarbonato de sodio saturada. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-50% en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco, que dio un espectro de RMN de protón consistentes con la teoría y una masa iónica (ES⁺) de 449,2 por M+H⁺: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,87 (s a, NH), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,35 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 3H), 1,85-1,84 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 2H).

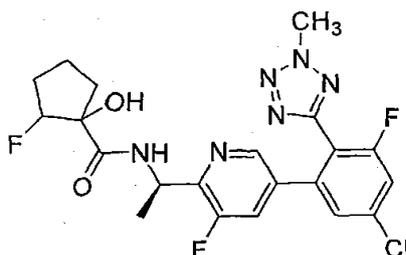
50 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general proporcionado en el Ejemplo 1. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de reactivos comercialmente disponibles usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.



Ej.	R ⁴	R ⁶	R ⁵	R ⁷	R ⁸	EMBR (M+H ⁺)
2	Me	5-CH ₂ F-1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	480
3	Me	CO ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	455
4	Me	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	Cl	Cl	479
5	Me	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	Cl	F	461
6	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	461
7	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	F	F	447
8	Me	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	Cl	F	Cl	479
9	Me	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	Cl	Cl	479
10	Me	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	461
11	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	Cl	Cl	493
12	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	Cl	479
13	Me	OCH ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	441
14	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	F	461
15	H	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	Cl	Cl	465
16	H	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	448
17	Me	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	F	447
18	Me	OCH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	455
19	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	Cl	465
20	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	Cl	465
21	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	H	443
22	H	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	448
23	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	Cl	Cl	481,1
24	Me	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	F	462
25	H	CO ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	441
26	Me	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	Cl	F	461
27	Me	OCH ₂ CHF ₂	F	Cl	Cl	477
28	Me	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	Cl	Cl	F	479
29	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	F	F	433
30	H	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	Cl	Cl	465
31	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	455
32	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	F	449
33	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	Cl	F	465
34	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	F	447
35	H	OCH ₂ CHF ₂	F	Cl	Cl	463
36	H	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	F	433

Ejemplo 37

- 5 *N*-((1*R*)-1-[5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il]etil)-2-fluoro-1-hidroxiciclopentano carboxamida



Se disolvió ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (30,0 g, 237,8 mmol) en 20 ml de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (64,4 g, 373,3 mmol). La reacción se dejó agitar vigorosamente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 0,5 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 48,0 gramos de 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metilo.

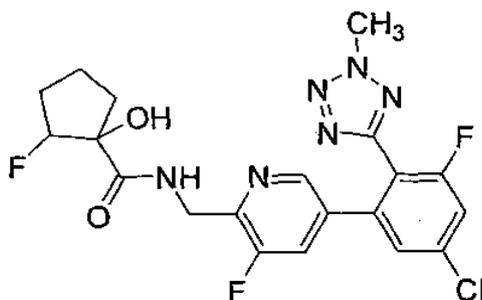
Se calentaron 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metilo (2,10 g, 14,8 mmol) y trihidrofluoruro de *N,N*-dietiletanamina (4,76 g, 29,5 mmol) en un recipiente de microondas Emrys sellable con varilla de agitación en un reactor de microondas a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite bruto, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-25% en hexanos para proporcionar *trans*-2-fluoro-1-hidroxyciclopentanocarboxilato de metilo racémico.

El *trans*-2-fluoro-1-hidroxyciclopentanocarboxilato de metilo racémico (0,285 g, 1,76 mmol) se disolvió en 21,3 ml de una solución 4:1 de THF:agua desionizada. Una solución de NaOH 1 N se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó durante 1,5 horas. La reacción se acidificó con HCl 6N y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el ácido *trans*-2-fluoro-1-hidroxyciclopentanocarboxílico como un aceite incoloro.

A una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (0,215 g, 6,13 mmoles), se añadió ácido *trans*-2-fluoro-1-hidroxyciclopentanocarboxílico (90,8 mg, 0,61 mmoles) y (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]hexafluorofosfato de fosfonio (0,380 g, 0,86 mmol) en 3 ml de diclorometano se le añadió trietilamina (0,155 g, 1,53 mmol). Esta mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl 0,25 N y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó el material que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-40% en hexanos para dar una mezcla de los dos diastereómeros. La CCF preparatoria subsiguiente eluyendo con EtOAc 40% en hexanos produjo el compuesto del título. Diastereoisómero menos polar (sólido de color beige): masa iónica (ES+) de 481,0 por M+H⁺: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,66 (s a, NH), 7,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 5,48 (quint, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 3,9 Hz, *J* = 53,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,20 (s, OH), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,467 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Diastereoisómero más polar: masa iónica (ES+) de 481,0 por M+H⁺: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,483 (s a, NH), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 4,79 (dd, *J* = 3,4 Hz, *J* = 53,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,23 (s, OH), 2,26-1,91 (m, 6H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 38

N-({5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}metil)-2-fluoro-1-hidroxyciclopentano carboxamida

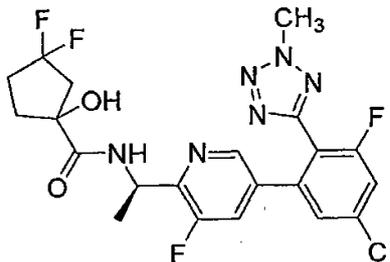


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 38 y se separó en dos enantiómeros. EMBR (M + H⁺): 466.

Ejemplo 39

N-((1*R*)-1-{{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-3,3-difluoro-1-hidroxyciclopentano

carboxamida



5 A una solución de 3-carboxiciclopentanona (640 mg, 5,0 mmol) en 8 ml de DMF desgasificada se le añadió carbonato de potasio (828 mg, 5,99 mmol) y bromuro de bencilo (0,65 ml, 5,49 mmol). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó el material que fue sometido a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 10% en hexanos para producir 3-oxociclopentanocarboxilato de bencilo.

10 A una solución de 3-oxociclopentanocarboxilato de bencilo (1,03 g, 4,72 mmol) en 8 ml de 1,2-dicloroetano se añadieron 3,34 g (7,55 mmol) de trifluoruro de bis(2-metoximetil)-amino-sulfuro. La mezcla se calentó a 50 °C durante 20 horas y luego se vertió lentamente en 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con una porción de cloroformo y luego dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 5-10% en hexanos para dar difluorociclopentanocarboxilato de 3,3-bencilo.

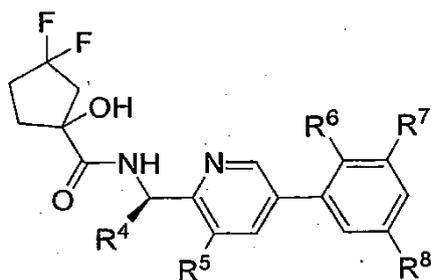
15 Una solución de 3,3-difluorociclopentanocarboxilato de bencilo (13,1 g, 54,7 mmol) en 274 ml de THF se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (175 ml de solución de tolueno 0,5 M, 87,5 mmol) mediante una jeringa durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante una hora y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oxaziridina (17,1 g, 65,6 mmol) en 50 ml de THF durante 2 minutos. Después de 30 minutos a -78 °C, la reacción se inactivó con la adición de 300 ml de solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del disolvente dio 35 g de un sólido oleoso. El sólido oleoso se agitó con 150 ml de cloroformo y después se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 5-30% en hexano para dar 8,2 g de 3,3-difluoro-1-hidroxociclopentanocarboxilato de bencilo racémico.

El material racémico (5,3 g) se aplicó a continuación a una columna ChiralPak AD (5 cm x 50 cm, 20 μ) para efectuar la separación de enantiómeros. El gradiente de la fase móvil fue de 100% de hexano a 15% de etanol en hexano durante 1 hora y el caudal fue de 100 ml por minuto. El detector ultravioleta se fijó en 250 nm. El enantiómero (+) eluyó primero (tiempo de retención, 33,66 min) y el enantiómero (-) eluyó a 39,16 minutos.

30 A una solución de (+)-3,3-difluoro-1-hidroxociclopentanocarboxilato de bencilo (1,8 g, 7,0 mmol) en 45 ml de EtOAc se le añadió una suspensión de paladio sobre carbono al 10% (720 mg) en 5 ml de EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora (globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro microporoso de vidrio para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró a vacío para dar ácido (+)-3,3-difluoro-1-hidroxociclopentanocarboxílico.

35 A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (0,766 g, 2,18 mmol), se añadió ácido (+)-3,3-difluoro-1-hidroxociclopentanocarboxílico (0,454 g, 2,73 mmol), (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-[tris(dimetilamino)] hexafluorofosfato de fosfonio (1,35 g, 3,06 mmol) en diclorometano anhidro (43 ml), se añadió trietilamina (0,553 g, 5,46 mmol). Esta mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la reacción se juzgó completa por análisis de CL/EM, el volumen de la reacción se redujo al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, HCl 0,25 *N* y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título como una espuma, que dio espectros de RMN de protón concordantes con la teoría y una masa iónica (ES+) de 499,2 por M+H⁺: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (da, NH), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,342 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 40; para cada compuesto se obtuvo y se caracterizó cada uno de los dos diastereoisómeros.

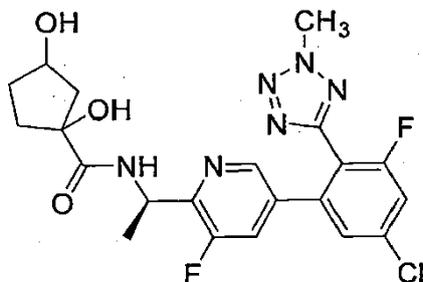


Ej.	R ⁴	R ⁶	R ⁵	R ⁷	R ⁸	EMBR (M+H ⁺)
40	H	CO ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	476
41	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	484
42 *	Me	2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	484
43	H	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	484
44	H	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	484
45	H	CO ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	493
46	H	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	Cl	F	Cl	500
47	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	Cl	501
48	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	Cl	501
49	H	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	Cl	F	Cl	501
50	H	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	Cl	F	Cl	501
51	Me	5-CH ₂ F-1,2,3-triazol	F	F	Cl	516
52	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	Cl	Cl	517

* un diastereómero preparado.

Ejemplo 53

- 5 N-((1R)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-1,3-dihidroxiciclopentano carboxamida



10 A una solución de ácido ciclopent-3-eno-1-carboxílico (9,63 g, 85,88 mmol) en 143 ml de DMF desgasificada se le añadió carbonato de potasio (14,24 g, 103,06 mmol) y bromuro de bencilo (11,24 ml, 94,47 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración a vacío proporcionaron ciclopent-3-eno-1-carboxilato de bencilo como un aceite.

15 El ciclopent-3-eno-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 9,89 mmol) se disolvió en 20 ml de THF y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió complejo de borano-THF (0,95 ml, 9,89 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió solución de tetrahidrato de perborato de sodio (100 ml de solución acuosa 0,33 M) y después de 30 minutos la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10 a EtOAc 30% en hexanos para proporcionar 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de bencilo.

20 A una solución de 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de bencilo (1,0 g, 4,54 mmol) en 9 ml de DMF desgasificada se añadió imidazol (0,34 g, 4,99 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,75 g, 4,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se vertió en 70 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua y salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto bruto que se sometió a cromatografía

sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 5% en hexanos para dar 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi] ciclopentanocarboxilato de bencilo.

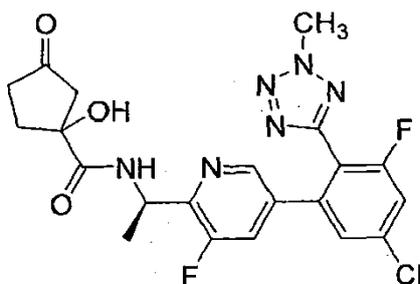
Se disolvió una solución del éster bencilico anterior (1,4 g, 4,19 mmol) en 21 ml de THF y la solución se enfrió a -78 ° C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (13,4 ml de solución 0,5 M en tolueno) y la mezcla se agitó a -78 ° C durante una hora. Se añadió una solución en THF (10 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina (1,53 g, 5,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. Después de inactivar con una solución saturada de cloruro de amonio acuoso y calentamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente dieron un producto bruto. El producto de reacción bruto se agitó con 20 ml de cloroformo y a continuación se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5 a 10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-hidroxiciclopentanocarboxilato.

El producto anterior (807 mg, 2,30 mmol) se disolvió en 12 ml de EtOAc. Se añadió una suspensión de paladio sobre carbono al 10% (300 mg en 3 ml de EtOAc) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 35 minutos (globo). El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el ácido 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-hidroxiciclopentanocarboxílico.

El ácido anterior (300 mg, 1,15 mmol) y el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (491 mg, 1,27 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Se añadieron HOBt (31 mg, 0,23 mmoles) y EDCI (254 mg, 1,33 mmoles) y la mezcla se alcalinizó con trietilamina (117 mg, 1,15 mmol). Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua y 5 ml de bicarbonato de sodio al 10% y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 10 ml de THF y se añadieron 10 ml de HCl 1*N*. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación el pH de la reacción se ajustó a 8,5 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La extracción con EtOAc seguido por lavado de los extractos combinados con salmuera y secado sobre sulfato de sodio dieron el producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol 1-2% en cloroformo dio el compuesto del título en forma de una mezcla racémica de isómeros *cis* y *trans*, que dio un espectro de RMN de protón concordante con la teoría y una masa iónica (ES⁺) de 479,2 para M+H⁺ RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 5,44 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 2,43-1,82 (m, 6H), 1,46 (d, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 54

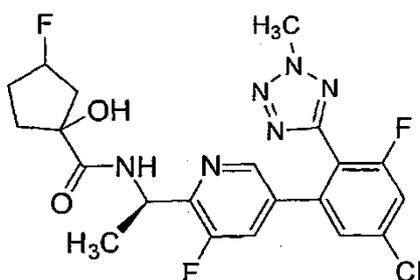
N-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-1-hidroxi-3-oxociclopentano carboxamida



A una solución del producto del Ejemplo 53 anterior (100 mg, 0,209 mmol) en 1,5 ml de cloruro de metileno se añadió 300 mg de tamices moleculares triturados. A continuación se añadieron *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (37 mg, 0,313 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (4 mg, 0,01 mmoles) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con diclorometano y se filtró para eliminar los tamices moleculares. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol 5% en cloroformo, proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla racémica, que dio un espectro de RMN de protón concordante con la teoría y una masa iónica (ES⁺) de 477,2 por M+H⁺: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 2H), 7,35 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 2,52 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 55

N-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-3-fluoro-1-hidroxiciclopentano carboxamida



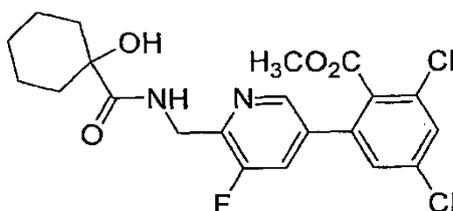
A una solución de trifluoruro de bis (2-metoximetil)-amino-azufre (1,14 g, 5,14 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno a -78 °C se añadió 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de bencilo (0,45 g, 2,02 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 30 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 5-10% en hexanos para dar 3-fluorociclopentanocarboxilato de bencilo.

5

10

El compuesto del título se preparó como una mezcla racémica de isómeros *cis* y *trans* de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 39. EMBR (M+H⁺): 480.

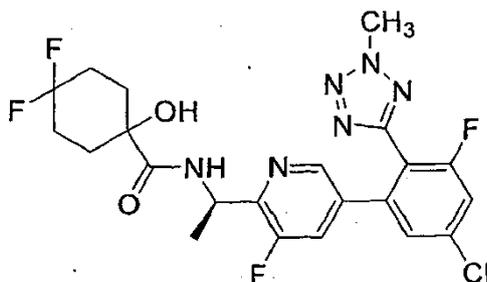
Ejemplo 56



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. EMBR (M+H⁺): 469.

Ejemplo 57

15 *N*-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexano carboxamida



20

A una solución del ácido 4-hidroxiciclohexano carboxílico (19,95 g, 138,4 mmol) en 100 ml de DMF desgasificada se le añadió carbonato de potasio (21,0 g, 152,2 mmol) y bromuro de bencilo (15,61 ml, 131,4 mmol). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó 4-hidroxiciclohexano carboxilato de bencilo como un aceite claro.

25

A una solución de 4-hidroxiciclohexano carboxilato de bencilo (32,1 g, 137,2 mmol) en 400 ml de diclorometano se añadió clorocromato de piridinio (68,8 g, 274,0 mmol) en porciones durante 10 minutos. Después de dos horas, la reacción se filtró a través de un gran tapón de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 30% en hexano para dar 4-oxociclohexano carboxilato de bencilo como un aceite.

30

Se disolvió 4-oxociclohexano carboxilato de bencilo en 8 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron 3,34 g (7,55 mmoles) de trifluoruro de bis(2-metoximetil)-amino-azufre. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió lentamente en 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con una porción de cloroformo y a continuación con dos porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de

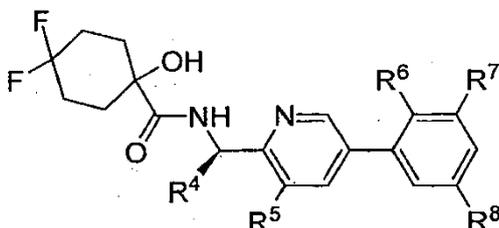
silice eluyendo con EtOAc 0-5% en hexanos para dar 4-fluoro-ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo y 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de bencilo.

Una solución de 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de bencilo (6,5 g, 25,56 mmol) en 128 ml de THF se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (76,7 ml de una solución 0,5 M en tolueno) y la mezcla se agitó a -78 °C durante una hora. Se añadió una solución en THF (35 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina (9,35 g, 35,79 mmol) y la reacción se agitó durante 40 minutos. Después de inactivar con una solución saturada acuosa de cloruro amónico y el calentamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se agitó con 100 ml de cloroformo y a continuación se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 5-20% en hexano para dar 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexanocarboxilato de bencilo.

Se disolvió 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexanocarboxilato de bencilo (2,76 g, 10,21 mmol) en 68 ml de EtOAc y se añadió una suspensión de paladio sobre carbono al 10% (1,1 g en 5 ml de EtOAc). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 45 minutos (globo) y la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro microporoso de vidrio y se concentró a vacío para proporcionar ácido 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexanocarboxílico.

Se disolvió una mezcla de ácido 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexanocarboxílico (324 mg, 1,8 mmol) y el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (632 mg, 1,8 mmol) en 3,6 ml de DMF desgasificada. Se añadieron HOBT (58 mg, 0,43 mmoles) y EDCI (449 mg, 2,34 mmoles) y la mezcla de reacción se alcalinizó con trietilamina (182 mg, 1,8 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de agua y 2 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc 10-30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que dio un espectro de RMN de protón concordante con la teoría y una masa iónica (ES+) de 513,0 por M+H⁺: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,12 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 57:

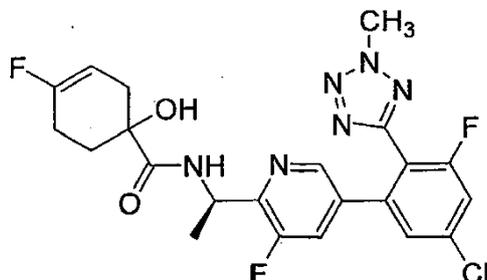


30

Ej.	R ⁴	R ⁶	R ⁵	R ⁷	R ⁸	EMBR (M+H ⁺)
58	H	CO ₂ CH ₃	F	F	Cl	474
59	H	CO ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	491
60	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	498
61	H	2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	498
62	H	CO ₂ CH ₃	F	Cl	Cl	505
63	H	CO ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	505
64	H	CO ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	507
65	Me	5-CH ₃ -1,2,3-triazol	F	F	Cl	511
66	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	Cl	515
67	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	Cl	515
68	H	CO ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	521
69	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	F	Cl	529
70	Me	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol	Cl	F	Cl	529
71	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	Cl	Cl	529
72	Me	5-CH ₂ F-1,2,3-triazol	F	F	Cl	529
73	Me	5-CH ₂ F-1,2,4-oxadiazol	F	F	Cl	530
74	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	Cl	Cl	Cl	545
75	H	2-CH ₂ CHF ₂ -2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	562
76	H	2-CHF ₂ -2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	548

Ejemplo 77

N-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-4,4-difluoro-1-hidrox ciclopentano carboxamida



5

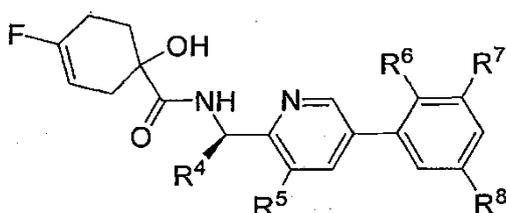
Una mezcla de 4-fluorociclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo (1,77 g, 7,56 mmol) y 38 ml de THF se agitó vigorosamente y se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de potasio bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (2,56 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar vigorosamente durante 1 hora. En un matraz separado, se disolvió 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oxaziridina (2,17 g, 8,31 mmol) en 2 ml de THF. La solución de oxaziridina se añadió a continuación gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas más y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La reacción bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc 0-15% en hexanos, para dar 4-fluoro-1-hidrox ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo como un aceite.

Se disolvió 4-fluoro-1-hidrox ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo (0,554 g, 2,21 mmol) en 27,5 ml de una solución 4:1 de THF:agua desionizada. Se añadió una solución de NaOH 1 N a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 4-fluoro-1-hidrox ciclohex-3-eno-1-carboxílico como un aceite.

A una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (0,192 g, 0,547 mmol), ácido 4-fluoro-1-hidrox ciclohex-3-eno-1-carboxílico (0,114 g, 0,71 mmol), hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tris-(dimetilamino)] fosfonio (0,339 g, 0,77 mmol) en 5 ml de diclorometano se le añadió trietilamina (0,138 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la reacción se juzgase completa por análisis de CL/EM, el volumen de la reacción se redujo al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua, HCl 0,25 N y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio antes de secar sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó material que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-50% en hexanos para dar una mezcla de diastereómeros de la *N*-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-4-fluoro-1-hidrox ciclohex-3-eno-1-carboxamida, que dio un espectro de RMN de protón concordante con la teoría y una masa iónica (ES+) de 493,1 por M+H⁺: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (da, *J* = 7,1 Hz, NH), 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 5,43 (quint, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 2,68 (s, OH), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

La mezcla de diastereómeros se separó en una columna ChiralPak AD (5 cm x 50 cm, 20 m). La fase móvil fue isopropanol 20% en hexanos y el caudal fue de 100 ml por minuto. El detector ultravioleta se fijó en 260 nm.

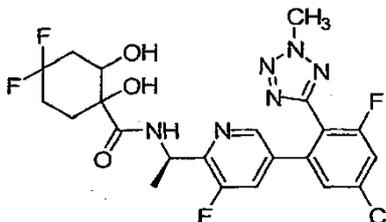
Los siguientes compuestos se prepararon como una mezcla racémica o diastereomérica de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 77.



Ej.	R ⁴	R ⁶	R ⁵	R'	R ⁸	EMBR (M+H ⁺)
78	H	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	F	Cl	479
79	Me	CO ₂ CH ₃	F	F	Cl	484

Ejemplo 80

N-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-4,4-difluoro-1-dihidroxi ciclohexanocarboxamida



5 A una solución de 4,4-difluoro-1-hidroxyciclohexanocarboxilato de bencilo (1,8 g, 6,66 mmol) en 13 ml de piridina se añadió oxicloruro de fósforo (1,12 g, 7,33 mmol). La solución resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se vertió en 70 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con solución de ácido clorhídrico 2 molar y salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la
10 concentración a vacío proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 2% en hexanos para dar 4,4-difluorociclohex-1-eno-1-carboxilato de bencilo como un aceite.

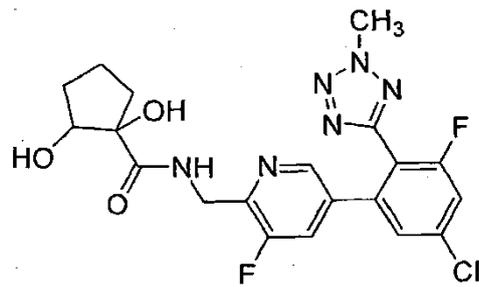
A una solución del éster anterior (0,58 g, 2,29 mmol) en 6 ml de metanol y 0,5 ml de THF se añadió 2,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 molar. La solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación el pH se ajustó a 6 por adición de HCl 2 M. La mezcla de reacción se concentró a continuación al vacío y el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar el ácido 4,4-difluorociclohex-1-eno-1-carboxílico como un sólido oleoso.

El ácido carboxílico anterior (223 mg, 1,37 mmol) y el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (482 mg, 1,37 mmol) se disolvieron en 2,3 ml de DMF desgasificada. Se añadieron HOBT (21 mg, 0,14 mmoles) y EDCI (303 mg, 1,58 mmoles) y la mezcla se alcalinizó con trietilamina (139 mg, 1,37 mmol). Después de 20 horas a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de agua y 1 ml de bicarbonato de sodio al 10% y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionaron el producto en bruto que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc 5-50% en hexanos para dar *N*-((1*R*)-1-{5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}etil)-4,4-difluorociclohex-1-eno-1-carboxamida.

A una solución de la carboxamida anterior (77 mg, 0,156 mmol) en 0,5 ml de acetona y 0,5 ml de agua se le añadieron NMO (22 mg, 0,187 mmoles) y tetróxido de osmio (8 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se eliminó la acetona a presión reducida. El residuo se recogió en 50 ml de EtOAc y se lavó con bisulfito de sodio al 10% y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se sometió a cromatografía sobre placas de capa preparativa eluyendo con EtOAc 45% en hexanos para proporcionar dos diastereómeros del compuesto del título. La pureza del diastereoisómero menos polar se determinó por CL/EM (EM EN, M + H⁺ encontrado 529,0) y RMN de protón (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,47 (d, J = 7 Hz, 3H). La pureza del diastereoisómero más polar se determinó por CL/EM (EM EN, M+H⁺ encontrado 529,0) y RMN de protón (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,9 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1 H), 5,39 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 2,64 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,35 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Ejemplo 81

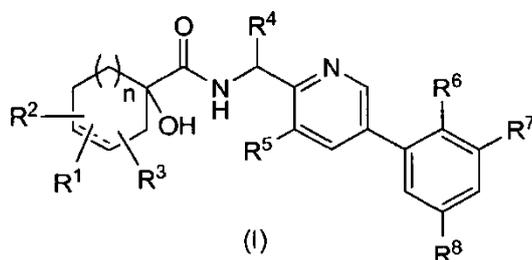
N-({5-[5-cloro-3-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}metil)-1,2-dihidroxyciclopentanocarboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 80. EMBR (M+H⁺): 464.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 ---- es un enlace sencillo o doble;
 R¹, R² y R³ está seleccionado cada uno independientemente de H, halógeno y OH y al menos uno de R¹, R² y R³ es un átomo de flúor; o
 R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono juntos representan oxo;
 R⁴ es H o metilo;
 10 R⁵ es Cl o F;
 R⁶ está seleccionado de -CO₂-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, 2-metiltetrazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-halometil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-halometil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 5-halometil-1,2,3-triazolilo y 5-metil-1,2,3-triazolilo;
 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente Cl o F; y
 15 n es 0 o 1.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que n es 0.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que n es 1.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁶ es 1-metiltetrazol-5-ilo o 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-halometiltetrazol-5-ilo o 2-halometiltetrazol-5-ilo, 1-haloetiltetrazol-5-ilo o 2-haloetiltetrazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-halometil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-halometil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 5-halometil-1,2,3-triazolilo o 5-metil-1,2,3-triazolilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁶ es 2-metiltetrazol-5-ilo.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor o la inflamación.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el tratamiento es el tratamiento del dolor o la inflamación.

10. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro fármaco usado en el tratamiento del dolor o la inflamación.