

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 565**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/20** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2008 E 08768050 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2161996**

54 Título: **Antagonistas del receptor CGRP de carboxamida heterocíclica**

30 Prioridad:

**05.06.2007 US 933212 P**

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

**08.10.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BELL, IAN;  
SELNICK, HAROLD y  
ZARTMAN, C. BLAIR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 504 565 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

Antagonistas del receptor CGRP de carboxamida heterocíclica

5 **Antecedentes de la invención**

10 El CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) es un péptido natural de 37 aminoácidos que se genera mediante procesamiento alternativo específico de tejido del ARN mensajero de la calcitonina y está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico. El CGRP se localiza principalmente en neuronas sensoriales aferentes y centrales, y participa en varias acciones biológicas, incluyendo vasodilatación. El CGRP se expresa en las formas alfa y beta, que varían en uno y tres aminoácidos en ratas y seres humanos, respectivamente. El CGRP-alfa y el CGRP-beta exhiben propiedades biológicas similares. Cuando se liberan de la célula, el CGRP inicia sus respuestas biológicas mediante su unión a receptores específicos de la superficie celular que, predominantemente, se acoplan a la activación de la adenilato ciclasa. Los receptores de CGRP se han identificado y evaluado farmacológicamente en 15 varios tejidos y células, incluidos los de origen cerebral, cardiovascular, endotelial y del músculo liso.

Basándose en las propiedades farmacológicas, estos receptores se dividen en al menos dos subtipos, denominados CGRP<sub>1</sub> and CGRP<sub>2</sub>. El -á-CGRP-(8-37) humano, un fragmento de CGRP que carece de siete residuos de aminoácidos en N-terminal, es un antagonista selectivo de CGRP<sub>1</sub>, mientras que el análogo lineal de CGRP, CGRP diacetoamido cisteína de metilo ([Cys (ACM) 2,7] CGRP), es un agonista selectivo de CGRP<sub>2</sub>. El CGRP es un potente neuromodulador que se ha implicado en la patología de los trastornos cerebrovasculares, tales como migraña y cefalea en racimos. En estudios clínicos se ha descubierto que se producen niveles elevados de CGRP en la vena yugular durante los ataques de migraña (Goadsby y col., *Ann. Neurol.*, 1990, 28, 183-187), y se ha demostrado que los niveles en saliva de CGRP estaban elevados en los sujetos con migraña entre ataques (Bellamy y col., *Headache*, 2006, 46, 24-33). El propio CGRP se ha demostrado que desencadena cefaleas migrañosas (Lassen y col., *Cephalalgia*, 2002, 22, 54-61). En estudios clínicos se ha demostrado que el antagonista de CGRP BIBN 4096 BS es eficaz en el tratamiento de los ataques agudos de migraña (Olesen y col., *N. Engl. J. Med.* 2004, 350: 1104-1110) y era capaz de prevenir las cefaleas inducidas por la infusión de CGRP en un grupo control (Petersen y col., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 77, 202-213).

30 La activación mediada por CGRP d el sistema trigeminovascular puede desempeñar un papel clave en la patogenias de la migraña. Además, el CGRP activa los receptores sobre el músculo liso de vasos intracraneales, lo que conduce a un incremento de la vasodilatación, que se piensa que contribuye al dolor de cabeza durante los ataques de migraña (Lance, *Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide*, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). La arteria menígea media, la principal arteria de la duramadre, está inervada por fibras sensoriales del ganglio trigémimo que contiene varios neuropeptidos, incluido el CGRP. La estimulación del ganglio trigémimo en el gato tuvo como resultado un incremento de los niveles de CGRP y, en seres humanos, la activación del sistema trigémimo produjo rubor facial e incremento de los niveles de CGRP en la vena yugular externa (Goadsby y col., *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 193-196). La estimulación eléctrica de la duramadre en ratas incrementó el diámetro de la arteria menígea media, un efecto que se bloqueó mediante la administración previa del CGRP (8-37), un antagonista del péptido CGRP (Williamson y col., *Cephalalgia*, 1997, 17, 525-531). La estimulación del ganglio trigémimo incrementó el flujo de sangre facial en ratas, que fue inhibido por el CGRP (8-37) (Escott y col., *Brain Res.* 1995, 669, 93-99). La estimulación eléctrica del ganglio trigémimo en titis produjo un incremento del flujo sanguíneo facial que se pudo bloquear con el antagonista no peptídico del CGRP BIBN4096BS (Doods y col., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 129, 420-423). Por tanto, los efectos vasculares del CGRP se pudieron atenuar, prevenir o invertir con el antagonista del CGRP.

50 Se demostró que la vasodilatación mediada por CGRP de la arteria menígea media sensibilizaba las neuronas del núcleo caudal del trigémimo (Williamson y col., *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin*, Landes Bioscience, 2000, 245-247). De igual forma, la distensión de los vasos sanguíneos durales durante el dolor de cabeza de migraña puede sensibilizar las neuronas del trigémimo. Algunos de los síntomas asociados de la migraña, incluidos el dolor extracraneal y la alodinia facial, puede ser el resultado de las neuronas del trigémimo sensibilizadas (Burstein y co., *Ann. Neurol.* 2000, 47, 614-624). Un antagonista de CGRP puede ser beneficioso en la atenuación, prevención o inversión de los efectos de la sensibilización neuronal.

55 La capacidad de los compuestos de la presente invención para actuar como antagonistas del CGRP les convierte en útiles agentes farmacológicos para trastornos que implican al CGRP en seres humanos y animales, pero particularmente en seres humanos. Tales trastornos incluyen migrañas y cefaleas en racimos (Doods, *Curr Opin Inves Drugs*, 2001, 2 (9), 1261-1268; Edvinson y col., *Cephalalgia*, 1994, 14, 320-327); cefaleas de tipo tensión crónica (Ashina y col., *Neurology*, 2000, 14, 1335-1340); dolor (Yu y col., *Eur. J. Pharm.*, 1998, 347, 275-282); dolor crónico (Hulsebosch y col., *Pain*, 2000, 86, 163-175); inflamación neurogénica y dolor inflamatorio (Holzer, *Neurosci.*, 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet y col., *Acta Physiol., Scand.* 1992, 146, 537-538; Salmon y col., *Nature Neurosci.*, 2001, 4(4), 357-358); dolor ocular (May y col., *Cephalalgia*, 2002, 22, 195-196), dolor dental (Awawdeh y col., *Int. Endocrin. J.*, 2002, 35, 30-36), diabetes mellitus no insulino dependiente (Molina y col., *diabetes*, 1990, 39, 260-265), trastornos vasculares; inflamación (Zhang y col., *Pain*, 2001, 89, 265); artritis, hiperreactividad bronquial, asma (Foster y col., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1992, 657, 397-404; Schini y col., *Am. J. Physiol.*, 1994, 267, H2483-H2490; Zheng y col., *J. Virol.*, 1993, 67, 5786-5791); shock, sepsis (Beer y col., *Crit. Care Med.*, 2002, 30 (8), 1794-1798); síndrome de retirada de

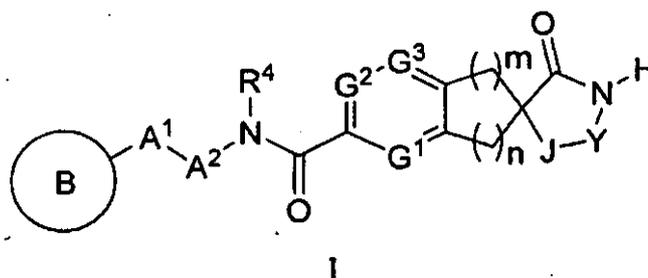
opiáceos (Salmon y col., Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); tolerancia a la morfina (Menard y col., J. Neurosci., 1996, 16 (7), 2342-2351); sofocos en varones y mujeres (Chen y col., Lancet, 1993, 342, 49; Spetz y col., J. Urology, 2001, 166, 1720-1723); dermatitis alérgica (Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43 (3), 137-143); psoriasis; encefalitis, traumatismo cerebral, isquemia, ictus, epilepsia y enfermedades neurodegenerativas (Rohrenbeck y col., Neurobiol. of Disease 1999, 6, 15-34); enfermedades cutáneas (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL); enrojecimiento cutáneo neurogénico, piel rosácea y eritema; acúfenos (Herzog y col., J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225); enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino irritable, (Hoffman y col. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422) y cistitis. De particular importancia es el tratamiento agudo o profiláctico del dolor de cabeza, incluidas las migrañas y la cefalea en racimos.

El documento WO 2006/031606 A2 divulga antagonistas del receptor de CGRP de carboxamida espirolactam.

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ligandos para los receptores del CGRP, en particular antagonistas de los receptores del CGRP, a procedimientos para su preparación, a su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a procedimientos de terapia que los usan.

**Sumario de la invención**

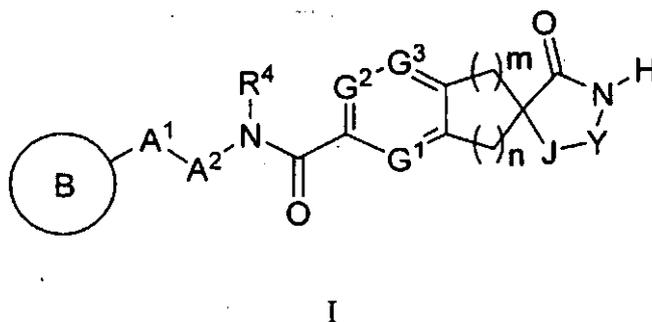
La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I:



En la que las variables A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, B, m, n, J, R<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> and Y son como define en las reivindicaciones, que son antagonistas de receptores de CGRP y que son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicado el CGRP, tales como migrañas. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

**Descripción detallada de la invención**

La invención está dirigida a compuestos de fórmula (I):



como se define en la reivindicación 1.

La invención también está dirigida a medicamentos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o trastornos en los que está implicado el CGRP, tales como migrañas, que comprenden un compuesto de fórmula (i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también está dirigida al uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento o una composición para tratar enfermedades o trastornos en los que está implicado el CGRP, tale como la migraña, combinando un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización de la presente invención, B es fenilo. En otra forma de realización de la presente

invención, B es tienilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es piridinilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es isoquinolinilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es tetrahydroisoquinolinilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es naftilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es isoxazolilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es indolilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es piperidinilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es tetrahydrofurilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es piperazinilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es pirazolilo. En otra forma de realización de la presente invención, B es pirrolidinilo, que está opcionalmente sustituido con oxo.

10  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan de forma independiente de:

(1) alquilo  $C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-5 hal o hidroxilo

(2) cicloalquilo  $C_{3-6}$

(3) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,

15 (4)  $-OCF_3$ ,

(5) trifluorometilo,

(6) halo,

(7) oxo

(8) -CN,

20 (9)  $-COR^{12}$ ,

(10)  $-CO_2R^{12}$ ,

(11)  $-CONR^{10a}R^{11a}$ ,

(12)  $-NR^{10a}CO_2R^9$ ,

25 (13) fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de: Alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , halo, -OH y  $-CF_3$ ,

(14) heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de: alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , halo, -OH y  $-CF_3$ ,

30 Los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  pueden estar sustituidos en cualquiera de las posiciones para el anillo B en los que la valencia permite la sustitución. En algunas realizaciones, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  están sustituidos en diferentes átomos de anillo. En una realización, las variables  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  están sustituidas en el mismo átomo del anillo del radical B. Por ejemplo,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono del anillo y pueden formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

35 En una realización,  $R^1$  puede ser sustituido en el mismo átomo B que está unido a  $A^1$  y  $A^2$ .

En una realización de la presente invención  $A^1$  es un enlace y  $A^2$  es  $CH_2$ -. En otra realización de la presente invención,  $A^1$  y  $A^2$  son ambos  $CR^{13}R^{14}$ , y  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de

40 (a) hidrógeno, y

(b) alquilo  $C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-5 halo o hidroxilo.

45 En una realización de la presente invención  $A^1$  es  $-CH_2$  o un enlace y  $A^2$  es  $(C=O)$ .

J es  $C(R^{6a})$  - e Y es  $C(R^{6b})$  -, en el que  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  y el átomo (s) al que están unidos, se unen para formar un anillo de piridinilo no sustituido.

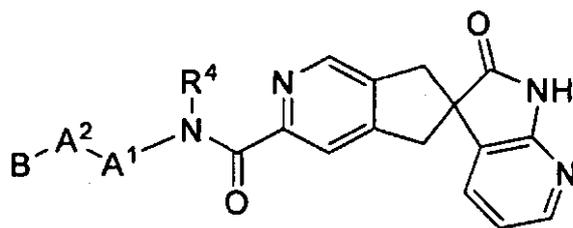
50  $R^4$  es hidrógeno.

Uno de  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  es  $-N$  = y los dos restantes de  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  son  $-C(H)$  =. Por ejemplo,  $G^1$  y  $G^3$  puede ser  $-C(H)$  = y  $G^2$  es  $N$  =.

55 m es 1.

n es 1.

En una realización, la invención se dirige a un subgénero de los compuestos de fórmula (II):



en el que las variables  $A^1$ ,  $A^2$ , B y  $R^4$  son como se ha descrito anteriormente en este documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (II).

La invención también está dirigida a medicamentos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o trastornos en los que está implicado el CGRP, tales como migrañas, que comprenden un compuesto de fórmula (i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también está dirigida a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que está involucrado CGRP, tales como la migraña.

La invención también está dirigida al uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento o una composición para tratar enfermedades o trastornos en los que está implicado el CGRP, tal como la migraña, combinando un compuesto de fórmula (II) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización de los compuestos de fórmula (II), B es fenilo. En otra realización, B es tienilo. En otra realización, B es piridinilo. En otra realización, B es isoquinolinilo. En otra realización, B es tetrahidroisoquinolinilo. En otra realización, B es naftilo. En otra realización, B es isoxazolilo. En otra realización, B es indolilo. En otra realización, B es piperidinilo. En otra realización, B es tetrahidrofurilo. En otra realización, B es piperazinilo. En otra realización, B es pirazolilo. En otra forma de realización, B es pirrolidinilo, que está opcionalmente sustituido con oxo.

En los compuestos de fórmula (II),  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan independientemente de:

- (1) alquilo  $C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-5 halo o hidroxilo,
- (2) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,
- (3) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (4) -OCF<sub>3</sub>,
- (5) trifluorometilo,
- (6) halo,
- (7) oxo
- (8) -CN,
- (9) -COR<sup>12</sup>,
- (10) -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,
- (11) -CONR<sup>10a</sup>R<sup>11a</sup>,
- (12) -NR<sup>10a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,
- (13) fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de: Alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , halo, -OH y -CF<sub>3</sub>,
- (14) heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de: alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , halo, -OH y -CF<sub>3</sub>,

En una forma de realización de los compuestos de fórmula (II),  $A^1$  es un enlace y  $A^2$  es -CH<sub>2</sub>-.

En otra realización de la presente invención,  $A^1$  y  $A^2$  son ambos CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de

- (a) hidrógeno, y
- (b) alquilo  $C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-5 halo o hidroxilo.

En una realización de los compuestos de fórmula (II),  $A^1$  es -CH<sub>2</sub> o un enlace y  $A^2$  es (C=O).

En los compuestos de fórmula (II),  $R^4$  es hidrógeno.

Las realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I) y (II) se describen en el presente documento como Ejemplos 1-42.

Ha de entenderse que cuando uno o más de los anteriores estructuras o subestructuras citados mencionan múltiples sustituyentes que tienen la misma designación de cada uno de tales variable puede ser la misma o diferente de cada variable designado de igual manera. Por ejemplo, R<sup>9</sup> se cita varias veces en determinadas configuraciones de la fórmula I, y cada caso de R<sup>9</sup> en la fórmula I pueden ser independientemente cualquiera de las subestructuras definidas en R<sup>9</sup>. La invención no está limitada a las estructuras y subestructuras que cada R<sup>9</sup> debe ser el mismo para una configuración estructural dada. Lo mismo es cierto con respecto a cualquier variable que aparece varias veces en una estructura o subestructura.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, encontrarse en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, diaestereómeros individuales y mezclas de diaestereómeros. Puede haber centros asimétricos adicionales en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirán de forma independiente dos isómeros ópticos y se pretende incluir todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros y mezclas y en compuestos puros o parcialmente purificados dentro del ámbito de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de estos compuestos.

Las síntesis independientes de estos diaestereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir como se conoce en la técnica mediante la modificación adecuada de la metodología desvelada en la presente memoria descriptiva. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía en rayos x de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de modo que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diaestereomérica, seguido por separación de los diaestereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccional o cromatografía. A menudo, la reacción de acoplamiento es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diaestereoméricos pueden convertirse después en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se pueden separar directamente mediante procedimientos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida óptimamente puros o reactivos de configuración conocida mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener enlaces dobles olefínicos y, a menos que se especifique lo contrario, están destinados a incluir isómeros geométricos E y Z.

La presente invención incluye compuestos de fórmula I y II en las que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por deuterio.

Tautómeros de los compuestos definidos en las fórmulas I y II también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de carbonilo incluyendo -CH<sub>2</sub>C(O) - grupos (formas ceto) pueden sufrir tautomerismo para formar -CH hidroxilo = C(OH) - Grupos (formas enol). Ambas formas ceto y enol se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Como aprecian los expertos en la técnica, con halógeno o halo, como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende incluir flúor, cloro, bromo y todo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" se pretende que signifique estructuras lineales o ramificadas que no tienen enlaces dobles o triples carbono-carbono. Por tanto, alquilo C<sub>1-6</sub> se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de modo que alquilo C<sub>1-6</sub> incluye específicamente, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. C<sub>0</sub> o alquilo C<sub>0</sub> se define para identificar la presencia de un enlace covalente directo.

Como se usa en el presente documento, con "arilo" se pretende querer decir cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico de hasta 7 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, excepto donde se indique, representa un sistema e anillo heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico estable de 8 a 11 miembros que está saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos

seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, P y Si, y en el que los heteroátomos de nitrógeno, azufre y fósforo pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluidos cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo de carbono que tiene como resultado la creación de una estructura estable.

Cuando un grupo heterocíclico tal como se define en el presente documento se sustituye, el sustituyente puede estar unido a un átomo de carbono del anillo del grupo heterocíclico, o en un heteroátomo en el anillo (es decir, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la sustitución. De un modo similar, cuando un grupo heterocíclico se define como sustituyente en el presente documento, el punto de unión puede estar en un átomo de carbono del anillo del grupo heterocíclico, o en un heteroátomo en el anillo (es decir, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la unión.

El término "alcoxi", como en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada y cíclica. Ejemplos incluyen metoxi, epoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, música, nítrico, pamoico, pantoténico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. En un aspecto de la invención, las sales son de ácidos cítricos, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Debe entenderse que, como se usa en la presente memoria descriptiva, las referencias a los compuestos de Fórmula I están destinadas a incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos sujeto son útiles en un procedimiento de antagonizar receptores de CGRP en un paciente tal como un mamífero que necesite dicho antagonismo, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. En el presente documento se divulga el uso de los compuestos divulgados en el presente documento como antagonistas de receptores de CGRP. Además de los primates, especialmente seres humanos, se puede tratar a diversos otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento divulgado.

En el presente documento también se divulga un procedimiento para el tratamiento, control, disminución o reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor de CGRP en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es un antagonista de receptores de CGRP.

La presente invención está además dirigida a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el antagonismo de la actividad de los receptores de CGRP en seres humanos y animales, que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

El sujeto tratado en los presentes procedimientos es, generalmente, un mamífero, por ejemplo un ser humano, varón o mujer, para el que se desea el antagonismo de la actividad del receptor de CGRP. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento como a la prevención o terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a tal enfermedad o trastorno.

Con el término “composición”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que es el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Con dicho término en relación a una composición farmacéutica, se pretende abarcar un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s), el(los) ingrediente(s) inerte(s) que forman el transportador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición formada mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable. Por “farmacéuticamente aceptable” se quiere decir que el transportador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de la misma.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas de la actividad del receptor de CGRP se puede demostrar mediante la metodología conocida en la técnica. La inhibición de la unión de <sup>125</sup>I-CGRP a los receptores y el antagonismo funcional de los receptores de CGRP se determinaron del siguiente modo:

ENSAYO DE UNIÓN AL RECEPTOR NATIVO: La unión de <sup>125</sup>I-CGRP a los receptores en las membranas de células SK.N-MC se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito en (Edvinsson y col. (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44). Brevemente, las membranas (25 µg) se incubaron en 1 ml de tampón de unión [HEPES 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y 0,2 % de seroalbúmina bovina (BSA)] que contiene 10 pM de <sup>125</sup>I-CGRP y antagonista. Tras incubación a temperatura ambiente durante 3 h, el ensayo se terminó mediante filtración a través de placas con filtro de fibra de vidrio (GFB) (Millipore) que se habían bloqueado con polietilenimina 0,5 % durante 3 h. Los filtros se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío (HEPES 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM) después las placas se secaron. Se añadió líquido de centelleo (50 µl) y la radioactividad se contó en un Topcount (Packard Instrument). El análisis de datos se llevó a cabo usando Prism y se determinó la K<sub>i</sub> usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108).

RECEPTOR RECOMBINANTE: El receptor de CL humano (Genbank, número de registro L76380) se subclonó en el vector de expresión pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) como un fragmento 5'NheI y 3'PmeI. El RAMP1 humano (Genbank, número de registro AJ001014) se subclonó en el vector de expresión pRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) como fragmento 5'NheI y 3'NotI. Se cultivaron células HEK 293 (células renales embrionarias humanas; ATCC N<sup>o</sup> CRL-1573) en DEMEM con 4,5 g/l de glucosa, 1 mM de piruvato sódico y 2 mM de glutamina, suplementado con 10 % de seroalbúmina bovina fetal (FBS), 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina y se mantuvieron a 37 °C y un 95 % de humedad. Las células se subcultivaron mediante tratamiento con 0,25 % de tripsina con EDTA 0,1 % en HBSS. Se realizó la generación de una línea celular estable mediante co-transfección de 10 µg de ADN con 30 µg de lipofectamina 2000 (Invitrogen) en matraces de 75 cm<sup>2</sup>. Las construcciones de expresión CRLR y RAMP1 se co-transfeccionaron en cantidades iguales. Veinticuatro horas después de la transfección, las células se diluyeron y al día siguiente se añadió medio selectivo (medio de crecimiento + 300 µg/ml de higromicina y 1 µg/ml de puromicina). Se generó una línea celular clonal mediante depósito de células únicas utilizando un FACS Vantage SE (Becton Dickinson). El medio de crecimiento se ajustó hasta 150 µg/ml de higromicina y 0,5 µg/ml de puromicina para las propagación celular.

ENSAYO DE UNIÓN AL RECEPTOR RECOMBINANTE: Las células que expresan CRLR/RAMP1 humano recombinante se lavaron con PBS y se recogieron en tampón de recogida que contiene HEPES 50 mM, EDTA 1 mM e inhibidores de proteasa completos (Roche). La suspensión celular se rompió con un homogeneizador de laboratorio y se centrifugó a 48.000 g para aislar las membranas. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de recogida más sacarosa 250 mM y se almacenaron a -70 °C. Para los ensayos de unión, se incubaron 10 µg de membranas en 1 ml de tampón de unión (HEPES 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y 0,2 % de BSA) durante 3 horas a temperatura ambiente que contiene <sup>125</sup>IhCGRP 10 pM (Amersham Biosciences) y antagonista. El ensayo se terminó mediante filtración a través de placas con filtro de fibra de vidrio GFB de 96 pocillos (Millipore) que se habían bloqueado con polietilenimina 0,05 %. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón de ensayo helado (HEPES 10 mM, pH 7,4 y MgCl<sub>2</sub> 5 mM). Se añadió líquido de centelleo y las placas se contaron en un Topcount (Packard). Se determinó la unión inespecífica y se llevó a cabo el análisis de datos con la constante de disociación aparente (K<sub>i</sub>) determinada usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal ajustando los datos de CPM a la siguiente ecuación:

$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}} / 100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}}/100)}{1 + ([\text{fármaco}] / K_i + [\text{radiomarcador}] / K_d)^{nH}}$$

en la que Y son las CPM unidas, Y<sub>máx</sub> son los recuentos totales de unidos, Y<sub>min</sub> es el recuento de unión inespecífica (Y<sub>máx</sub>-Y<sub>min</sub>) es el recuento de unión específica, % I<sub>max</sub> es la inhibición máxima en porcentaje, % I<sub>min</sub> es la inhibición mínima en porcentaje, radiomarcador es la sonda y la K<sub>d</sub> es la constante de disociación aparente para el radioligando

por el receptor determinada mediante experimentos de saturación Hot.

5 ENSAYO FUNCIONAL DE RECEPTOR RECOMBINANTE: Las células se sembraron en placas en medio de crecimiento completo a 85.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (Corning) y se cultivaron durante ~19 h antes del ensayo. Las células se lavaron con PBS y después se incubaron con inhibidor durante 30 min a 37 °C y una humedad del 95 % en medio Cellgro sin suero/bajo en proteínas (Mediatech, Inc.) con L-glutamina y 1 g/l de BSA. A las células se añadió isobutil-metilxantina a una concentración de 300 µM y se incubaron durante 30 min a 37 °C. Se añadió a las células á-CGRP humano a una concentración de 0,3 nM y se dejaron incubar a 37 °C durante 5 min. Tras la estimulación de á-CGRP, las células se lavaron con PBS y se procesaron para la determinación de AMPc usando el procedimiento de ensayo de dos etapas de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante (sistema de ensayo de cribado directo de AMPc RPA 559; GE Healthcare). Se representaron las curvas de dosis-respuesta y los valores de  $CI_{50}$  se determinaron a partir de un ajuste logístico de 4 parámetros tal y como se ha definido mediante la ecuación  $y = \frac{(a-d)}{1+(x/c)^b} + d$ , en la que  $y =$  respuesta,  $x =$  dosis,  $a =$  respuesta máxima,  $d =$  respuesta mínima,  $c =$  punto de infección y  $b =$  pendiente

15 En particular, los compuestos de los ejemplos siguientes presentaron actividad como antagonistas del receptor de CGRP en los ensayos mencionados en lo que antecede, generalmente con un valor de  $K_1$  o de  $CI_{50}$  inferior a aproximadamente 50 µM. Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como antagonistas de los receptores de CGRP.

20 La capacidad de los compuestos de la presente invención para actuar como antagonistas del CGRP les convierte en útiles agentes farmacológicos para trastornos que implican al CGRP en seres humanos y animales, pero particularmente en seres humanos.

25 Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de uno o más de las afecciones o enfermedades siguientes: cefaleas; migraña; cefaleas en racimos; cefaleas de tipo de tensión crónica; dolor; dolor crónico; inflamación neurogénica y dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor ocular; dolor dental; diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente-, trastornos vasculares; inflamación; artritis; hiperactividad bronquial, asma; shock; sepsis; síndrome de retirada de opiáceos; tolerancia a la morfina; sofocos en varones y mujeres; dermatitis alérgica; psoriasis; encefalitis; traumatismo cerebral; epilepsia; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades cutáneas; enrojecimiento cutáneo neurogénico; rosácea cutánea y eritema; acúfenos; enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome intestinal irritable, cistitis; y otras afecciones que pueden tratarse o prevenirse mediante antagonismo de los receptores de CGRP. De particular importancia es el tratamiento agudo o profiláctico del dolor de cabeza, incluidas las migrañas y la cefalea en racimos.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de las fórmulas I o II o los otros fármacos pueden tener utilidad, en los que la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de las fórmulas I o II. Cuando un compuesto de las fórmulas I o II se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos y el compuesto de las fórmulas I o II. No obstante, el tratamiento de combinación también puede incluir tratamientos en los que el compuesto de las fórmulas I o II y uno o más fármacos distintos se administran en diferentes programas que se superponen. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos distintos, los compuestos de la presente invención y los demás ingredientes activos se pueden usar a dosis menores que cuando cada uno se usa por separado. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de las fórmulas I o II.

50 Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden usar junto con un agente anti-migrañas, tales como una ergotamina y dihidroergotamina, u otros agonistas de la serotonina, especialmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub>, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán, donitriptán y rizatriptán; un agonista de 5-HT<sub>1D</sub>, tal como PNU- 142633 y un agonista de 5-HT<sub>1F</sub>, tal como LY334370; un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, por ejemplo rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib o paracoxib; un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como ibuprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, indometacina, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, ketorolaco, etodolaco, ácido mefenámico, ácido meclufenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, diclofenaco, oxaprozina, apazona, nimesulida, nabumetona, tenidap, etanercept, tolmetina, fenilbutazona, oxifenbutazona, difunisal, salsalato, olsalazina o sulfasalazina, y similares; o glucocorticoides. Del mismo modo, los presentes compuestos pueden administrarse con un analgésico como aspirina, acetaminofeno, fenacetina, fentanilo, sufentanilo, metadona, metadol acetilo, buprenorfina o morfina.

65 Además, los presentes compuestos pueden usarse junto con un inhibidor de interleucinas, tal como inhibidor de la interleucina 1; un antagonista del receptor de NK-1, por ejemplo aprepitant; un antagonista de NMDA; un antagonista de NR2B; un antagonista del receptor de la bradiquinina 1; un agonista del receptor de adenosina A1; un bloqueante de los canales de sodio, por ejemplo lamotrigina; un agonista de opiáceos tal como acetato de levometadilo o acetato

- de metadilo; un inhibidor de la lipooxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipooxigenasa; un antagonista de los receptores alfa, por ejemplo indoramina; un agonista de los receptores alfa; un antagonista del receptor vanilloide; un agonista, antagonista o potenciador de mGluR5, un modulador de los receptores de GABA A, por ejemplo acamprosato cálcico; antagonistas o agonistas nicotínicos, incluida la nicotina; agonistas o antagonistas muscarínicos;
- 5 un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, por ejemplo fluoxetina, paroxetina, sertralina, duloxetina, escitalopram o citalopram; un antidepresivo tricíclico, por ejemplo amitriptilina, doxepina, protriptilina, desipramina, trimipramina o imipramina; un antagonista de leucotrienos, por ejemplo montelukast o zafirlukast; un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico.
- 10 Asimismo, los presentes compuestos se pueden usar junto con inhibidores de la unión gap; bloqueadores de los canales de calcio neuronales tales como civamida; antagonistas de AMPA / KA tales como LY293558; agonistas del receptor Sigma; y vitamina B2.
- 15 Asimismo, los presentes compuestos se pueden usar junto con alcaloides ergotamínicos, por ejemplo ergotamina, ergonovina, ergonovina, metilergonovina, metergolina, mesilatos ergoloides, dihidroergotamina, dihidroergocornina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina, dihidro-â-ergocriptina, dihidro-â-ergocriptina, ergotoxina, ergocornina, ergocorisitina, ergocriptina, â-ergocriptina, â-ergocriptina, ergosina, ergostano, bromocriptina o metilsergida.
- 20 Además, los presentes compuestos se pueden usar junto con un antagonista beta-adrenérgico tal como timolol, propanolol, atenolol, metoprolol o nadolol, y similares; un inhibidor de la MAO, por ejemplo fenelzina; un bloqueante de los canales de calcio, por ejemplo flunarizina, diltiazem, amlodipina, felodipina, nisolipina, isradipina, nimodipina, lomerizina, verapamilo, nifedipina, o proclorperazina; neurolépticos tales como olanzapina droperidol, proclorperazina, clorpromazina y quetiapina, un anticolvulsivo tal como topiramato, zonisamida, tonabersat, carabersat, levetiracetam, lamotrigina, tiagabina, gabapentina, pregabalina o divalproex sódico; un antihipertensor, tal como un antagonista de la angiotensina II, por ejemplo losartán, irbesartán, valsartán, eprosartán, telmisartán, olmesartán, medoxomil, candesartán y candesartán cilexetilcilexetilo; un antagonista de la angiotensina I, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina tal como lisinopril, enalapril, captopril, benazeprilo, quinapril, perindopril, ramipril y trandolapril; or ; o toxina botulínica de tipo A o B.
- 25 Los presentes compuestos pueden usarse junto con un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestivo tal como oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; un antitusivo como caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; un agente procinético como la metoclopramida o domperidona; un sedante o antihistamínico no sedante como acrivastina, azatadina, bromodifenhidramina, bromfeniramina, carbinoxamina, clorfeniramina, clemastina, dexbrompheniramine, dexclorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, loratadina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina prometazina, pirlamina, terfenadina, triprolidina, fenilefrina, fenilpropanolamina, o pseudoefedrina. Los presentes compuestos también pueden usarse en combinación con antieméticos.
- 30 En una forma de realización particularmente preferida, los presentes compuestos se usan junto con un agente antimigrañas: ergotamina o dihidroergotamina; un agonista de 5-HT<sub>1</sub>, especialmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub>, en particular sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán, donitriptán, avitriptán y rizatriptán; y otros agonistas de la serotonina; y un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, en particular rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib o paracoxib.
- 35 Los presentes compuestos se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes
- 40 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo sino también con dos o más compuestos activos. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes
- 45 Los presentes compuestos se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes
- 50 La proporción en peso entre el compuesto de la presente invención y el otro(s) ingrediente(s) activo(s) se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la proporción en peso entre el compuesto de la presente invención y el otro agente variará, en general, de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Generalmente, las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también estarán dentro del intervalo mencionado en lo que antecede, pero, en cada caso, se usará una dosis eficaz de cada ingrediente activo.
- 55 En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser antes, a la vez o después de la administración
- 60 En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser antes, a la vez o después de la administración
- 65 En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser antes, a la vez o después de la administración

de los otros agentes y mediante las mismas vías de administración u otras diferentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal inyección o infusión, inyección subcutánea o implante), mediante atomizador para inhalación, por vías de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y pueden formularse, solas o juntas, en formulaciones de unidad de dosificación adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos, convencionales, farmacéuticamente aceptables adecuados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, los compuestos de la invención son eficaces para usar en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse de forma conveniente en forma de unidad de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el transportador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el ingrediente activo e asociación con un transportador líquido o un transportador sólidos finamente dividido o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras el procedimiento o estado de las enfermedades. El término "composición", tal como se usa en el presente documento, se pretende que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, soluciones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes de conservación con el fin de proporcionar preparación es farmacéuticamente aceptables y agradables al gusto. Los comprimidos comprenden el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas que se conoce que retrasan la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse con la técnica descrita en las patentes de EE.UU. N° 4.256.108, N° 4.160.452, y N° 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. También se pueden formular comprimidos orales para la liberación inmediata, tal como comprimidos u obleas de fusión rápida, comprimidos de disolución rápida o películas de disolución rápida.

Las formulaciones de uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, Por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuètes, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosa. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectantes puede ser fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno de sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitano. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxi-benzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han indicado con anterioridad, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones se pueden

conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son como los que ya se han mencionado en lo que antecede. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes adicionales.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfatidas naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos hexitol-, y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano; y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones puede también contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

20 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

35 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones y similares, que contienen los compuestos de la presente invención. De igual forma se pueden también usar parches transdérmicos para administración tópica.

40 La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden además comprender otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en la presente memoria farmacéutica, que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas en lo que antecede.

45 En el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de afecciones que requieren antagonismo de la actividad del receptor CGRP, un nivel de dosificación adecuado será, generalmente, de aproximadamente 0,001 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se pueden administrar en mono o múltiples dosis. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg la día, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, o puede administrarse una o dos veces al día.

55 Al tratar, prevenir, controlar, aliviar o reducir el riesgo de cefaleas, migrañas, cefaleas en racimo u otras enfermedades para las que los compuestos de la presente invención están indicados, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosis diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados en forma de monodosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos, o de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, normalmente la dosis diaria total será de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. El régimen de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

65 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se

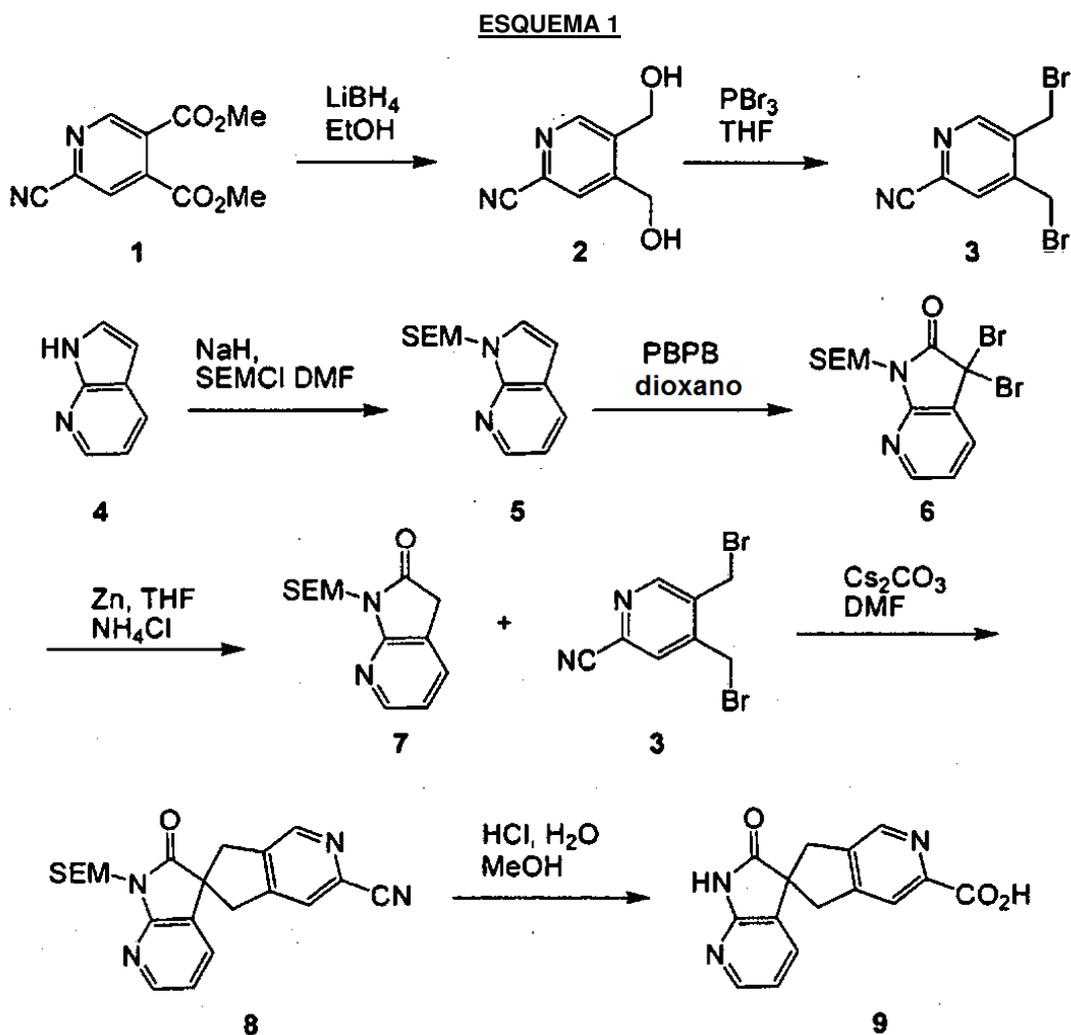
emplee, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a tratamiento.

5 En los siguientes esquemas y ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida se fabrican de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en la presente memoria descriptiva.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. A la vista de los esquemas siguientes, un experto en la técnica puede entender y apreciar con facilidad los procedimientos generales para fabricar los compuestos reivindicados en esta invención.

15 La síntesis de un ácido heterocíclico representativo intermedio se ilustra en el Esquema 1. Intermedios relacionados portadores de varios sustituyentes se pueden preparar usando materiales de partida adecuadamente sustituidos o mediante derivación de cualquier intermedio y/o producto final según se desee mediante procedimientos conocidos en la técnica. El diéster de piridina **1** conocido [Hashimoto y col. (1997) *Heterocycles* **46**, 581] se puede reducir en el correspondiente diol **2** con borohidruro de litio. Este diol se puede convertir en el dibromuro **3** mediante la reacción con tribromuro de fósforo en THF. El 7-azaindol (**4**) se puede proteger con diversos grupos protectores, tal como el grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo mostrado en el Esquema 1. Siguiendo el procedimiento de Marfat y Carter [(1987) *Tetrahedron Lett.* **28**, 4027], el tratamiento de **5** con piridina bromhidrato perbromuro proporciona el dibromoazaoxindol **6**, que se puede reducir en el correspondiente azaoxindol **7** mediante reacción con cinc. La alquilación clave de **7** con dibromuro **3** se puede llevar a cabo usando carbonato de cesio en DMF para dar el espiroazaoxindol **8**. Se pueden usar diversas otras bases y disolventes en esta reacción de alquilación y el uso de un agente alquilante diferente al dibromuro mostrado en el presente documento puede conducir a otros productos. El tratamiento del compuesto **8** con HCl acuoso a reflujo efectúa la hidrólisis simultánea del nitrilo y la desprotección del azaoxindol, dando el ácido clave intermedio **9**. La metodología mostrada en el Esquema 1 no se limita a azaoxindoles tales como **7**, pero se puede aplicar a diversos sistemas heterocíclicos protegidos adecuadamente, para dar los correspondientes compuestos espiro.

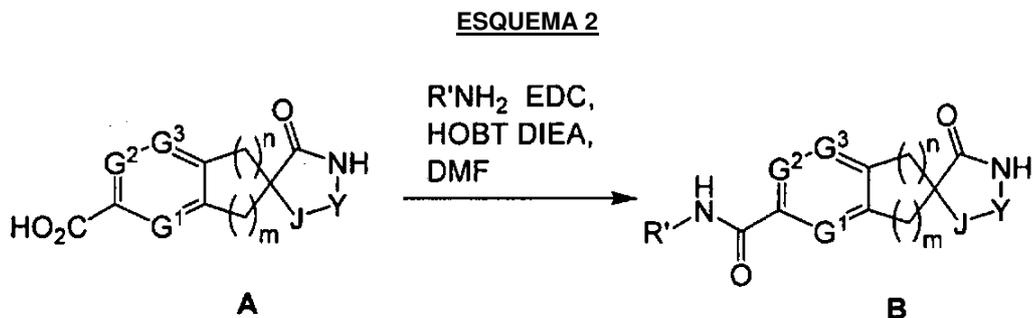
20  
25  
30



5 Los intermedios de ácido carboxílico clave, tales como el compuesto 9 del Esquema 1, se pueden resolver para dar enantiómeros puros usando técnicas familiares para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cromatografía de los intermedios adecuados en una columna quiral se puede usar para proporcionar los estereoisómeros individuales. La resolución se puede efectuar mediante otras metodologías, tales como cristalización fraccional de sales diaestereoméricas y se puede llevar a cabo con otros intermedios sintéticos o sobre los productos finales.

10 Como alternativa, se puede usar una síntesis asimétrica de un intermedio clave para proporcionar un producto final enriquecido enantioméricamente.

Los intermedios de ácido carboxílico clave pueden elaborarse adicionalmente mediante técnicas familiares para los expertos en la técnica para proporcionar los productos amida finales, como se muestra en el Esquema 2.

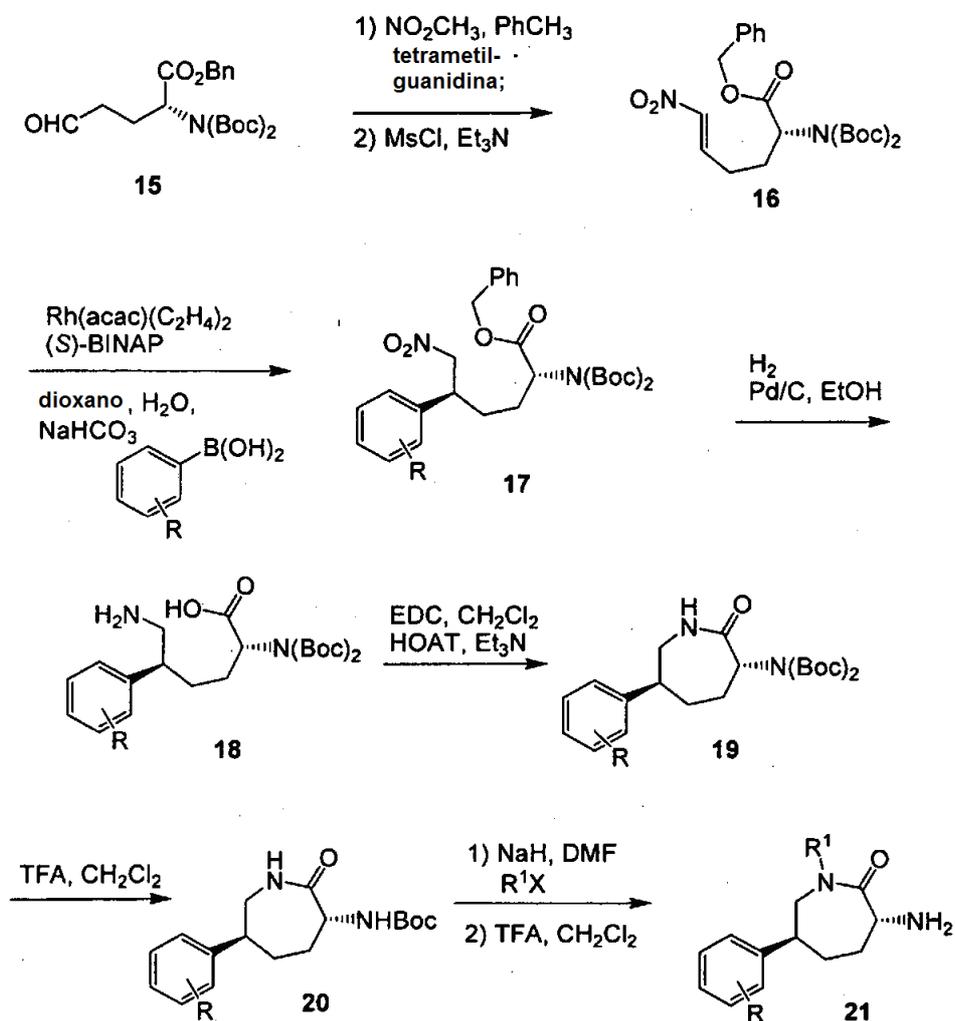


20 Por tanto, el ácido A se puede acoplar a una amina, R'NH<sub>2</sub>, en condiciones de acoplamiento de EDC-HOBT estándar para proporcionar la amida B. Se pueden usar otras condiciones de acoplamiento estándar en la síntesis de dichas amidas, tal como el uso de un reactivo de acoplamiento alternativo como PyBOP, o activación del ácido carboxílico como un anhídrido ácido o cloruro ácido.

La mayoría de las aminas ( $R'NH_2$ ) usadas para formar los compuestos de la presente invención están disponibles fácilmente. Se pueden obtener de fuentes comerciales o se sintetizan mediante la metodología familiar para los expertos en la técnica y como se describe en la literatura química.

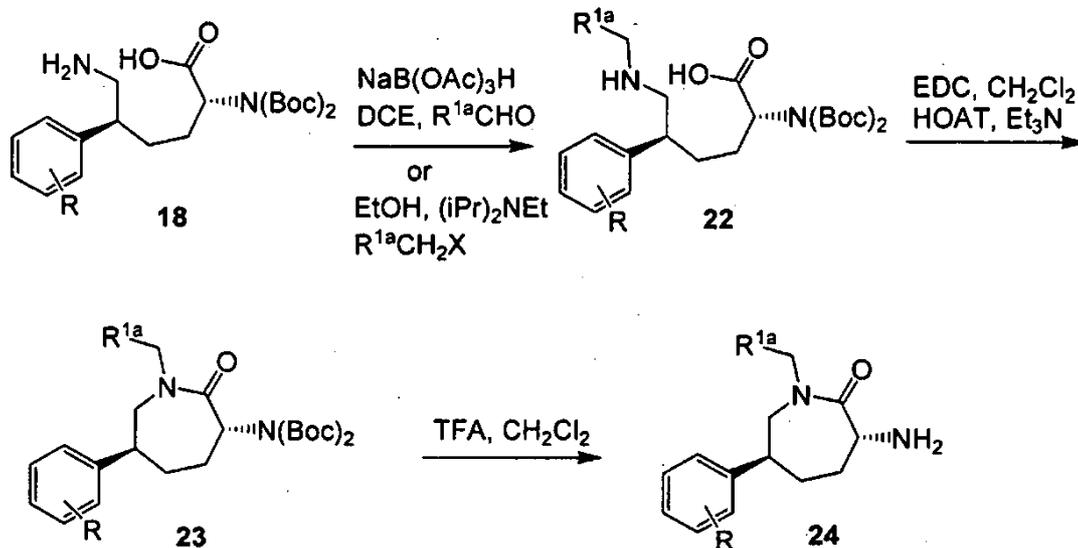
Algunas de las aminas intermedias se pueden preparar como se indica en los Esquemas 3 y 4. Como se muestra en el Esquema 3, la adición de nitrometano al aldehído **15** derivado de ácido glutámico conocido (Tetrahedron Asymmetry 1998, 3381-3394), seguido de la eliminación in situ proporciona nitroolefina **16**. La adición del grupo arilo mediante un derivado de ácido borónico, o equivalente similar, se puede realizar de un modo estereoselectivo a través de catálisis con Rh del ligando quiral. La reducción de nitro concomitante y la hidrogenolisis del éster bencílico da el aminoácido **18**. El cierre del anillo en condiciones estándar seguido de la eliminación de un único grupo terc-butoxicarbonilo proporciona el lactam **20**. Los intermedios tales como **18** se pueden procesar adicionalmente como en el Esquema 4.

### ESQUEMA 3

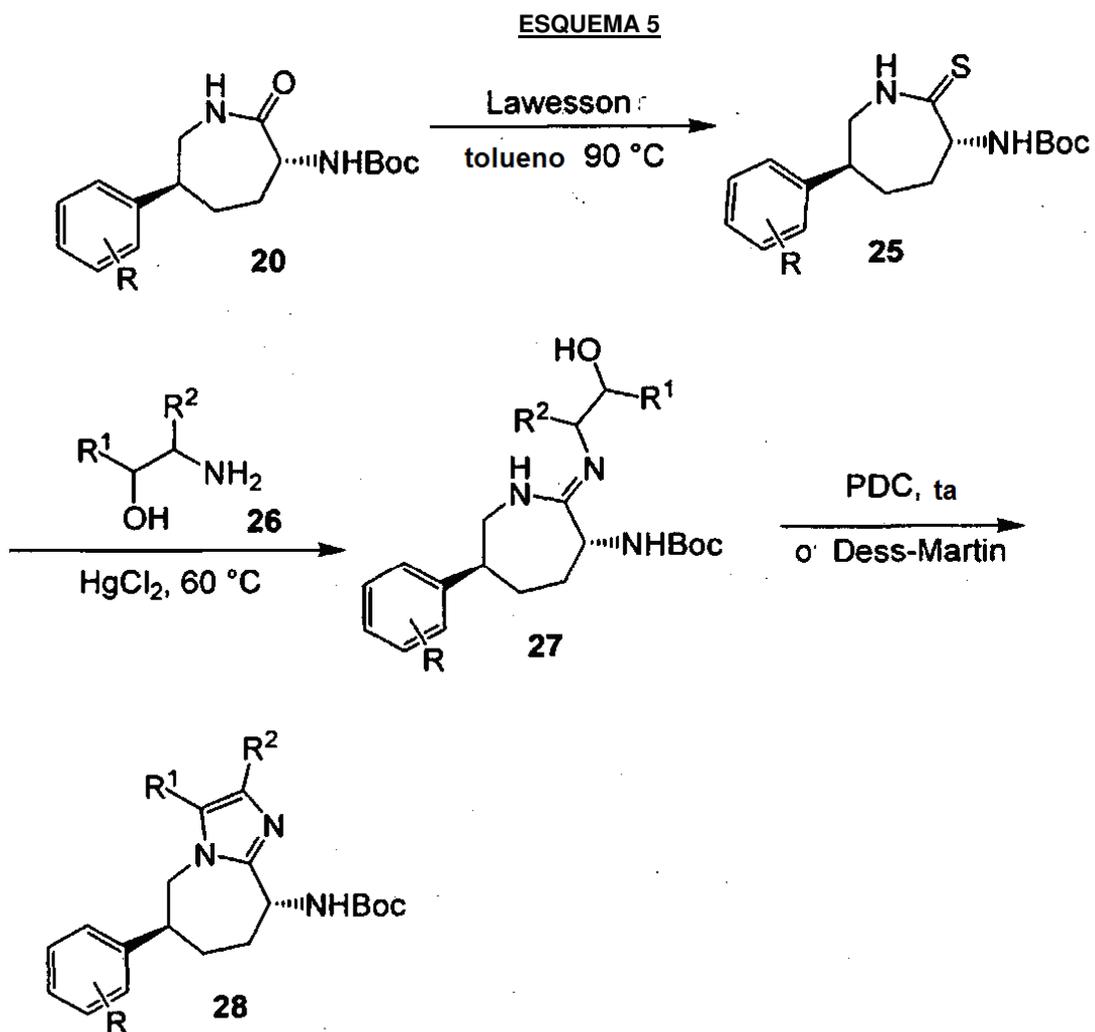


Como alternativa, el aminoácido **18** se puede alquilar, reductivamente o mediante desplazamiento de  $S_N2$ , para dar los intermedios tales como **22** (Esquema 4). El cierre del anillo en condiciones estándar, seguido de la eliminación del grupo protector produce la lactama **24**.

## ESQUEMA 4

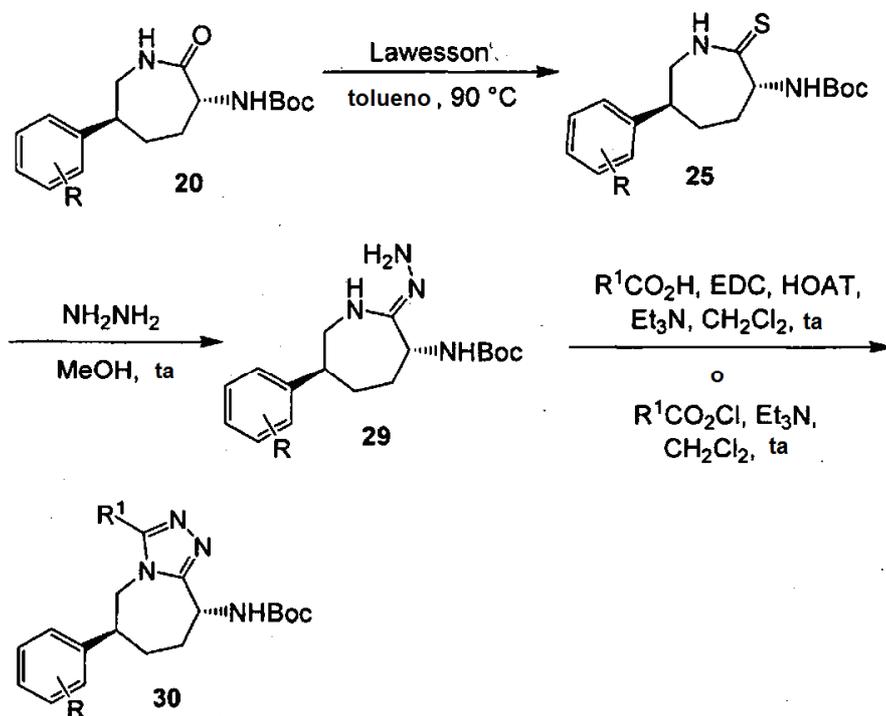


- 5 Los imidazoles condensados se preparan como se muestra en el Esquema 5. La tioamida **25** se hace reaccionar con varios alcoholes amino **26** en presencia de cloruro de mercurio (II), para dar las amidinas **27**. La oxidación del alcohol con el cierre concomitante del anillo usando peryodinano de Dess-Martin o dicromato de piridinio da, por último, imidazoles de la fórmula general **28**.



- 5 Los derivados de triazol se preparan como se muestra en el Esquema 6. La adición de hidrazina a a tioamida **25** da la correspondiente hidrazida **9**. Varios ácidos carboxílicos o cloruros ácidos pueden sufrir acoplamiento en condiciones estándar, para dar, tras el cierre del anillo, los triazoles condensados deseados **30**.

## ESQUEMA 6

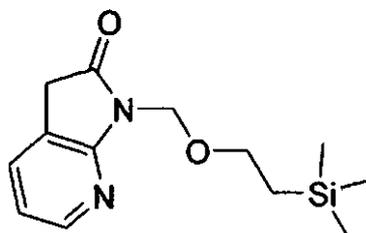


5 En algunos casos, el producto final **B** (Esquema 2) se puede modificar adicionalmente mediante, por ejemplo, manipulación de los sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, entre otras, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis, que son habitualmente conocidas para los expertos en la técnica.

10 En algunos casos, el orden de llevar a cabo los anteriores esquemas de reacción pueden variarse para facilitar la reacción o evitar productos de reacción no deseados.

Los ejemplos siguientes se proporcionan de modo que la invención pueda entenderse más en su totalidad. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

15 INTERMEDIO 1



20 1-([2-(Trimetilsilil)etoxi]metil)-1,3-dihidro-2H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-ona

Etapa A. 1-([2-(Trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridinina

25 A una solución de 7-azaindol (39.8 g, 0.337 mol) en DMF (200 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 16,2 g, 0,404 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después lentamente se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (71,8 ml, ,404 mol) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Tras 1 hora, la reacción se inactivó con agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron y se secaron al vacío, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 249 (M + 1).

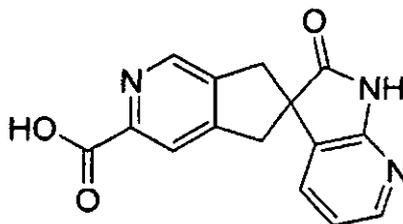
30

Etapa B. 3,3-dibromo-1-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[12,3-b]piridin-2-ona

Una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina de la etapa A (43,1 g, 0,1735 mol) en dioxano (300 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos a una suspensión de piridina bromhidrato perbromuro (277 g, 0,8677 mol) en dioxano (300 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente usando un agitador aéreo mecánico para producir dos capas. Tras 60 minutos, la reacción se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (4 x 300 ml; el lavado final fue a pH 5-6), después salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se disolvió inmediatamente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se filtró a través de un tapón de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta que el color rojo oscuro eluyó completamente del tapón. El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (400 ml), después salmuera (400 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título. EM: mlz = 423 (M + 1).

Etapa C. 1-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

A una solución de 3,3-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (65 g, 0,154 mol) en THF (880 ml) en THD (880 ml) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (220 ml) se añadió cinc (100 g, 1,54 mol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O que tuvo como resultado la formación de un precipitado blanco. Ambas capas se filtraron a través de una lámina de Celite y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc - 90:10 para dar el compuesto del título. EM: mlz = 265 (M + 1).

INTERMEDIO 2Ácido (±)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico clorhidrato

Etapa A. 4,5-Bis(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 6-cianopiridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo (2,00 g, 9,08 mmol) [Hashimoto y col. (1997) Heterocycles 46, 581] en EtOH (50 ml) se añadió borohidruro de litio (4,54 ml de una solución 2 M en THF, 9,08 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se enfrió hasta 0 °C. Lentamente se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con EtOAc (9 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH - 100:0 a 85:15, para dar el compuesto del título. EM: mlz = 165 (M + 1).

Etapa B. 4,5-Bis(bromometil)piridin-2-carbonitrilo

A una solución de 4,5-bis(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo de la etapa A (750 mg, 4,57 mmol) en THF (15 ml) se añadió tribromuro de fósforo (1,61 g, 5,94 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se enfrió hasta 0 °C. Lentamente se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) y la mezcla inactivada se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - 100:0 to 27:75, para dar el compuesto del título. EM: mlz = 291 (M + 1).

Etapa C. (±)-2'-Oxo-1'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carbonitrilo

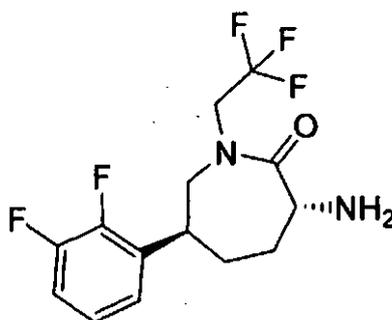
A una solución de 4,5-bis(bromometil)piridin-2-carbonitrilo de la Etapa B (729 mg, 2,52 mmol) y 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (665 mg, 2,52 mmol, descrito en el intermedio 1) en DMF (75 ml) se añadió carbonato de cesio (2,46 g, 7,55 mmol), en porciones, durante 5 min. Tras 2 h, se añadió ácido acético (0,15 ml) y la mezcla se concentró hasta un volumen de aproximadamente 25 ml, después se repartió

entre  $\text{CHCl}_3$  (100 ml),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (30 ml) y salmuera (50 ml). Se eliminó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con  $\text{CHCl}_3$  (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - 100:0 to 0:100, para dar el compuesto del título. EM:  $m/z = 393$  ( $M + 1$ ).

5 Etapa D. Ácido ( $\pm$ )-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico clorhidrato

10 A una solución de ( $\pm$ )-2'-oxo-1'-[[2-(trimetilsilil)etoximetil]-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo de la etapa C (6,10 g, 15,5 mmol) en THF (30 ml) se añadió HCl acuoso 3N (360 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se dejó enfriar y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se redisolvió en HCl acuoso 3N (360 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró hasta sequedad al vacío, para dar el compuesto del título con una pureza suficiente para usar en las etapas siguientes. EM:  $m/z = 282$  ( $M + 1$ ).

15 INTERMEDIO 4



20 (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)-azepan-2-ona

Etapa A. 1-bencil-5-metil-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-D-glutamato

25 A una solución de Boc-D-Glu-OBn (50,0 g, 148 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) y MeOH (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió trimetilsilildiazometano (88,9 ml de solución 2,0M en hexanos, 118 mmol), gota a gota a través de un embudo de adición. Tras 1 hora, la reacción se concentró a presión reducida. Este residuo se diluyó con  $\text{CH}_3\text{CN}$  (400 ml) y se añadió di-*terc*-butil dicarbonato (48,5 g, 222 mmol), seguido de DMAP (18,1 g, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - 90:10 to 40:60, para dar el compuesto del título. EM:  $m/z = 252$  ( $M - \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ).

Etapa B. (2R,5E)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-6-nitrohex-5-enoato de bencilo

35 A una solución agitada de 1-bencil-5-metil-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-D-glutamato de la etapa A (48,2 g, 106,8 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió DIBAL (133 ml, 1,0M en tolueno, 133 mmol) lentamente para no dejar que la temperatura interna supere los  $-65^\circ\text{C}$ . Tras 15 min se añadió más DIBAL (20 mL, 20 mmol). Después de agitar durante 20 minutos adicionales, se añadió agua (300 ml) y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Esta mezcla se diluyó más con  $\text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos combinados orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de tartrato de sodio potasio (2 veces), salmuera, se secaron sobre sulfato de  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-D-norvalinato. Ese material se disolvió en tolueno (310 ml) y se añadieron nitrometano (57,1 ml, 1,05 mol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,3 mL, 10,5 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 30 min, la reacción de nitroaldol se completó, de modo que se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,2 ml, 158 mmol), seguido por trietilamina (22,0 ml, 158 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Tras 1 hora se añadieron cloruro de metanosulfonilo (3 ml, 39 mmol) y trietilamina (5,5 ml, 39 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min adicionales, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. Las fase se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - 95:5 to 50:50, para dar el compuesto del título. EM:  $m/z = 487$  ( $M + \text{Na}$ ).

50 Etapa c: (5S)-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-5-(2,3-difluorofenil)-6-nitro-D-norleucinato de bencilo

55 Una solución de (2R,5E)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-6-nitrohex-5-enoato de bencilo de la etapa B (34,0 g, 73,2 mmol), ácido 2,3-difluorofenilborónico (28,9 g, 183,0 mmol) y agua (4,62 ml, 256,2 mmol) en dioxano (240 ml) se desgasificó con argón durante 15 min. A esta solución se añadió bicarbonato sódico (3,08 g, 36,6 mmol), (S)-BINAP

5 )1,28 g, 2,05 mmol) y acetilacetanotobis(etilen)rodio(I) (0,472 g, 1,83 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 min, después se calentó hasta 35 °C. Después de 4 h, se añadieron (S)-BINAP(255 mg, 0,41 mmol) y acetilacetanotobis(etilen)rodio(I) (94 mg, 0,36 mmol). Después de 2 h adicionales, la reacción se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa acuosa se extrajo con otra porción de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - 95:5 to 40:60, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 379 (M - C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>).

10 Etapa D. (5S)-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-5-(2,3-difluorofenil)D-lisina

15 Una mezcla de (5S)-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-5-(2,3-difluorofenil)-6-nitro-D-norleucinato de bencilo de la etapa C (15,5 g, 26,8 mmol) y 10 % de Pd/C (12,0 g) en EtOH (175 ml) se hidrogenó a 55 psi durante 18 h. Se añadió una porción adicional de 10 % Pd/C (4,0 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 55 psi durante otras 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con EtOH y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM: m/z = 459 (M + 1).

20 Etapa E. (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxoazepan-3-ilcarbamato de terc-butilo

25 A una solución de (5S)-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-5-(2,3-difluorofenil)D-lisina (22,0 g, 48,0 mmol) de la etapa D (22,0 g, 48,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 ml) se añadió EDC (11,0 g, 57,6 mmol) y HOAT (3,27 g, 24,0 mmol), seguido por trietilamina (10,0 ml, 72,0 mmol). Tras 1 hora, se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso y las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH-90:10 para dar el compuesto del título. EM: m/z = 341 (M + 1).

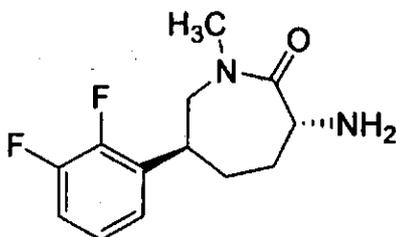
30 Etapa F: (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-ilcarbamato de terc-butilo

35 A una solución de (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxoazepan-3-ilcarbamato de terc-butilo de la etapa E (301 mg, 0,884 mmol) en DMF (7 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 70,7 mg, 1,06 mmol) a -35 °C. Tras 15 min, se añadió 2,2,2-trifluoroetil triclorometanosulfonato (0,314 ml, 1,91 mmol) y se continuó agitando a -35 °C. Tras 30 minutos, se añadió hidruro sódico adicional (27 mg, 0,40 mmol) y 2,2,2-trifluoroetil triclorometanosulfonato (0,140 ml, 0,85 mmol). Después de 2 horas, la reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - -100:0 to 70:30, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 423 (M + 1).

40 Etapa G: (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)-azepan-2-ona

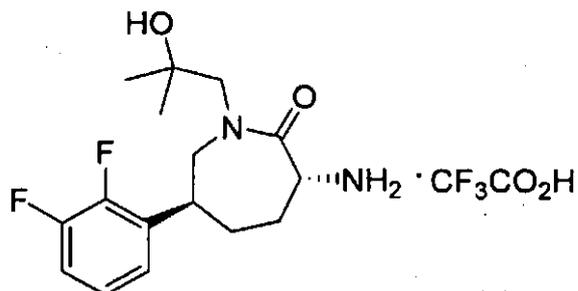
45 A una solución de (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-(metoxietil))-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-ilcarbamato de terc-butilo de la etapa F (135 mg, 0,320 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o (5 ml) se añadió CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(2,5 ml). Tras 30 minutos, la solución se concentró al vacío y sometió a azeotropización con tolueno (2 veces). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 323 (M + 1).

50 INTERMEDIO 5



50 (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-metilazepan-2-ona

El compuesto del título se preparó esencialmente siguiendo los procedimientos indicados para la preparación del intermedio 4 pero usando yodometano en lugar de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometanosulfonato. EM: m/z = 255 (M + 1).

INTERMEDIO 65 (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)azepan-2-ona, sal de ácido trifluoroacéticoEtapa A- terc-butil[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxoazepan-3-il]imidodicarbonato de diterc-butilo

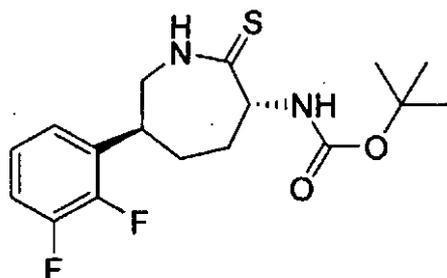
10 Una mezcla de (5S)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)-5-(2,3-difluorofenil)-D-lisina (0,569 g, 1,24 mmol), descrita en el intermedio 4), 1-cloro-2-metil-2-propanol (0,202 g, 1,86 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,713 ML, 4,10 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), y se añadió EDC (0,358 g, 1,87 mmol), HOAT (0,252 g, 1,87 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,650 ml, 3,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18

15 horas, después se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc - 90:10 a 65:35, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 513 (M + 1).

20 Etapa B. (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)azepan-2-ona, sal de ácido trifluoroacético

A una solución de (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2-HIDROXI-2-metilpropil)-2-oxoazepan-3-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo de la etapa A (0,095 g, 0,185 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (3 ml). Tras 1 h, la solución se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM: m/z = 313 (M + 1).

25

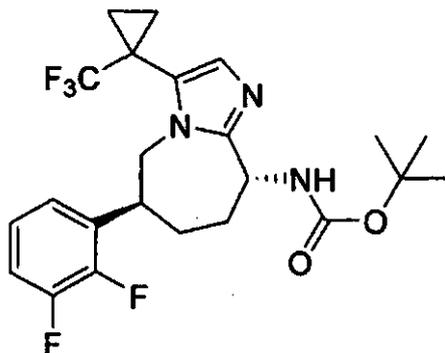
INTERMEDIO 730 (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-tiooxazepan-3-ilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de 3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxoazepan-3-ilcarbamato de terc-butilo (4.79 g, 14.1 mmol, descrito en el intermedio 4) en tolueno (250 ml) se añadió reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-diosfetan-2,4-disulfuro] (2,90 g, 7,18 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C.

35 Tras 1 hora, la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc - 100:0 a 85:15. La purificación adicional mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc-80:20 a 70:30 dio el compuesto del título. EM: m/z = 357 (M + 1).

40

## INTERMEDIO 8



5 [(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-9-il]carbamato de terc-butilo

Etapa A: [(2Z,3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-({2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil}imino)azepan-3-il]carbamato de terc-butilo

10 A una solución de [(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-tioxoazepan-3-il]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,421 mmol, descrito en el intermedio 7) y 2-amino-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (569 mg, 3,367 mmol) en etanol (5 ml) se añadió cloruro de mercurio (II) (149 mg, 0,547 mmol) a 60 °C. Tras 10 minutos, la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la  
15 mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 492 (M + 1).

Etapa B: [(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-9-il]carbamato de terc-butilo

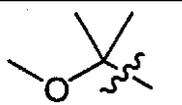
20 A una solución de [(2Z,3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-({2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil}imino)azepan-3-il]carbamato de terc-butilo bruto de la etapa A (200 mg, 0,407 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió dicromato de piridinio (765 mg, 2,035 mmol) Tras 70 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se  
25 extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 472 (M + 1).

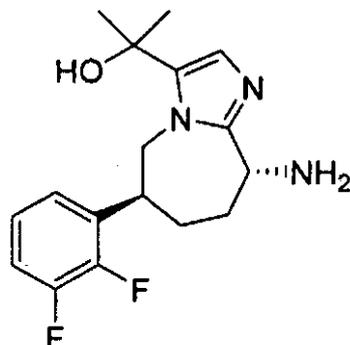
## INTERMEDIOS 9-10

30 Los compuestos indicados en la Tabla 1 se prepararon esencialmente siguiendo los procedimientos indicados para el intermedio 2. Los materiales de partida necesarios estaban disponibles comercialmente, descritos en la literatura o un experto en la técnica de la síntesis orgánica podía sintetizarlos fácilmente sin experimentación innecesaria.

TABLA 1

Intermedio	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (M+1)
9		H	392

10		H	436
----	---	---	-----

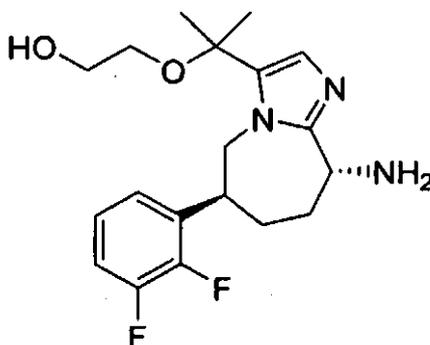
INTERMEDIO 11

5

2-[(6S,9R)-9-Amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-3-yl]propan-2-ol

A una solución de [(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(1-metoxi-1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-9-yl]carbamato de terc-butilo (310 mg, 0,712 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,335 ml, 5,70 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Tras 2,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera saturada, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 322 (M + 1).

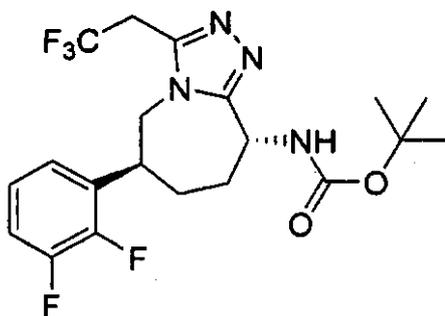
15

INTERMEDIO 122-[(6S,9R)-9-Amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-3-yl-1-metiletoxi]etanol

El compuesto del título se obtuvo esencialmente siguiendo los procedimientos indicados para la preparación del intermedio 11 pero usando etilenglicol en lugar de H<sub>2</sub>O. EM: m/z = 366 (M + 1).

25

## INTERMEDIO 13



5 [(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(2,2,2-trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2,4]triazolo[4,3-azepin-9-il-carbamato de terc-butilo

Etapa A: (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-hidrazonoazepan-3-ilcarbamato de terc-butilo

10 A una solución de (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-tioxoazepan-3-olcarbamato de terc-butilo (546 mg, 1,53 mmol) en metanol (25 ml) se añadió hidrazina monohidrato (2,23 ml, 46,0 mmol). Tras 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 355 (M + 1).

15 Etapa B:  
[(6S,9R)-6-(2,3-difluorofenil)-3-(2,2,2-trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2,4]triazolo[4,3-azepin-9-il-carbamato de terc-butilo

20 A una solución de (3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-hidrazonoazepan-3-ilcarbamato de terc-butilo de la etapa A (548 mg, 1,55 mmol), ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (0,205 ml, 2,32 mmol), EDC (356 mg, 1,86 mmol), y 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (253 mg, 1,86 mmol) en diclorometano (55 ml) se añadió trietilamina (0,259 ml, 1,86 mmol). Tras 18 horas, se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH - 100:10 a 96:4, para dar el compuesto del título. EM: m/z = 447 (M + 1).

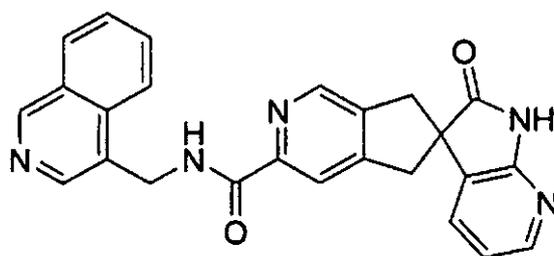
## INTERMEDIOS 14-15

30 Los compuestos indicados en la Tabla 2 se prepararon esencialmente siguiendo los procedimientos indicados para el intermedio 13. Los materiales de partida necesarios estaban disponibles comercialmente, descritos en la literatura o un experto en la técnica de la síntesis orgánica podía sintetizarlos fácilmente sin experimentación innecesaria.

TABLA 2

Intermedio	R	EM (M+1)
14		473

15		423
----	--	-----

EJEMPLO 1

5

N-(Isoquinolin-4-ilmetil)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-f]piridin]-3-carboxamida

Una mezcla de (isoquinolin-4-ilmetil)amina diclorhidrato (20 mg, 0,087 mmol), ácido (±)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico clorhidrato (28 mg, 0,087 mmol, descrito en el intermedio 2), EDC (25 mg, 0,130 mmol), HOBT (20 mg, 0,130 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,060 ml, 0,346 mmol) se agitó en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC usando una columna C18 de fase inversa y eluyendo con un gradiente de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H - 90:10:0.1 a 5:95:0.1. Las fracciones que contienen el producto puro se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal TDA. EM: m/z = 422 (M + 1). EMAR: m/z = 422,1621; calculado m/z = 422,1612 para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

15

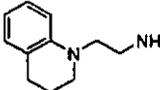
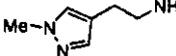
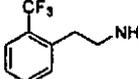
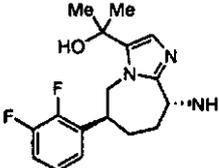
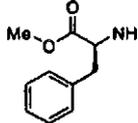
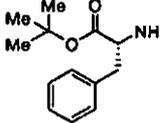
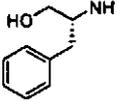
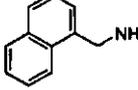
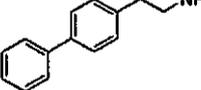
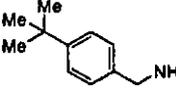
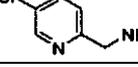
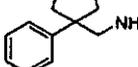
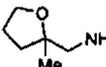
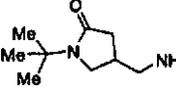
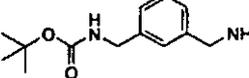
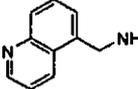
EJEMPLOS 2-42

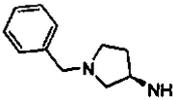
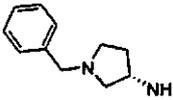
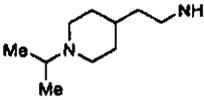
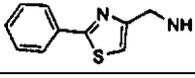
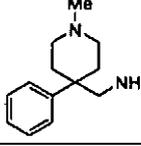
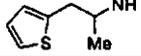
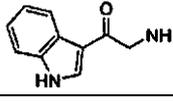
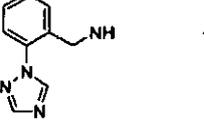
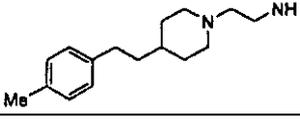
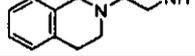
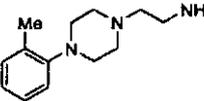
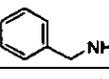
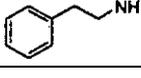
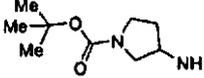
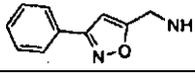
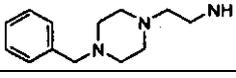
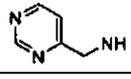
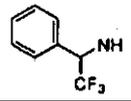
Los compuestos indicados en la Tabla 3 se prepararon esencialmente siguiendo los procedimientos indicados para el Ejemplo 1. Las aminas necesarias estaban disponibles comercialmente, descritas en la literatura o un experto en la técnica de la síntesis orgánica podía sintetizarlos fácilmente sin experimentación innecesaria. En algunos casos se aplicaron estrategias de grupos protectores directos.

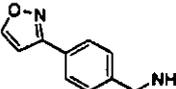
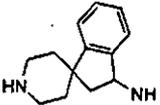
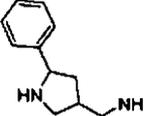
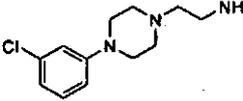
20

TABLA 3

Ejemplo	R <sup>a</sup>	EM (M+1)
2		461
3		461
4		435

5		440
6		389
7		453
8 (Ej. de ref.)		585
9		443
10		485
11		415
12		421
13		461
14		427
15		406
16		439
17		379
18		434
19		500
20		422

21		440
22		440
23		434
24		454
25		468
26		405
27		438
28		438
29		510
30		440
31		483
32		371
33		385
34		450
35		438
36		483
37		373
38		439

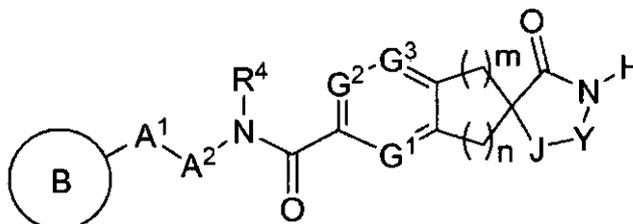
39		438
40 (Ej. de ref.)		466
41		440
42		503

5 Aunque en los ejemplos e intermedios anteriores aparecen enantiómeros y diaestereómeros específicos, los expertos en la técnica entienden bien que se pueden realizar modificaciones de las condiciones y reactivos de la reacción (por ejemplo, entre otros: usando la quiralidad opuesta para los materiales de partida; diferentes catalizadores; usando la quiralidad opuesta para reactivos; eligiendo usar un enantiómero o diaestereómero diferente después de una resolución quiral) proporcionarán enantiómeros y diaestereómeros alternativos, todos ellos incluidos en el alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5



I

en la que:

10

15

20

25

B se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, fenilo, naftilo, tetrafidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo, azepanilo, azepinilo, azetidino, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzofurazano, benzopirano, benzotiofuranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dibenzofurilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiofuranilo, dihidrobenzotiofuranil sulfona, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazepanilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, 4-oxonaftiridinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiridinilo, 2-oxoquinolinilo, 2-oxobenzimidazolinilo, ftalazinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiazepinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienilo, tienofurilo, tienotienilo, triazolilo y triazolilo, en la que B está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan de forma independiente de:

30

35

40

45

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub> que está no sustituido o sustituido con 1-5 halo o hidroxi,
- (2) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (3) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) -OCF<sub>3</sub>,
- (5) trifluorometilo,
- (6) halo,
- (7) oxo
- (8) -CN,
- (9) -COR<sup>12</sup>,
- (10) -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,
- (11) -CONR<sup>10a</sup>R<sup>11a</sup>,
- (12) -NR<sup>10a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,
- (13) fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de: alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -OH y -CF<sub>3</sub>,
- (14) heterociclo seleccionado de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de: alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -OH y -CF<sub>3</sub>,

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se seleccionan cada uno de forma independiente de:

50

- (1) un enlace,
- (2) -CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>-, en la que R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan de forma independiente de

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub> que está no sustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de

55

- (i) halo,
- (ii) hidroxilo,
- (iii)  $-NR^{10}R^{11}$ ,
- (iv)  $-CONR^{10a}R^{11a}$  y
- (v)  $-CO_2R^9$ ,

5

(c) fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de

10

- (i) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (ii) hidroxilo y
- (iii) halo,

15

(d)  $-CONR^{10}-(alquilo\ C_{1-6})-NR^{15}R^{16}$ , en la que  $R^{15}$  y  $R^{16}$  se seleccionan de forma independiente de

20

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (iii)  $-COR^9$  y
- (iv)  $-CO_2R^9$ ,

- (e)  $-CO_2R^9$
- (f)  $-CONR^{10a}R^{11a}$ , y
- (g) hidroxilo, o

25

- (3)  $-CH_2CR^{13}R^{14}$ -, y
- (4)  $-C(=O)-$ ;

uno de  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  es  $-N=$  y los dos restantes de  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  son  $-C(H)=$ ;

30

J es  $=C(R^{6a})-$ ,

Y es  $=C(R^{6b})-$ ,

en donde  $R^{6a}$  and  $R^{6b}$  y los átomos a los que están unidos se unen para formar un anillo piridinilo no sustituido;

$R^4$  es hidrógeno;

$R^9$  se selecciona de

35

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo  $-C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-6 átomos de flúor,
- (iii) cicloalquilo  $C_{5-6}$ ,
- (iv) bencilo y
- (v) fenilo,

40

$R^{10}$  y  $R^{11}$  se seleccionan cada uno de forma independiente de:

45

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo  $-C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-6 átomos de flúor,
- (iii) cicloalquilo  $C_{5-6}$ ,
- (iv) bencilo,
- (v) fenilo,
- (vi)  $-CO_2R^9$  y
- (vii)  $-SO_2R^{12}$ ,

50

$R^{10a}$  y  $R^{11a}$  se seleccionan cada uno de forma independiente de

55

- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo  $-C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-6 átomos de flúor,
- (iii) cicloalquilo  $C_{5-6}$ ,
- (iv) bencilo y
- (v) fenilo,

60

$R^{12}$  se selecciona de

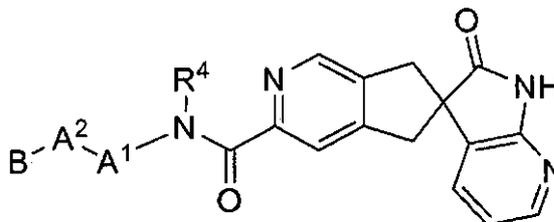
65

- (I) alquilo  $-C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-6 átomos de flúor,
- (II) cicloalquilo  $C_{5-6}$ ,
- (III) bencilo y
- (IV) fenilo,

m es 1;  
n es 1;

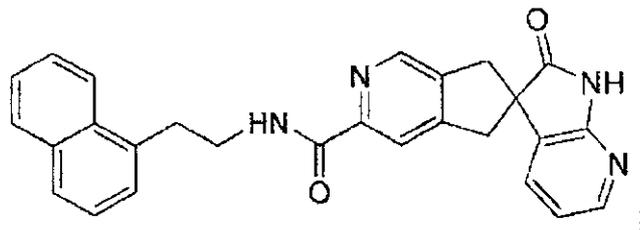
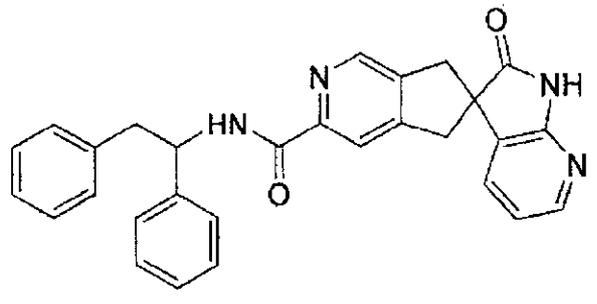
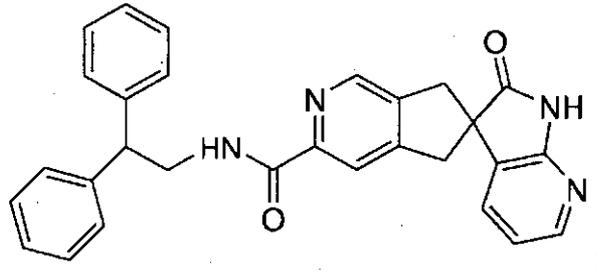
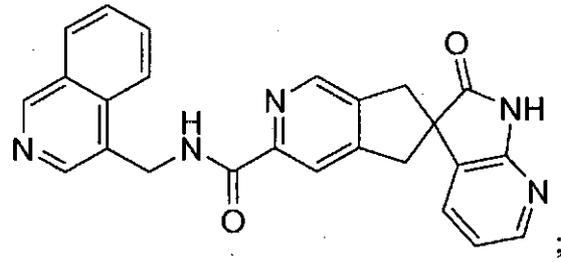
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y enantiómeros y diaestereómeros individuales del mismo.

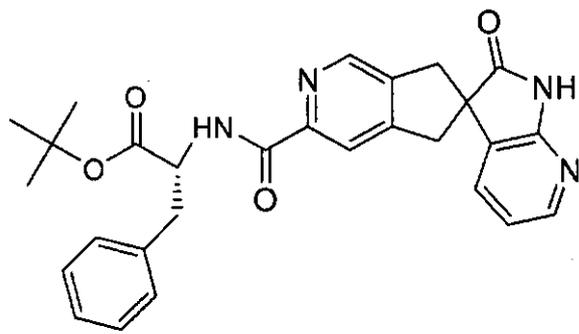
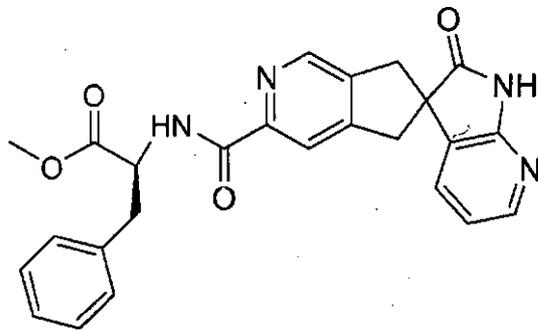
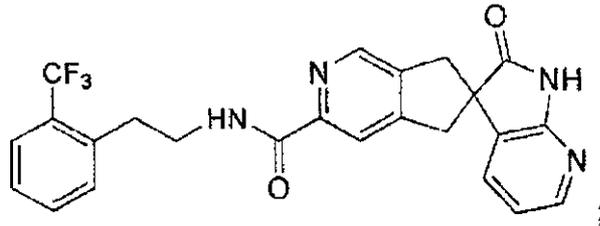
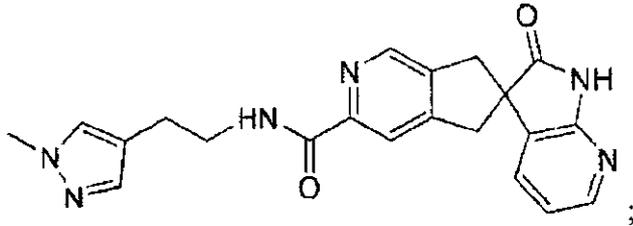
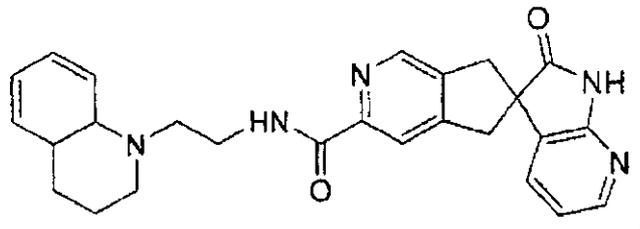
- 5 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, naftilo, isoxazolilo, indolilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo, pirazolilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con oxo.
- 10 3. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $A^1$  es un enlace y  $A^2$  es  $-CH_2-$ .
4. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $A^1$  y  $A^2$  son ambos  $CR^{13}R^{14}$ , y  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de
- 15 (a) hidrógeno, y  
(b) alquilo  $C_{1-6}$  que está no sustituido o sustituido con 1-5 halo o hidroxilo.
5. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $A^1$  es  $-CH_2-$  o un enlace y  $A^2$  es  $(C=O)$ .
- 20 6. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (II):

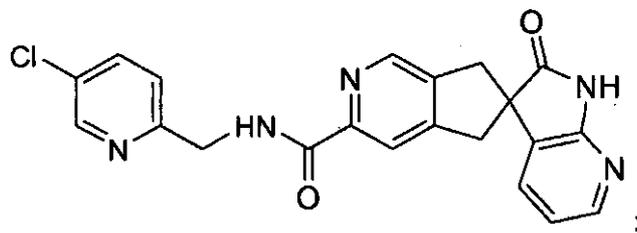
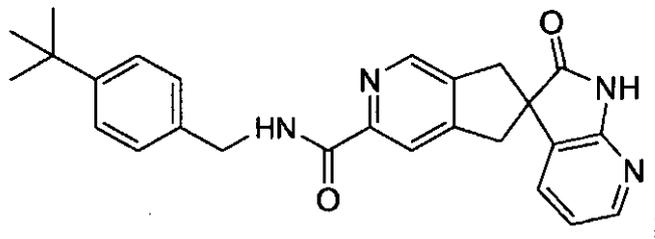
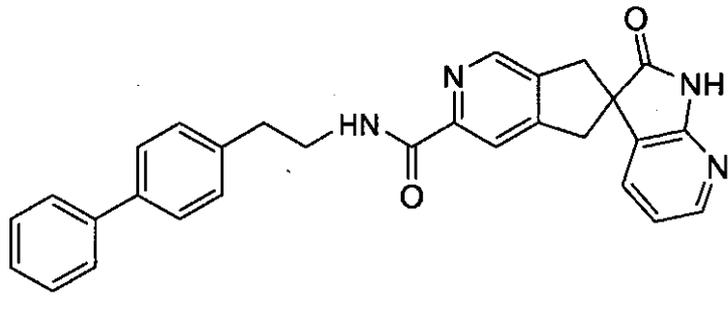
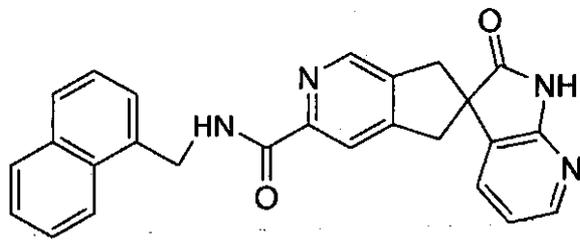
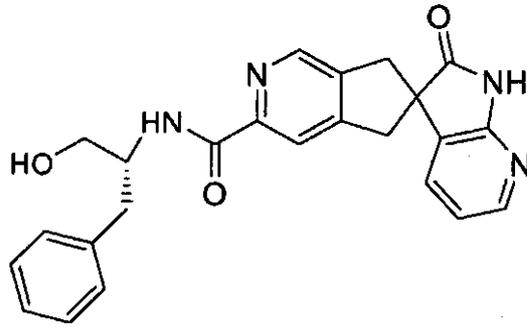


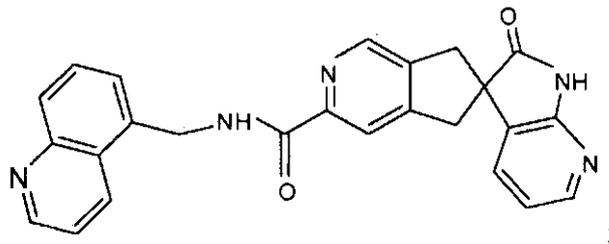
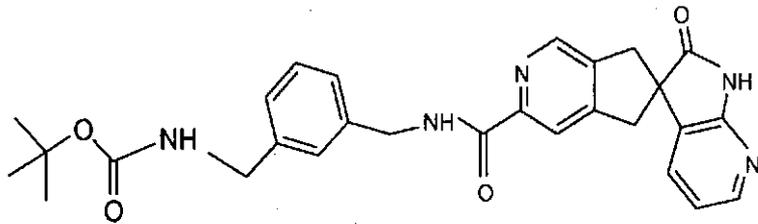
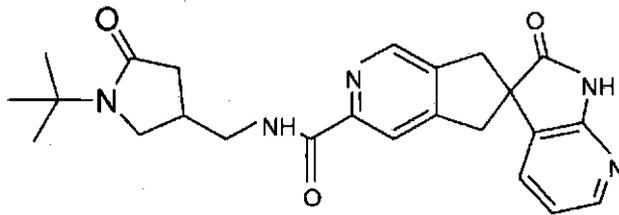
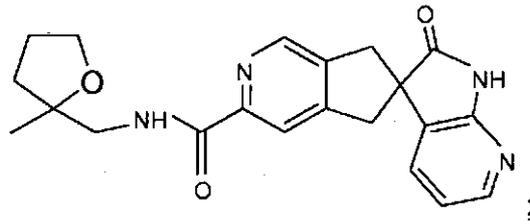
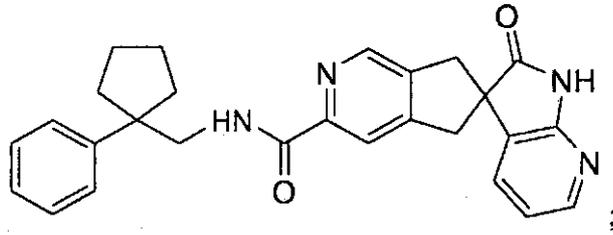
25 en donde  $A^1$ ,  $A^2$ , B and  $R^4$  son como se define en la reivindicación 1.

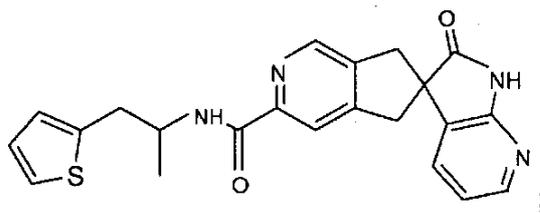
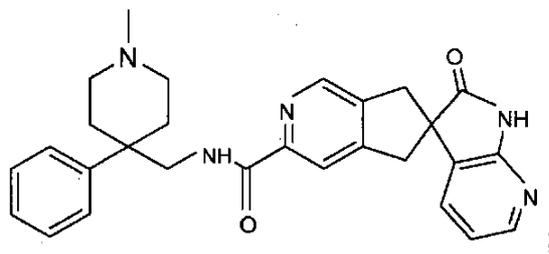
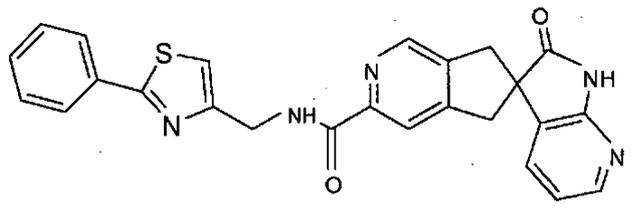
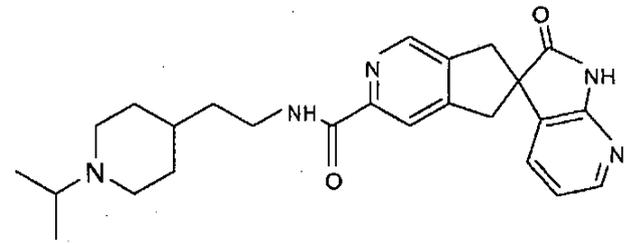
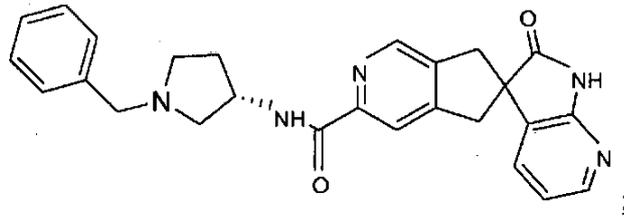
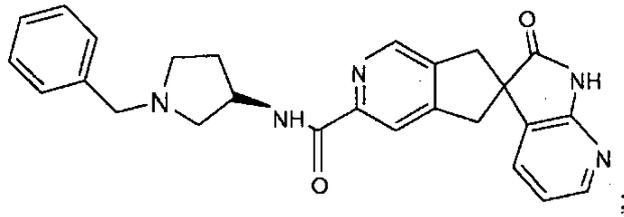
7. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en

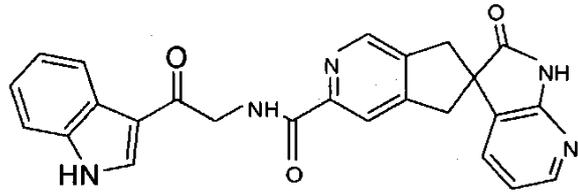




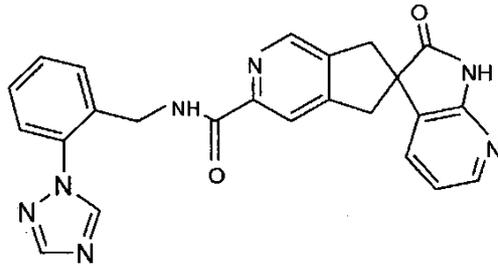




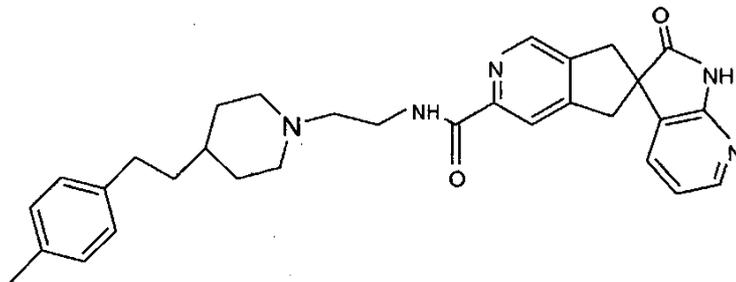




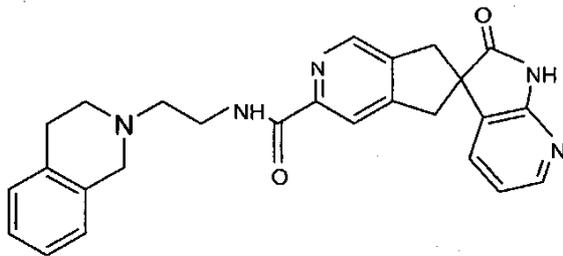
;



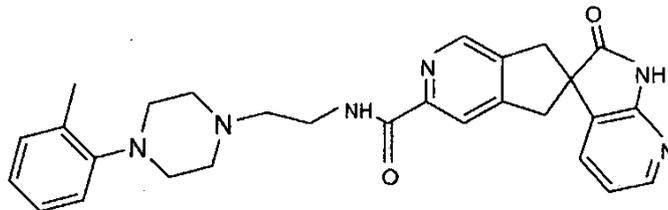
;



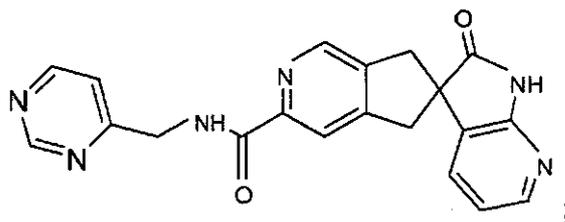
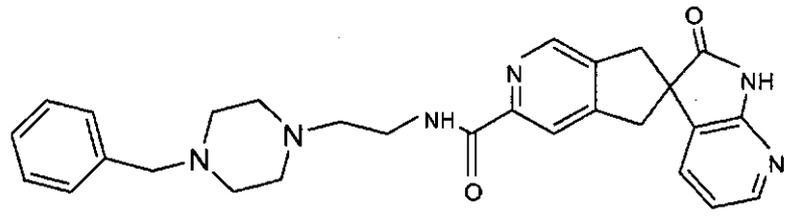
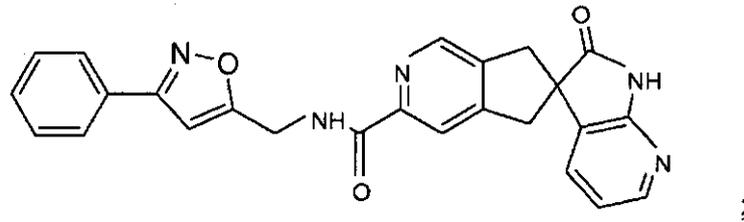
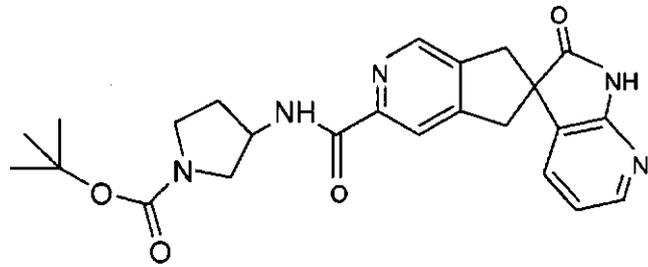
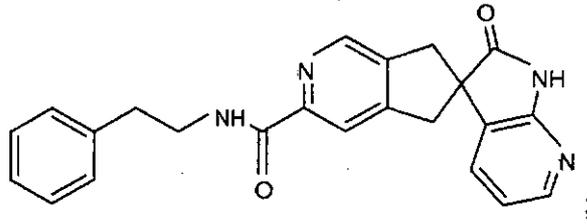
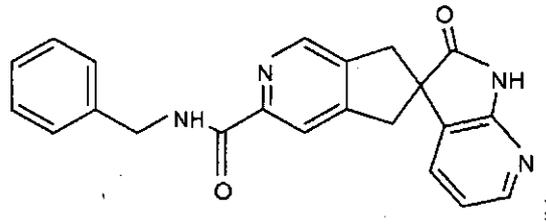
;

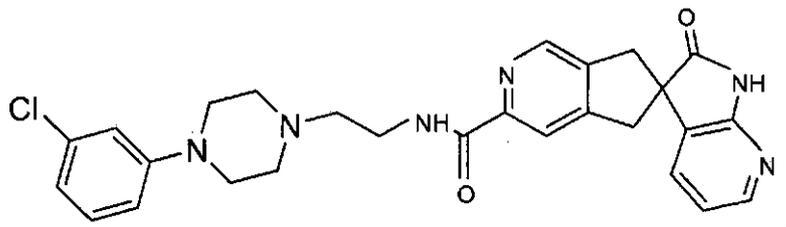
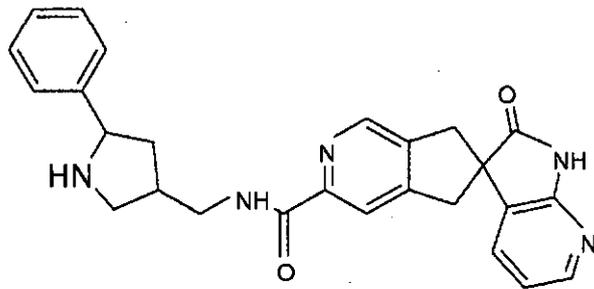
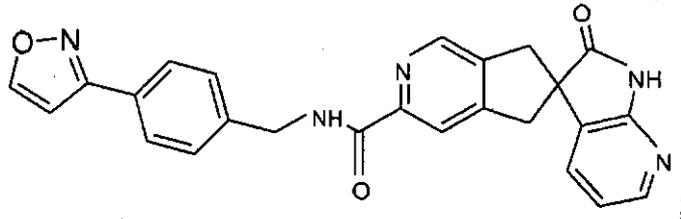
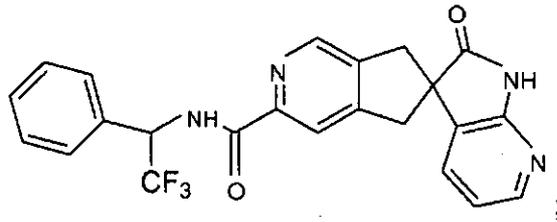


;



;





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5
8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en el tratamiento de cefaleas,
- 10 migrañas o cefalea en racimos en un paciente mamífero que lo necesite.