(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 399**

(51) Int. CI.:

C07D 235/02 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2006 E 06817652 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 1954683**

(54) Título: **2-(fenil o heterociclil)-1H-fenantro(9,10-d)imidazoles como inhibidores de la mPGES-1**

(30) Prioridad:

23.11.2005 US 374288

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CHAU, ANH;
COTE, BERNARD;
DUCHARME, YVES;
FRENETTE, RICHARD;
FRIESEN, RICHARD;
GAGNON, MARC;
GIROUX, ANDRE;
MARTINS, EVELYN;
YU, HONGPING y
WU, TOM

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

DESCRIPCIÓN

2-(fenil o heterociclil)-1H-fenantro(9,10-d)imidazoles como inhibidores de la mPGES-1

Antecedentes de la invención

La modulación del metabolismo de las prostaglandinas se encuentra en el centro de las terapias anti-inflamatorias actuales. Los AINE e inhibidores de la COX-2 bloquean la actividad de las ciclooxigenasas y su capacidad para convertir el ácido araquidónico (AA) en la prostaglandina (PG) H_2. La PGH_2 posteriormente puede ser metabolizada por sintasas de prostaglandina terminales a las correspondientes PG biológicamente activas, en concreto, la PGI2, tromboxano (Tx) A2, PGD2, PGF2α y PGE_2. Una combinación de estrategias con anticuerpos farmacológicos, genéticos y neutralizantes demuestra la importancia de la PGE_2 en la inflamación. En muchos aspectos, la interrupción de la señalización dependiente de la PGE_2 en modelos de inflamación animal puede ser tan eficaz como el tratamiento con AINE o inhibidores de la COX-2. Por consiguiente, la conversión de PGH_2 a PGE_2 por las sintasas de prostaglandina E (PGES) puede representar una etapa fundamental en la propagación de estímulos inflamatorios.

La prostaglandina E sintasa-1 microsomal (mPGES-1) es una PGES inducible después de la exposición a estímulos pro-inflamatorios. La mPGES-1 se induce en la periferia y en el SNC mediante inflamación y, por tanto, representa una nueva diana para trastornos inflamatorios agudos y crónicos. El fundamento para el desarrollo de inhibidores específicos de la mPGES-1 gira en torno a la hipótesis de que la utilidad terapéutica de los AINE y los inhibidores de la COX-2 se debe en gran parte a la inhibición de la PGE_2 pro-inflamatoria, mientras que el perfil de efectos secundarios se debe en gran parte a la inhibición de otras prostaglandinas.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima prostaglandina E sintasa-1 microsomal y, por tanto, serían útiles para el tratamiento del dolor y la inflamación en diversas enfermedades o trastornos, tales como la artrosis, artritis reumatoide y dolor agudo o crónico. Por otra parte, mediante inhibición selectiva de la PGE_2 pro-inflamatoria, se cree que los compuestos de la invención tendrían menos probabilidades de causar efectos secundarios asociados a la inhibición de otras prostaglandinas por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos convencionales, tales como toxicidad gastrointestinal y renal.

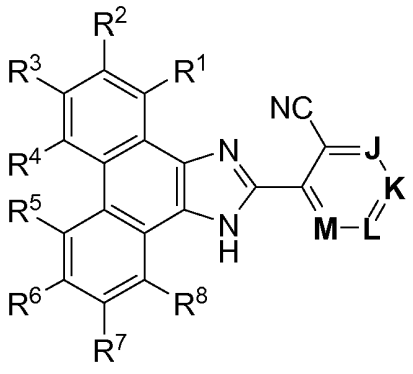
Isikdag et al, Boll. Chim. Farmaceutico-Anno 138 - n.9 Ottobre 1999, 453-456, desvela la síntesis y actividades analgésicas de 1H-fenantro[9,10-d]imidazoles 2-sustituidos.

Sumario de la invención

La invención engloba nuevos compuestos de Fórmula I, en concreto, los compuestos desvelados en los Ejemplos como parte de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son inhibidores de la enzima prostaglandina E sintasa-1 microsomal (mPGES-1) y por lo tanto son útiles para tratar el dolor y/o la inflamación en diferentes enfermedades o trastornos, tales como la artrosis, artritis reumatoide y dolor agudo o crónico. También se desvelan métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la enzima mPGES-1 y composiciones farmacéuticas. Las referencias a los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención han de entenderse como referencias a los compuestos desvelados en los Ejemplos como parte de la invención.

Descripción detallada de la invención

Únicamente con el fin de interpretar los esquemas de síntesis, en la Fórmula I se muestran las definiciones de sustituyentes



I

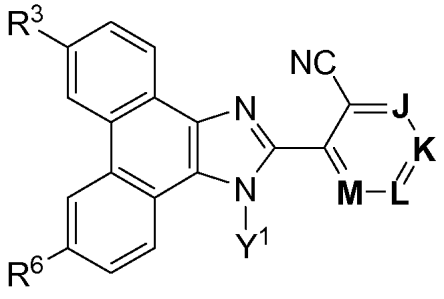
en la que:

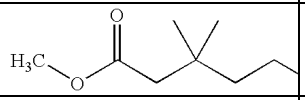
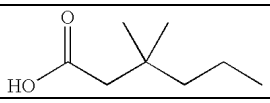
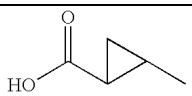
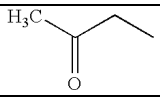
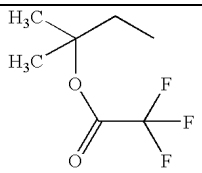
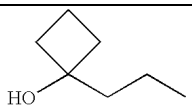
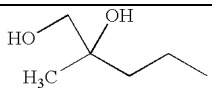
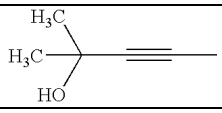
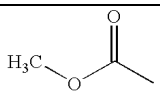
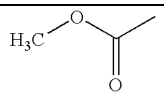
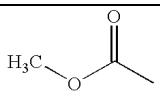
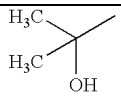
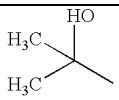
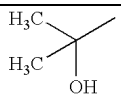
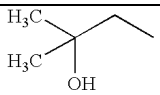
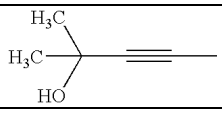
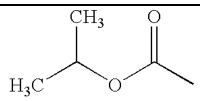
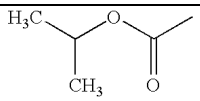
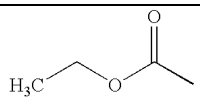
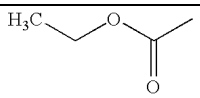
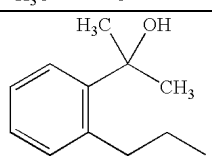
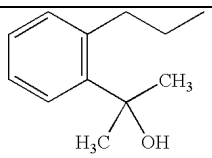
J se selecciona del grupo que consiste en -C(X^2)- y -N-,
K se selecciona del grupo que consiste en -C(X^3)- y -N-,
L se selecciona del grupo que consiste en -C(X^4)- y -N-, y
M se selecciona del grupo que consiste en C(X^5)- y -N-,
con la condición de que al menos uno de J, K, l o M sea distinto de -N-;
X^2, X^3, X^4 y X^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) -CN; (3) F; (4) Cl; (5) Br; (6) I; (7) -OH; (8) $-N_3$; (9) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, y dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi; (10) alcoxi C_{1-4}; (11) NR^9R^{100}-C(O)-alquilo C_{1-4}-O-; (12) alquilo C_{1-4}-$S(O)_k$-; (13) $-NO_2$; (14) cicloalquilo C_{3-6}, (15) cicloalcoxi C_{3-6}; (16) fenilo, (17) carboxi; y (18) alquilo C_{1-4}-O-C(O)-; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6,R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) F; (3) Cl; (4) Br; (5) I; (6) -CN; (7) alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6}, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dicho alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, y en el que dichos alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, metoxi, R^{11}-O-C(O)-, ciclopropilo, piridilo y fenilo; (8) cicloalquilo C_{3-6}; (9) R^{12}-O-; (10) R^{13}-$S(O)_k$-, (11) R^{14}-$S(O)_k$-N(R^{15})-; (12) R^{16}-C(O)-; (13) R^{17}-N(R^{18})-; (14) R^{19}-N(R^{20})-C(O)-; (15) R^{21}-N(R^{22}) -$S(O)_k$-; (16) R^{23}-C(O)-N(R^{24})-; (17) Z-C≡C; (18) -(CH_3)C=N-OH o -(CH_3)C=N-OCH_3; y (19) fenilo, naftilo, piridilo, piradacinilo, pirimidinilo, piracinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo o furilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4}, fenilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, R^{25}-O-C(O)- y R^{26}-N(R^{27})-, y dicho alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo e hidroxi;
cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-6}, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a dichos alquilo C_{1-6} puede ser sustituido con un átomo de flúor, y en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre: hidroxi, metoxi, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirrolilo, R^{28}-N(R^{29})- y R^3O-O-C(O)-; (3) -(CH_3)C=N-OH o -(CH_3)C=N-OCH_3; (4) R^{31}-C(O)-; (5) fenilo; (6) piridilo o su N-óxido; (7) cicloalquilo C_{3-6}, opcionalmente sustituido con hidroxi; (8) tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituido con hidroxi; y (9) un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene de 1 a 3 átomos seleccionados independientemente entre O, N o S y opcionalmente sustituido con metilo;
cada R^9, R^{10}, R^{15}, R^{24} y R^{32} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) H; y (2) alquilo C_{1-4};
cada R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{23}, R^{25}, R^{30} y R^{31} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-4}, (3) cicloalquilo C_{3-6}; (4) fenilo, (5) bencilo; y (6) piridilo; dicho alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, bencilo y piridilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: OH, F, Cl, Br y I;
cada R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) H; (2) alquilo C_{1-6}; (3) alcoxi C_{1-6}; (4) OH y (5) bencilo o 1-feniletilo; y R^{17} y R^{18}, R^{19} y R^{20}, R^{21} y R^{22}, R^{26} y R^{27} y R^{28} y R^{29} se pueden unir junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 5 o 6 átomos de carbono, que opcionalmente contiene uno o dos átomos seleccionados independientemente entre -O-, -$S(O)_k$- y -N(R^{32})-; y cada k es independientemente 0, 1 o 2.

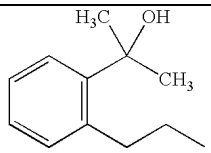
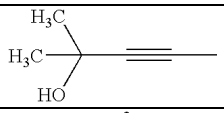
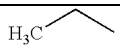
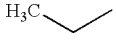
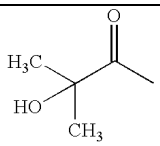
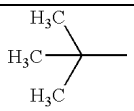
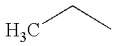
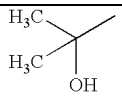
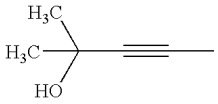
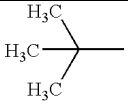
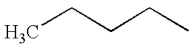
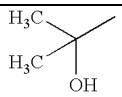
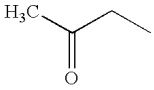
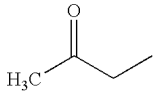
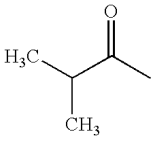
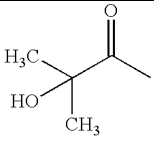
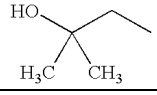
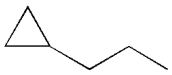
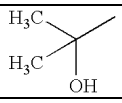
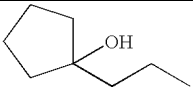
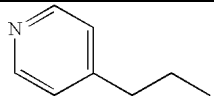
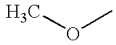
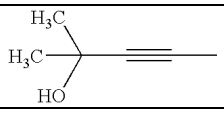
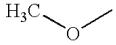
La invención también engloba una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

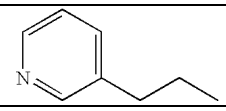
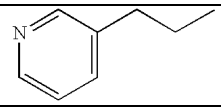
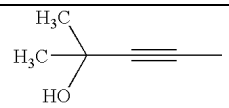
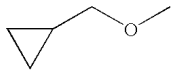
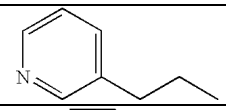
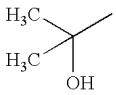
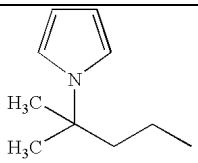
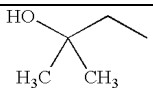
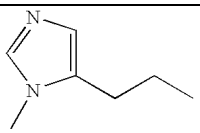
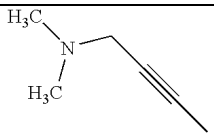
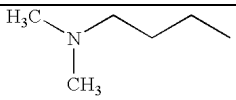
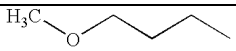
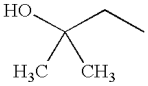
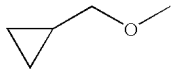
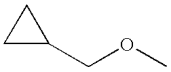
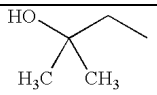
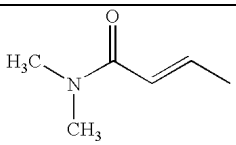
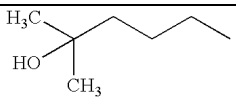
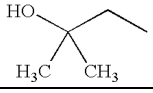
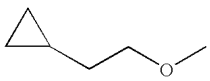
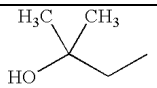
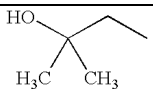
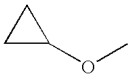
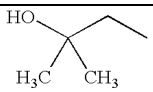
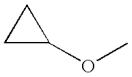
También se desvela un método para tratar una enfermedad o un trastorno mediados por la prostaglandina E sintasa-1 microsomal en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o trastorno mediado por la prostaglandina E sintasa-1 microsomal. La enfermedad o trastorno se pueden seleccionar del grupo que consiste en: dolor agudo o crónico, artrosis, artritis reumatoide, bursitis, espondilitis anquilosante y dismenorrea primaria.

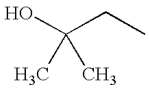
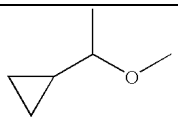
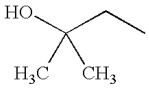
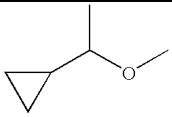
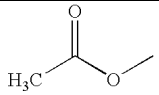
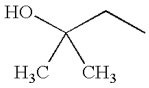
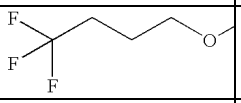
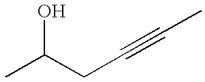
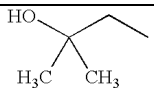
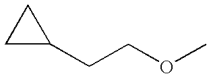
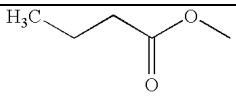
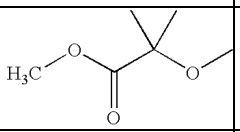
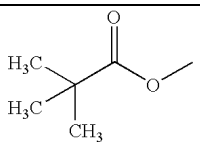
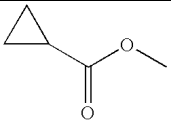
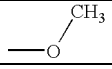
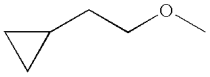
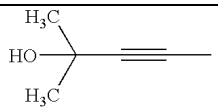
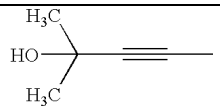
Los siguientes compuestos son ejemplos de la invención. Estos compuestos se sintetizaron siguiendo los esquemas y ejemplos descritos a continuación.

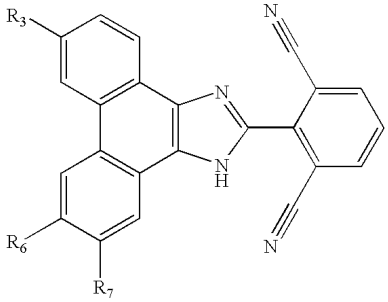


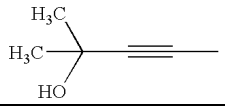
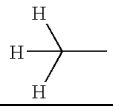
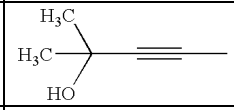
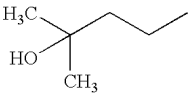
Ej.	R^3/R^6	R^6/R^3	J	K	L	M	Y^1	**(M+H)+**
124		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	521
125		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	507
126		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	463
127		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	435
128		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	547
129		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	477
130		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	481
131		Cl	CH	F	CH	CCN	H	479
132			CH	CH	CH	CCN	H	461
133			CH	CH	CH	CCN	H	461
134			CH	CH	CH	CCN	H	461
135		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	451
136	Br	Cl	CH	OH	CH	CCN	H	474
137		Cl	CH	OH	CH	CCN	H	477
138			CH	CH	CH	CCN	H	517
139			CH	CH	CH	CCN	H	489
140			CH	CH	CH	CCN	H	M − H: 667

141		Br	CH	CH	CH	CCN	H	585
142		Cl	CH	Cl	CH	CCN	H	495
143			CH	CH	CH	CCN	H	401
144		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	465
145	Br		CH	CH	CH	CCN	H	479
146			CH	CH	CH	CCN	H	431
147			CH	CH	CH	CCN	H	483
148			CH	CH	CH	CCN	H	459
149			CH	CH	CH	CCN	H	457
150		Cl	CH	CF	CH	CCN	H	467
151		Cl	CH	CF	CH	CCN	H	483
152		Cl	CH	CF	CH	CCN	H	469
153			CH	CH	CH	CCN	H	471
154		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	491
155		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	484
156	Br		CH	CH	CH	CCN	H	454
157			CH	CH	CH	CCN	H	457

159			CH	CH	CH	CCN	H	555
160			CH	CH	CH	CCN	H	497
161			CH	CH	CH	CCN	H	508
162		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	514
163			CH	CH	CH	CCN	H	457
164		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	487
165		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	460
166		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	464
167		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	451
168			CH	CH	CH	CCN	H	487
169			CH	F	CH	CCN	H	505
170		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	476
171		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	479
172			CH	F	CH	CCN	H	519
173	Br		CH	CH	CH	CCN	H	495
174			CH	CH	CH	CCN	H	473
175			CH	CF	CH	CCN	H	491

176			CH	CH	CH	CCN	H	501
177			CH	CF	CH	CCN	H	519
178	OH	Cl	CH	CH	CH	CCN	H	395
179	Cl		CH	CH	CH	CCN	H	437
180			CH	CH	CH	CCN	H	543
181	Cl		CH	CH	CH	CCN	H	461
182			CH	CH	CH	CCN	H	501
183		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	465
184	Cl		CH	CH	CH	CCN	H	495
185	Cl		CH	CH	CH	CCN	H	479
186		Cl	CH	CH	CH	CCN	H	463
187	Br	Cl	CH		CH	CCN	H	487
188			CH	CF	CH	CCN	H	529
189	Cl	Br	CH	N	CH	CCN	H	459
190		Cl	CH	N	CH	CCN	H	462



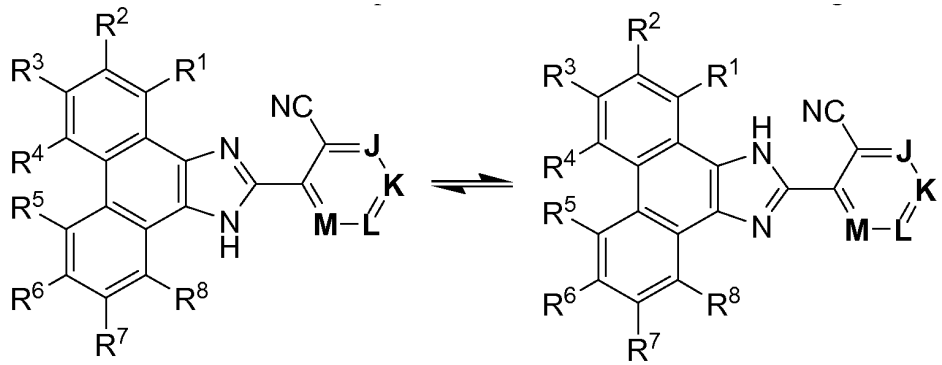
Ej.	R^3	R^6	R^7	$(M+H)^+$
191		Cl		475
192	Cl	H	Br	459
193	Cl	H		461
194	Cl	H		465

La invención incluye, en su caso, las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente. Para los fines de esta especificación, el encabezamiento "R^3/R^6" significa que el sustituyente indicado en esa columna está sustituido en la posición representada por cualquiera de R^3 o R^6. En la columna adyacente, el encabezamiento "R^6/R^3" significa que el sustituyente indicado está sustituido en la posición R^3 o R^6 no sustituida en la columna anterior.

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

Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos, y salvo que se especifique lo contrario, está previsto que incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, referidos como tautómeros. El compuesto de Fórmula I existe en las siguientes formas tautoméricas:



Los tautómeros individuales, así como sus mezclas están englobados dentro de la Fórmula I.

El término "tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por la prostaglandina E sintasa-1 microsomal" significa tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que se trate o prevenga de forma ventajosa inhibiendo la enzima prostaglandina E sintasa-1 microsomal (mPGES-1). El término incluye el alivio del dolor, de fiebre e inflamación en diferentes trastornos incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados a la gripe u otras infecciones virales, resfriado común, dolor lumbar y de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña (aguda y tratamiento profiláctico), dolor de muelas, torceduras y esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis), gota y espondilitis anquilosante, síndromes de dolor musculoesquelético agudo, subagudo y crónico, tales como bursitis, quemaduras, lesiones y dolor tras cirugía y procedimientos dentales, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. Además, el término

incluye la inhibición de transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento tumoral metastásico y, por tanto, el tratamiento del cáncer. El término también incluye el tratamiento de la endometriosis y la enfermedad de Parkinson, así como el tratamiento de trastornos proliferativos mediados por la mPGES-1 tal como puede ocurrir en la retinopatía diabética y la angiogénesis tumoral. El término "tratar" incluye no solo el tratamiento de un paciente para aliviar al paciente de los signos y síntomas de la enfermedad o trastorno, sino también el tratamiento profiláctico de un paciente asintomático para prevenir la aparición o la progresión de la enfermedad o trastorno.

El término "cantidades que son eficaces para tratar" está previsto que signifique aquella cantidad de fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. El término también engloba la cantidad de medicamento farmacéutico que previene o reduce el riesgo de aparición del evento biológico o médico que está previsto evitar en un tejido, un sistema, animal o ser humano por el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Los niveles de dosificación adecuados del compuesto de Fórmula I usados en la presente invención se describen a continuación. El compuesto se puede administrar en un régimen de una vez o dos veces al día.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como ingrediente activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de bases que dan lugar a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganeso, potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos que producen sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen el ácido acético, adípico, aspártico, 1,5-naftalenodisulfónico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, 1,2-etanodisulfónico, etanosulfónico, etilendiaminotetraacético, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, 2-naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, piválico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, undecanoico, 10-undecenoico, y similares.

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

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

En virtud de su inhibición selectiva de la enzima mPGES-1, los compuestos de Fórmula I serán útiles como alternativa a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales, particularmente cuando dichos fármacos antiinflamatorios no esteroideos puedan estar contraindicados, tal como en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis o con una historia recurrente de lesiones gastrointestinales; hemorragia gastrointestinal, trastornos de la coagulación incluyendo anemia, tal como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas hemorrágicos (incluidos los relativos a una función plaquetaria reducida o alterada); enfermedades renales (por ejemplo, deterioro de la función renal); aquellos previos a cirugía o que toman anticoagulantes; y aquellos susceptibles al asma inducido por AINE.

Del mismo modo, los compuestos de Fórmula I serán útiles como sustitutos parciales o totales de AINE convencionales en preparaciones en las que actualmente se administran de forma conjunta con otros agentes o ingredientes. Así, en otros aspectos, la invención engloba composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la mPGES-1 como se ha definido anteriormente que comprende una cantidad no tóxica

terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente y uno o más ingredientes tales como otro analgésico incluyendo acetaminofeno o fenacetina; analgésicos opioides, como la codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfina, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; un potenciador incluyendo cafeína; un antagonista de H_2; hidróxido de aluminio o magnesio; simeticona; un descongestivo incluyendo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxiefedrina; un antitusivo que incluye codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrametorfano; un diurético; un sedante o un antihistamínico no sedante; un inhibidor de la bomba de protones, como el omeprazol; un antagonista de bradiquinina-1; un antagonista del receptor VR1; y un bloqueante de los canales de sodio (NAV1). Para el tratamiento o la prevención de la migraña, la invención también engloba la co-administración con un agonista de la 5-HT tal como rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán y naratriptán, o un antagonista de CGRP. Además, la presente divulgación incluye un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la mPGES-1 que comprende: la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, opcionalmente coadministrado con uno o más de dichos ingredientes como se ha enumerado inmediatamente más arriba.

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la mPGES-1 como se han definido opcionalmente pueden incluir uno o más ingredientes como los enumerados inmediatamente más arriba.

En otro aspecto, la presente divulgación engloba la co-administración de un inhibidor de la bomba de protones con un compuesto de Fórmula I. Los inhibidores de la bomba de protones que se pueden usar en este aspecto de la invención incluyen el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Estos inhibidores de la bomba de protones están disponibles en el mercado, por ejemplo, el omeprazol (Prilosec, AstraZeneca), lansoprazol (Prevacid, TAP Pharmaceuticals), rabeprazol (ACIPHEX, Janssen Pharmaceutica), pantoprazol (PROTONIX, Wyeth-Ayerst), y esomeprazol (Nexium, AstraZeneca). Dichos inhibidores de la bomba de protones se pueden administrar en dosis convencionales. Por ejemplo, el omeprazol o el omeprazol de magnesio se pueden administrar a una dosis de 10 mg, 20 mg o 40 mg. El lansoprazol se puede administrar a una dosis de 15 mg o 30 mg. El rabeprazol de sodio se puede administrar a una dosis de 20 mg. El pantoprazol se puede administrar a una dosis de 20 mg o 40 mg. El esomeprazol se puede administrar a una dosis de 20 mg o 40 mg. El compuesto de Fórmula I y el inhibidor de la bomba de protones se pueden administrar de forma simultánea en una sola forma de dosificación farmacéutica o como dos formas de dosificación distintas tomadas por un paciente esencialmente al mismo tiempo. Como alternativa, el compuesto de Fórmula I y el inhibidor de la bomba de protones se pueden tomar secuencialmente por separado en momentos escalonados, siempre que el paciente manifieste los efectos farmacéuticos de los dos agentes al mismo tiempo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; 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 estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los ingredientes activos se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Como ejemplo de una formulación para la presente invención es una cápsula llena seca que contiene una mezcla 50/50 de celulosa microcristalina y lactosa y 1 mg, 10 mg o 100 mg del compuesto de Fórmula I.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de

condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

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

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 o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Para dar una preparación oral de sabor agradable se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

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

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

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que ya se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran aplicación en la preparación de inyectables.

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

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden usar potenciadores de la absorción tales como Tween 80, Tween 20, TPGS de Vitamina E (polietilenglicol 1000 succinato de d-alfa-tocoferol) y Gelucire®.

Son útiles niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal al día en el tratamiento de los trastornos indicados anteriormente, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día. Por ejemplo, la inflamación se puede tratar eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o como alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente al día, preferentemente de 2,5 mg a 1 g por paciente al día.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma unitaria de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral de seres humanos puede contener de 0,5 mg a 5 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de

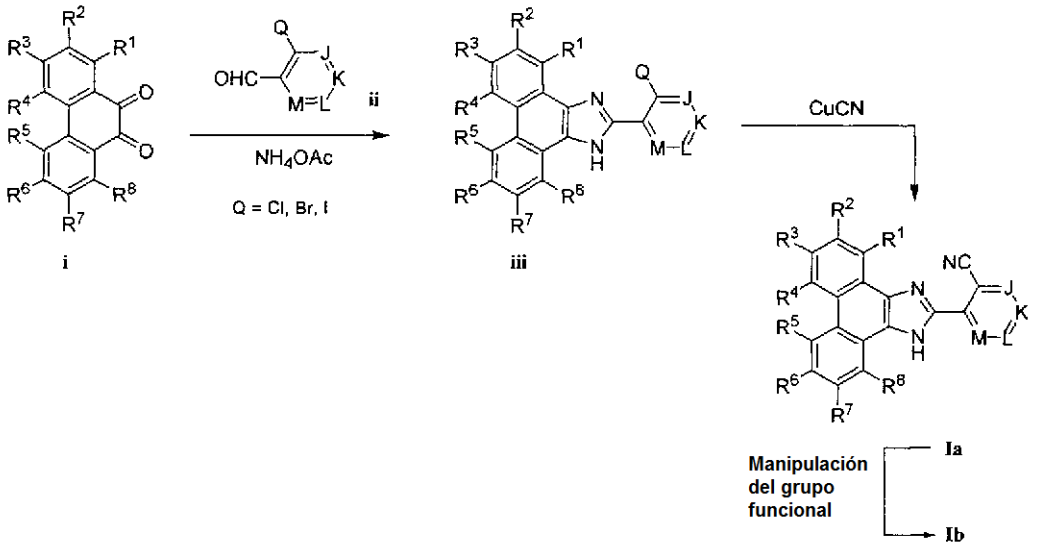
aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición total. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg. También se pueden emplear cantidades de dosificación de 4 mg, 8 mg, 18 mg, 20 mg, 36 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg y 640 mg. También se incluyen formas unitarias de dosificación que contienen 1, 10 o 100 mg.

Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diferentes factores, incluyendo la edad, el peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Métodos de síntesis

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con las rutas de síntesis descritas en los Esquemas 1 y 4 a continuación y siguiendo los métodos descritos en los mismos. El imidazol de Fórmula I se puede preparar en una secuencia de varias etapas de la fenantrenoquinona imprescindible **i**. El fenantreno imidazol **iii** se obtiene tratando la fenantrenoquinona **i** y un aldehído convenientemente sustituido **ii** con un reactivo tal como NH_4OAc o NH_4HCO_3 en un disolvente tal como ácido acético. El tratamiento del imidazol **iii** con CuCN en un disolvente tal como DMF o DMSO produce el mono o bis-nitrilo (M = CCN) **Ia**. La posterior interconversión de grupos funcionales se puede realizar en cualquiera de las posiciones R^1 a R^8. Por ejemplo, si uno o más de los sustituyentes R^1 a R^8 equivalen a Cl, Br o I y si M es diferente de CBr o Cl, **Ia** se pueden convertir a **Ib** poniendo **Ia** en presencia de un alquinilo monosustituido, un estannano, un ácido borónico, un borano o un boronato en condiciones que promuevan la reacción de acoplamiento cruzado, tales como calentamiento en presencia de un catalizador, tal como $Pd(PPh_3)_4$ y CuI, en presencia de una base, tal como carbonato sódico o diisopropilamina, y en un disolvente adecuado, tal como THF, DMF o DME. Esta última etapa ejemplificada, o cualquier otra transformación de grupos funcionales apropiados, se pueden repetir de forma iterativa en R^1 a R^8.

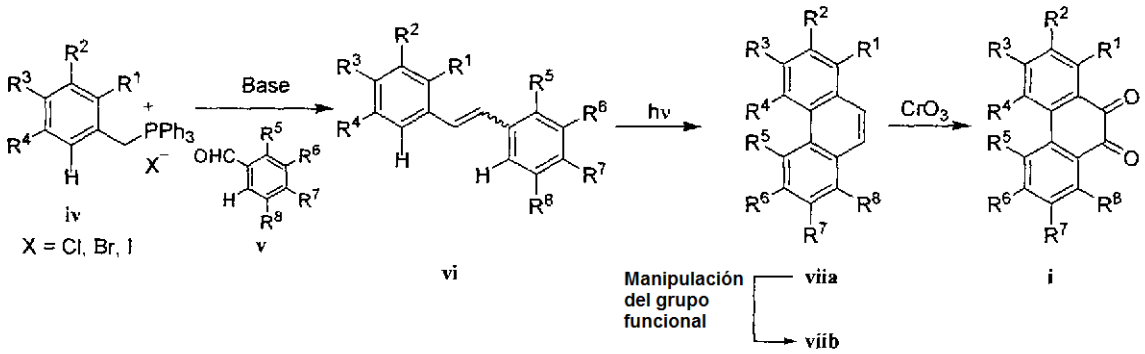
Esquema 1



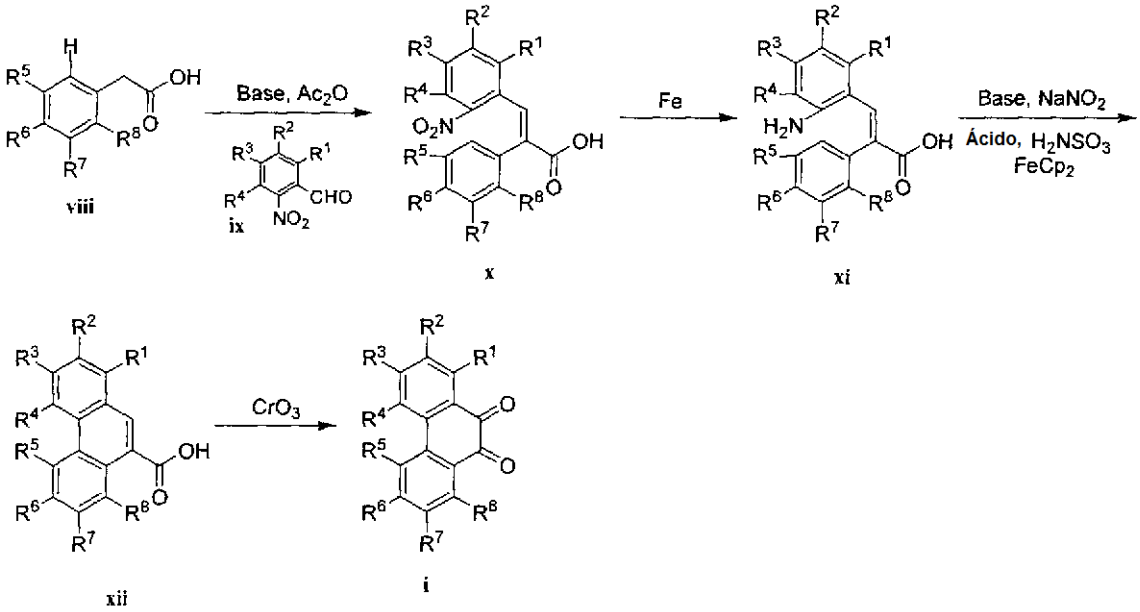
La fenantrenoquinona **i** se puede preparar de acuerdo con las secuencias descritas en el Esquema 2 y 3. La desprotonación de la sal de fosfonio **iv** (Esquema 2) en presencia de una base, tal como hidruro sódico o metóxido sódico, en un disolvente tal como DMF seguido de la adición del aldehído **v** produce el estilbeno **vi** como mezcla de isómeros E y Z. La ciclación intramolecular de esta mezcla tras exposición a la luz UV en presencia de un agente oxidante, tal como yodo, y un captador de ácido, tal como óxido de propileno, en un disolvente adecuado, tal como ciclohexano produce el fenantreno **vii**. Este fenantreno **viia** se puede oxidar directamente con un agente oxidante, tal como CrO_3, en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, para dar la fenantrenoquinona **i**, u opcionalmente, el fenantreno **viia** se podría elaborar adicionalmente a fenantreno **viib** mediante la interconversión apropiada de cualquiera del grupo funcional R^1 a R^8, tal como transmetalación con un reactivo organometálico, como butil-litio, en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de la adición de un electrófilo, como yodo o dióxido de carbono. Como alternativa (Esquema 3), el ácido fenilacético **viii** se puede condensar con el aldehído **ix** en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, y en presencia de anhídrido acético para dar el nitro estilbeno **x**. Este nitroarilo **x** a continuación se reduce con un agente reductor apropiado, tal como el hierro o sulfato de hierro, en presencia de hidróxido de amonio en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, para producir la amina **xi**. La diazotación de esta amina **xi** con nitrito sódico en presencia de hidróxido acuoso, tal como hidróxido sódico, seguida de

acidificación con un ácido, tal como ácido sulfúrico y ácido sulfámico, y la ciclación en presencia de un catalizador, tal como cobre o un ferroceno, genera el ácido fenantreno carboxílico **xii**. Este fenantreno se puede oxidar y descarboxilar simultáneamente usando un agente oxidante apropiado, tal como trióxido de cromo en un disolvente adecuado, como ácido acético, para dar la fenantrenoquinona **i**.

Esquema 2



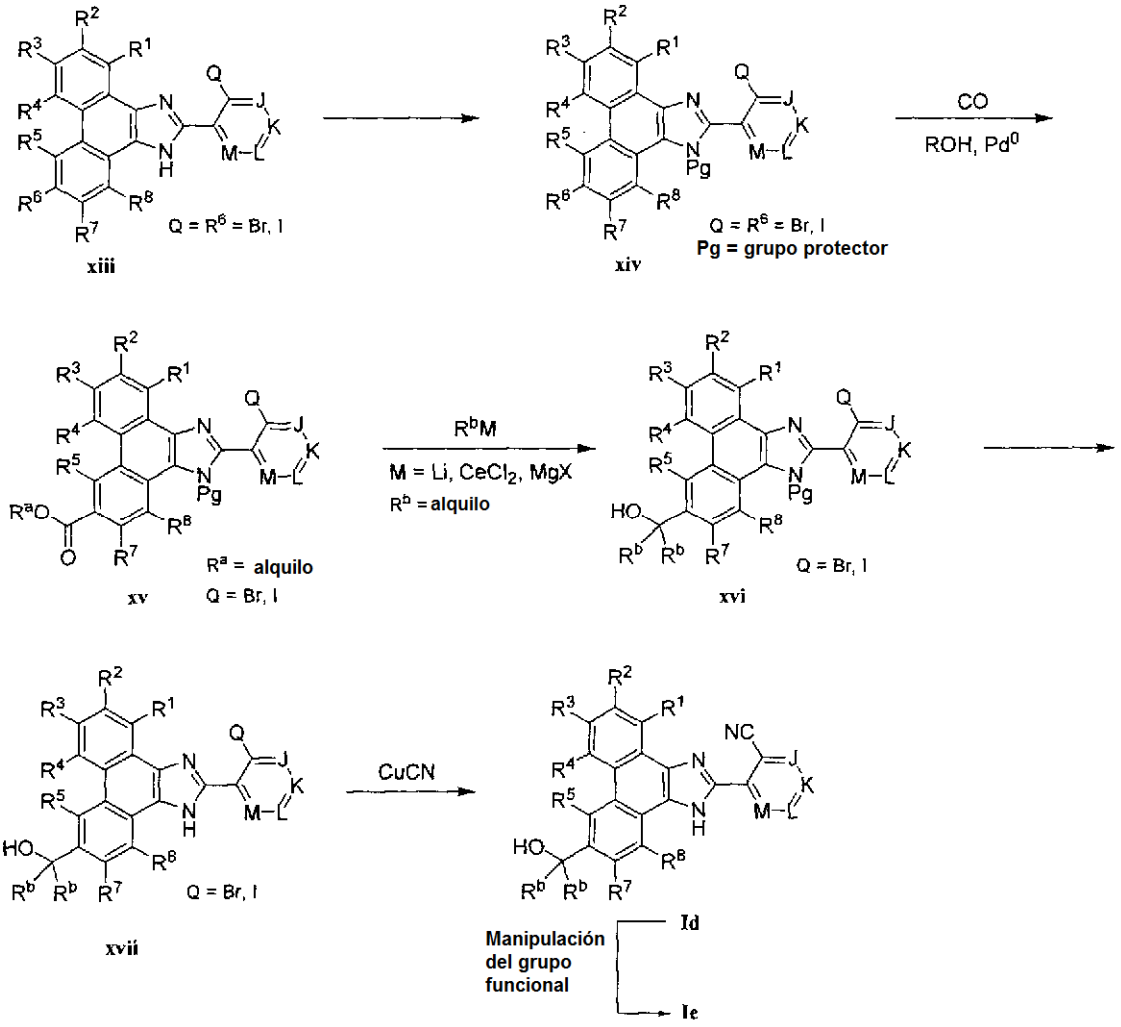
Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 4, la protección del halofenantreno **xiii** con un grupo protector apropiado tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o cloruro de metileno, proporciona el fenantreno imidazol **xiv** protegido. Este fenantreno imidazol **xiv** a continuación se carbonila con monóxido de carbono en presencia de un catalizador, tal como $Pd(OAc)_2$, y en presencia de una base, tal como trietilamina, en una mezcla de un disolvente alcohólico, tal como metanol y DMF, o cualquier otro disolvente orgánico adecuado. El tratamiento del éster **xv** con un reactivo nucleófilo tal como un organolitio, organocerio o reactivo de Grignard en un disolvente orgánico, tal como éter, THF o cloruro de metileno (reactivo de Grignard), proporciona el alcohol terciario **xvi**. La eliminación del grupo protector de imidazol, por ejemplo tratando **xvi** con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o en presencia de una fuente de fluoruro tal como TBAF, en un disolvente orgánico tal como THF, proporciona el imidazol **xvii** desprotegido. El tratamiento de este fenantreno imidazol **xvii** con CuCN en un disolvente, tal como DMF o DMSO, produce el mono o bis-nitrilo (M = CCN) **Id**. La subsiguiente interconversión de grupos funcionales se puede realizar en cualquiera de las posiciones R^1 a R^8. Por ejemplo, si uno o más de los sustituyentes R^1 a R^8 equivale a Cl, Br o I y si M es diferente de CBr o Cl, **Id** se puede convertir a **Ie** poniendo **Id** en presencia de un alquinilo monosustituido, un estannano, un ácido borónico, un borano o un boronato en condiciones que promuevan la reacción de acoplamiento cruzado, tales como calentamiento en presencia de un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ y CuI, y en presencia de una base, tal como carbonato sódico o diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como THF, DMF o DME. Esta última etapa ejemplificada, o cualquier otra transformación de grupos funcionales apropiados, se pueden repetir de

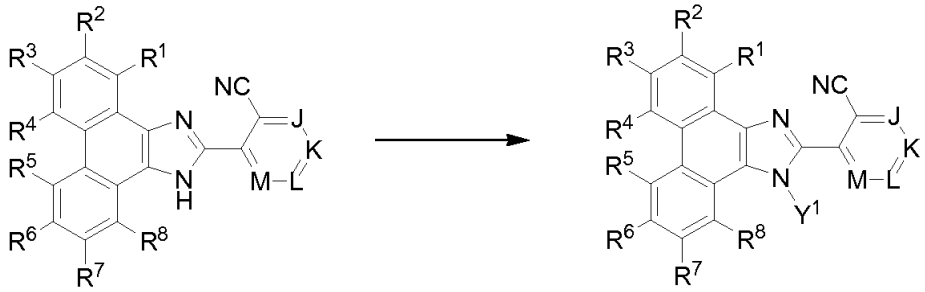
forma iterativa en R^1 a R^8.

Esquema 4



La amina secundaria del imidazol se puede sustituir como se describe en el Esquema 5 tratando un fenantreno imidazol I convenientemente funcionalizado con un reactivo tal como un agente acilante o un agente alquilante como yoduro de metilo en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente adecuado tal como DMF.

Esquema 5

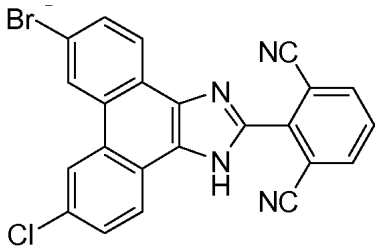


Ejemplos

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplo 36 (Referencia)

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



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

A una solución de bromuro de (4-bromobencil)trifenilfosfonio (396 g; 0,77 mol) en 2,5 l de DMF a 0 ºC se le añadió 37 g (0,92 mol) de NaH (60 % en aceite) en cuatro porciones. La solución se agitó 1 hora a 0 ºC seguido por la adición de 109 g (0,77 mol) de 4-clorobenzaldehído en dos porciones. Esta mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó 1 h y se inactivó vertiendo la reacción en una mezcla a 5 ºC de 10 l de agua y 2,5 l de Et_2O. La capa acuosa se extrajo con Et_2O, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Los compuestos volátiles se extrajeron a presión reducida y el residuo se disolvió en 1,5 l de ciclohexano y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (lavado con ciclohexano). Cristalizaron 16 g de un isómero en la solución en forma de sólido blanco y después de la evaporación de los compuestos volátiles, se aislaron 166 g del otro isómero 1-bromo-4-[2-(4-clorofenil)vinil]benceno.

Etapa 2: 3-bromo-6-clorofenantreno

Un recipiente de 2 l equipado con una camisa interna de pyrex refrigerada por agua se cargó con 5,16 g (17 mmol) de 1-bromo-4-[2-(4-clorofenil)vinil]benceno de la Etapa 1, 2 l de ciclohexano, 25 ml de THF, 25 ml de óxido de propileno y 6,7 g (26 mmol) de yodo. La solución en agitación se desgasificó burbujeando nitrógeno y se expuso a luz UV durante 24 horas insertando una lámpara de mercurio de presión media de 450 W en el interior. La reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ al 10 % y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y los compuestos volátiles se extrajeron a presión reducida. El residuo se agitó en una cantidad mínima de acetato de etilo para dar 5 g aproximadamente de 3-bromo-6-clorofenantreno en forma de sólido.

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

A una solución de 3-bromo-6-clorofenantreno de la Etapa 2 (1,71 g; 5,86 mmol) en 35 ml de ácido acético se le añadió 2,3 g (23,5 mmol) de CrO_3. La mezcla se agitó 2 horas a 100 ºC, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 300 ml de agua y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con agua y Et_2O y se bombeó a presión reducida para dar 1,67 g de 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona en forma de sólido.

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

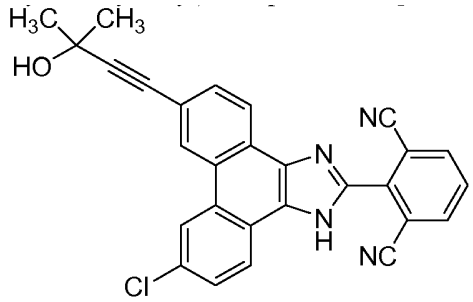
A una solución de 15,5 g de 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona de la Etapa 3 en 400 ml de ácido acético, se le añadió 74,2 g de acetato de amonio y 19,1 g de 2,6-dibromobenzaldehído. La mezcla se agitó durante toda la noche a 120 ºC, se enfrió a temperatura ambiente diluida en 4 l de agua y se filtró.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

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

A una solución de 26 g de 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol de la Etapa 4 en 200 ml de DMF seca, se le añadió 14,2 g de CuCN. La reacción se agitó durante toda la noche a 85 ºC, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se diluyó en acetato de etilo, se lavó con hidróxido de amonio al 10 %, se añadió salmuera, se secó sobre sulfato sódico y los compuestos volátiles se extrajeron a presión reducida para dar 26 g de 2-(9-bromo-6-cloro-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo en forma de sólido. RMN ^1H (acetona-d_6): 9,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,71 (s ancho, 1H), 8,49 (s ancho, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,07 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 40 (Referencia)

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



Etapa 1: Ácido (2E)-2-(4-bromofenil)-3-(4-cloro-2-nitrofenil)acrílico

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

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

A una solución a 50 ºC de 135 g de ácido (2E)-2-(4-bromofenil)-3-(4-cloro-2-nitrofenil)acrílico de la Etapa 1 en 1,2 l de ácido acético y 80 ml de agua, se le añadió 98 g de hierro (polvo) de forma fraccionada manteniendo la temperatura por debajo de 50 ºC. La mezcla se agitó 2 horas a 50 ºC, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se filtró a través de un tapón de celite.
Se añadió agua (1 l), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 2 veces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y los compuestos volátiles se extrajeron a presión reducida. El ácido acético residual se eliminó con la adición de 1 l de H_2O a la mezcla en bruto, la solución se filtró y se lavó con un 1 l adicional de H_2O y finalmente el sólido se secó a alto vacío para dar 130 g de ácido (2E)-3-(2-amino-4-clorofenil)-2-(4-bromofenil)acrílico.

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

Esta quinona se puede obtener siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, Etapa 1 a 3, o usando el procedimiento siguiente: a una solución a 0 ºC de 118 ml de ácido sulfúrico concentrado en 1,0 l de agua se le añadió gota a gota una solución preparada de la siguiente manera: 65 g de ácido (2E)-3-(2-amino-4-clorofenil)-2-(4-bromofenil)acrílico de la Etapa 2 en 1 l de agua, seguido de la adición de 11 g de NaOH, agitando durante 10 minutos a 0 ºC, la adición de $NaNO_2$ (15 g) y agitando la solución resultante a 0 ºC durante 20 minutos. Después de 30 minutos, se añadió ácido sulfámico (1 12,5 g) a esta mezcla y después de que se produjese el desprendimiento de gases, se añadió 1,3 l de acetona y la solución se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. A continuación, esta mezcla se añadió a una solución de ferroceno (6,9 g) en 480 ml de acetona dando como resultado la formación de un precipitado verde. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió agua (2,0 l), el sólido se filtró y se obtuvo el ácido 6-bromo-3-clorofenantreno-9-carboxílico y se dejó secar al aire. Este fenantreno en bruto se puso en 2,0 l de ácido acético seguido de la adición de 54 g de CrO_3. La reacción se puso a 110 ºC y después de agitar durante 1 hora, se añadieron 18 g de CrO_3. La reacción se controló por TLC y se añadieron 18 g de CrO_3 cada hora durante 3 horas donde se observó una conversión del 100 % por RMN ^1H. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en agua (2,0 l), se filtró y se lavó con agua (1,0 l) para dar, después del secado, 37 g de 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona en forma de un sólido amarillo.

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

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

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

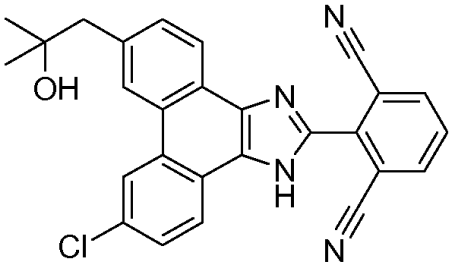
Este imidazol se obtiene siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 36, Etapa 5.

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

A una solución de 13 g de 2-(9-bromo-6-cloro-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo en 240 ml de DMF se le añade 5,5 ml de 2-metil-3-butin-2-ol, 2,0 g de tetraquis(trifenilfosfina) de paladio, 1,1 g de yoduro de cobre y 5,6 ml de diisopropilamina. La mezcla se agita a 55 ºC durante 1 hora y a continuación se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (250 ml). Se añade agua (250 ml) y las capas se separan, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. A continuación la mezcla en bruto se purifica sobre gel de sílice usando el 50 % de hexano/acetato de etilo. A continuación el producto se recristaliza en THF y se tritura en una mezcla de acetato de etilo caliente/éter para dar 5,4 g de [9-cloro-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo en forma de sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (acetona-d_6): 8,93 (s, 2H), 8,53 (m, 2H), 8,36 (d, 2H), 8,01 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 4,53 (s, 1H), 1,61 (s, 6H).

Ejemplo 135

2-[9-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo



Etapa 1: 2-(6-bromo-9-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo

A una solución de 2-(6-bromo-9-cloro-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo (5 g, 10,9 mmol) del Ejemplo 36 en THF (30 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1,31 g, 32,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, momento en el que se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5,8 ml, 32,7 mmol). Después de 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el 2-(6-bromo-9-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo en bruto (6,06 g).

Etapa 2: 2-(9-cloro-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo

Una solución de tributil(metoxi)estannano (4,5 ml, 15,5 mmol), acetato de isopropenilo (1,7 ml, 15,5 mmol), 2-(6-bromo-9-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo de la Etapa 1 anterior (6,06 g, 10,3 mmol), acetato de paladio (II) (0,232 g, 1,03 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,628 g, 2,07 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 100 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y acetato de etilo. Tras el tratamiento usual y la cromatografía sobre sílice (50 % de acetato de etilo en hexanos), se aisló 2-(9-cloro-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo (2,8 g) en forma de sólido de color amarillo anaranjado.

Etapa 3: 2-(9-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo

A una matraz de fondo redondo a -78 ºC cargado con $TiCl_4$ (1 M en CH_2Cl_2, 20 ml), se le añadió metil-litio (1,6 M en éter dietílico, 12,5 ml). La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a -78 ºC durante 15 minutos y a continuación se añadió mediante una cánula a una solución a 0 ºC de 2-(9-cloro-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo (2,8 g, 5,0 mmol) de la Etapa 2 anterior, en éter dietílico (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 3 h, y a continuación se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(9-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo (1,94 g).

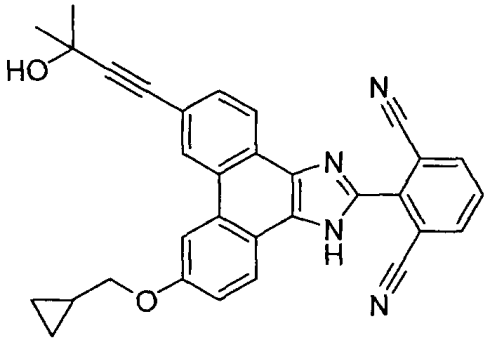
Etapa 4: 2-[9-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

El 2-(9-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo (1,94 g) de la Etapa 3 anterior se disolvió en TBAF (1 M en THF, 20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y a continuación se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-[9-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo (500 mg) en forma de sólido amarillo. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, acetona-d_6): 13,13 (1 H, s ancho), 8,87 (1 H, s), 8,77 (1 H, s), 8,58 (1 H, m), 8,43 (1 H, m), 8,35 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,99 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,73 (2 H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 3,51 (1 H, s ancho), 3,08 (2 H, s), 1,26 (6 H, s).

Ejemplo 160

2-[9-(ciclopropilmetoxi)-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo



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

Este estilbeno se preparó como se describe en la Etapa 1 del Ejemplo 36, sustituyendo p-anisaldehído por 4-clorobenzaldehído.

Etapa 2: 3-bromo-6-metoxifenantreno

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 36, sustituyendo el 1-bromo-4-[2-(4-metoxifenil)vinil]benceno de la Etapa 1 anterior por 1-bromo-4-[2-(4-clorofenil)vinil]benceno y realizando la irradiación durante 4 días.

Etapa 3: 3-bromo-6-metoxifenantreno-9,10-diona

Esta quinona se preparó como se describe en la Etapa 3, Ejemplo 36, sustituyendo el 3-bromo-6-metoxifenantreno de la Etapa 2 anterior por 3-bromo-6-clorofenantreno.

Etapa 4: 3-bromo-6-hidroxifenantreno-9,10-diona

Una mezcla de 3-bromo-6-metoxifenantreno-9,10-diona de la Etapa 3 anterior y BBr_3 en exceso en CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente para dar 3-bromo-6-hidroxifenantreno-9,10-diona que se usó directamente en la siguiente etapa (Etapa 5 a continuación).

Etapa 5: 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona

Una solución de 3-bromo-6-hidroxifenantreno-9,10-diona de la Etapa 4 en acetona se trató con exceso de carbonato de potasio, yoduro de potasio y (bromometil)ciclopropano. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, seguido de tratamiento convencional para dar 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona.

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

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 4 del Ejemplo 36, sustituyendo el 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona de la Etapa 5 anterior por 3-bromo-6-clorofenantreno-9,10-diona

Etapa 7: 2-[6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

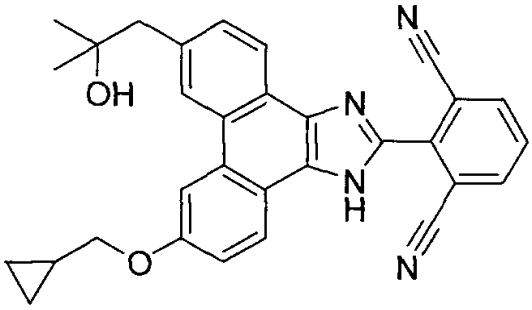
Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 36, sustituyendo el 6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol de la Etapa 6 anterior por 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol. Las impurezas presentes en el producto se separaron por dihidroxilación de Sharpless.

Etapa 8: 2-[9-(ciclopropilmetoxi)-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 6, Ejemplo 40, sustituyendo el 2-[6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo de la Etapa 7 anterior por 2-(9-bromo-6-cloro-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, acetona-d_6): 13,04 (1 H, s ancho), 8,88 (1 H, d, J = 5,7 Hz), 8,49 (2 H, m), 8,33 (3 H, m), 7,99 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1 H, s ancho), 4,17 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 1,63 (6 H, s), 1,48-1,36 (1 H, m), 0,68 (1 H, m), 0,49-0,45 (1 H, m).

Ejemplo 168

2-[9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo



Este compuesto se preparó por dos rutas, como se describe a continuación:

Ruta A:

Etapa 1: 6-bromofenantren-3-ol

A un matraz que contiene BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2, 17 ml) a 0 ºC se le añadió una solución de 3-bromo-6-metoxifenantreno (1 g, 3,5 mmol) de la Etapa 2, Ejemplo 160 en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, momento en el que se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir 6-bromofenantren-3-ol en bruto.

Etapa 2: 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno

Una mezcla de 6-bromofenantren-3-ol (0,823 g, 3,02 mmol) de la Etapa 1 anterior, (bromometil)ciclopropano (0,5 ml, 5,4 mmol), carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol) y yoduro potásico (5 mg) en acetona (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. A continuación se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (100 % de hexanos) para dar 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno (0,859 g, 87 %).

Etapa 3: 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]acetona

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 135, sustituyendo el 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno de la Etapa 2 anterior por 2-(6-bromo-9-cloro-1-([2-{trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo.

Etapa 4: 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 3 del Ejemplo 135, sustituyendo la 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]acetona de la Etapa 3 anterior por 2-(9-cloro-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 5: terc-butil(2-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano

A una solución de 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol en bruto de la Etapa 4 anterior en THF (10 ml), se le añadió hidruro sódico (60 % de dispersión en aceite, 0,27 g, 6,79 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 minutos, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,512 g, 3,39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después del tratamiento habitual de la reacción, se obtuvo *terc*-butil(2-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano (0,5 g), que se usó como material en bruto para la siguiente etapa.

Etapa 6: 3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona

A una solución de *terc*-butil(2-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano (0,5 g, 1,15 mmol) de la Etapa 5 anterior, en ácido acético (10 ml), se le añadió CrO_3 (0,346 g, 3,46 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se filtró, se lavó con agua y se bombeó a presión reducida para dar 3-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona.

Etapa 7: 6-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol

A una solución de 3-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil)oxi}-2-metilpropil)-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona (1,15 mmol) de la Etapa 6 anterior en ácido acético (10 ml), se le añadió acetato de amonio (1,78 g, 23 mmol) y dibromobenzaldehído (0,42 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 70 ºC durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se agitó durante 5 minutos. El sólido resultante se lavó con agua y éter dietílico. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (acetato de etilo al 30 % en hexanos) para dar 6-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol (0,223 g) en forma de sólido amarillo.

Etapa 8: 1-[9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-6-il]-2-metilpropan-2-ol

Se añadió TBAF (1 M en THF, 10 ml) a un matraz que contiene 6-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol (0,223 g, 0,31 mmol) de la Etapa 7 anterior a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 36 h, momento en el que se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó directamente en la reacción siguiente (Etapa 9 a continuación)

Etapa 9: 2-[9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 36, sustituyendo el 1-[9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-6-il]-2-metilpropan-2-ol en bruto de la Etapa 8 anterior por 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, acetona-d_6): 12,96 (1 H, s ancho), 8,70 (1 H, m), 8,59 (1 H, m), 8,32 (3 H, d, J = 8,0 Hz), 8,28 (1 H, m), 7,95 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 4,09 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 3,46 (1 H, s ancho), 3,05 (2 H, s), 1,38-1,34 (1 H, m), 1,25 (6 H, s), 0,67-0,63 (2 H, m), 0,45-0,41 (2 H, m).

Ruta B:

Etapa 1: 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona

Esta quinona se preparó como se describe en la Etapa 5, Ejemplo 160, o siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3, Ejemplo 36, sustituyendo el 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno de la Etapa 2 de la Ruta A anterior por 3-bromo-6-clorofenantreno.

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

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 6 del Ejemplo 160.

Etapa 3: 2-[6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 7 del Ejemplo 160.

Etapa 4: 2-(6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo

Este imidazol protegido por SEM se preparó como se describe en la Etapa 2, Ejemplo 87, sustituyendo el 2-[6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo de la Etapa 3 anterior por 6,9-dibromo-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol.

Etapa 5: 2-(9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 2, Ejemplo 135, sustituyendo el 2-(6-bromo-9-(ciclopropilmetoxi)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo de la Etapa 4 anterior por 2-(6-bromo-9-cloro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo.

Etapa 6: 2-(9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo

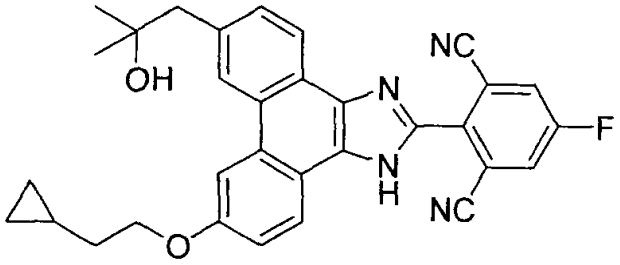
Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 3, Ejemplo 135, sustituyendo el 2-(9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo de la Etapa 5 anterior por 2-(9-cloro-6-(2-oxopropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo.

Etapa 7: 2-[9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

El 2-(9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il)isoftalonitrilo (1,37 mmol) en bruto de la Etapa 6 anterior se disolvió en TBAF (1 M en THF, 10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (70 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-[9-(ciclopropilmetoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo (240 mg).

Ejemplo 172

2-[9-(2-ciclopropiletoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]-5-fluoroisoftalonitrilo



Etapa 1: 3-bromo-6-(2-ciclopropiletoxi)fenantreno

A una mezcla de 6-bromofenantren-3-ol (3 g, 11 mmol) de la Etapa 1 de la Ruta A del Ejemplo 168, 2-ciclopropiletanol (2,85 g, 33 mmol) y trifenilfosfina (5,78 g, 22 mmol) en THF (50 ml) se le añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (5,08 g, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y a continuación se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (100 % de hexanos) para dar 3-bromo-6-(2-ciclopropiletoxi)fenantreno.

Etapa 2: 1-[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol

Este fenantreno se podría preparar mediante el proceso en dos etapas descrito en las Etapas 3 y 4 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 3-bromo-6-(2-ciclopropiletoxi) fenantreno de la Etapa 1 anterior por 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno, o siguiendo el procedimiento indicado a continuación:

A una solución de 3-bromo-6-(2-ciclopropiletoxi) fenantreno (11 mmol) de la Etapa 1 anterior en THF (75 ml) a -78 ºC se le añadió, sucesivamente, metil-litio (1,6 M en éter dietílico, 1 ml) y butil-litio (2,5 M en hexanos, 5,3 ml). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 minutos, momento en el que se añadió óxido de isobutileno (2,9 ml, 33 mmol), seguido de $BF_3 \cdot OEt_2$ (4,2 ml, 33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h, y a continuación se inactivó con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (acetato de etilo al 10 % en hexanos) para dar 1-[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol (1,33 g) en forma de aceite amarillo.

Etapa 3: terc-butil(2-[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 5 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 1-[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol de la Etapa 2 anterior por 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol.

Etapa 4: 3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(2-ciclopropiletoxi)fenantreno-9,10-diona

Esta quinona se preparó como se describe en la Etapa 6 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el *terc*-butil(2-[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano de la Etapa 3 anterior por *terc*-butil(2-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano.

Etapa 5: 6-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(2-ciclopropiletoxi)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 7 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo la 3-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(2-ciclopropiletoxi)fenantreno-9,10-diona de la Etapa 4 anterior por 3-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona y el 2,6-dibromo-4-fluorobenzaldehído por dibromobenzaldehído.

Etapa 6: 1-[9-(2-ciclopropiletoxi)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-6-il]-2-metilpropan-2-ol

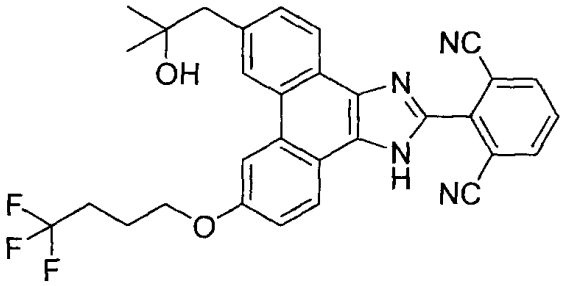
Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 8 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 6-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(2-ciclopropiletoxi)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol de la Etapa 5 anterior por 6-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol.

Etapa 7: 2-[9-(2-ciclopropiletoxi)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]-5-fluoroisoftalonitrilo

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 36, sustituyendo el 1-[9-(2-ciclopropiletoxi)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-6-il]-2-metilpropan-2-ol de la Etapa 6 anterior por 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, acetona-d_6): 12,95 (1 H, s ancho), 8,70 (1 H, m), 8,58 (1 H, m), 8,28 (4 H, m), 7,67 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 4,31 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,43 (1 H, s ancho), 3,05 (2 H, s), 1,78 (2 H, q, J = 6,7 Hz), 1,26 (6 H, s), 0,98 (1 H, m), 0,54-0,48 (2 H, m), 0,20-0,18 (2 H, m).

Ejemplo 180

2-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo



Etapa 1: 3-bromo-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenantreno

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 2 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 4,4,4-trifluoro-1-yodobutano por (bromometil)ciclopropano.

Etapa 2: 2-metil-1-[6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3-fenantril]propan-2-ol

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 2, Ejemplo 172, sustituyendo el 3-bromo-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenantreno de la Etapa 1 anterior por 3-bromo-6-(2-ciclopropiletoxi)fenantreno.

Etapa 3: terc-butil(1,1-dimetil-2-[6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3-fenantril]etoxi)dimetilsilano

Este fenantreno se preparó como se describe en la Etapa 5 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 2-metil-1-[6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3-fenantril]propan-2-ol de la Etapa 2 anterior por 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-2-metilpropan-2-ol.

Etapa 4: 3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenantreno-9,10-diona

Esta quinona se preparó como se describe en la Etapa 6 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el *terc*-butil(1,1-dimetil-2-[6-(4,4,4-trifluorobutoxi]-3-fenantril]etoxi)dimetilsilano de la Etapa 3 anterior por *terc*-butil(2-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fenantril]-1,1-dimetiletoxi)dimetilsilano.

Etapa 5: 6-(2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-metilpropil)-2-(2,6-dibromofenil)-9-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 7 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 3-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenantreno-9,10-diona de la Etapa 4 anterior por 3-(2-{[*terc*-

butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-6-(ciclopropilmetoxi)fenantreno-9,10-diona.

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

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 8 de la Ruta A del Ejemplo 168, sustituyendo el 6-(2-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-metilpropil)-2-(2,6-dibromofenil)-9-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol de la Etapa 5 anterior por 6-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpropil)-9-(ciclopropilmetoxi)-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol.

Etapa 7: 2-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-2-il]isoftalonitrilo

Este imidazol se preparó como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 36, sustituyendo el 1-[2-(2,6-dibromofenil)-9-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol-6-il]-2-metilpropan-2-ol de la Etapa 6 anterior por 9-bromo-6-cloro-2-(2,6-dibromofenil)-1H-fenantro[9,10-d]imidazol. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, acetona-d_6): 12,95 (1 H, s ancho), 8,72 (2 H, m), 8,33 (4 H, m), 7,96 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 4,36 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,45 (1 H, s ancho), 3,05 (2H, s), 2,57-2,51 (2 H, m), 2,20-2,12 (2 H, m), 1,25 (6 H, s).

Ensayos para determinar la actividad biológica

Inhibición de la actividad prostaglandina E sintasa

Los compuestos se sometieron a ensayo como inhibidores de la actividad prostaglandina E sintasa en ensayos en vivo y en células enteras con sintasas de la prostaglandina E microsomal. Estos ensayos miden la síntesis de prostaglandina E2 (PGE_2) usando inmunoensayo enzimático (EIA) o espectrometría de masas. Las células usadas para la preparación microsomal son células CHO-K1 transfectadas transitoriamente con plásmidos que codifican los ADNc de la mPGES-1 humana. Las células usadas para los experimentos basados en células son A549 humanas (que expresan mPGES-1 humana). Se usan cobayas para probar la actividad de compuestos seleccionados en vivo. En todos estos ensayos, el 100 % de actividad se define como la producción de PGE_2 en muestras tratadas con vehículo. La CI_{50} y la DE_{50} representan la concentración o la dosis de inhibidor requerida para inhibir la síntesis de PGE_2 en un 50 % en comparación con el control no inhibido.

Ensayo de la prostaglandina E sintasa microsomal

Se preparan fracciones microsomales de la prostaglandina E sintasa a partir de células CHO-K1 transfectadas transitoriamente con el plásmido que codifica el ADNc de mPGES-1 humana. A continuación se prepararon los microsomas y el ensayo PGES comienza con la incubación de 5 µg/ml de PGES-1 microsomal con compuesto o DMSO (1 % final) durante 20-30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones enzimáticas se llevan a cabo en KPi 200 mM a pH 7,0, EDTA 2 mM y la forma reducida de la GSH 2,5 mM. Se inicia entonces la reacción enzimática con la adición de 1 µM de sustrato final de PGH_2 preparada en isopropanol (3,5 % final en el pocillo de ensayo) y se incuba a temperatura ambiente durante 30 segundos. La reacción se detiene con la adición de $SnCl_2$ en HCl 1 N (1 mg/ml final). La medición de la producción de PGE_2 en las alícuotas de reacción enzimática se lleva a cabo mediante EIA usando un kit convencional disponible en el mercado (Cat #: 901-001 de Assay Designs).

Los datos de este ensayo para los compuestos representativos se muestran en la tabla siguiente. La potencia se expresa como CI_{50} y el valor indicado es un promedio de al menos n = 3.

Ej.	h-CHO (nM)
135	2
152	3,6
163	3,2
168	3,6
172	1,4
174	7,1
175	4,7
176	3
177	2,7
180	1,4
182	0,9

Ensayo de la prostaglandina E sintasa con células A549 humanas enteras

Fundamento

Las células enteras proporcionan un entorno celular intacto para el estudio de la permeabilidad celular y la especificidad bioquímica de compuestos anti-inflamatorios tales como los inhibidores de la prostaglandina E sintasa. Para estudiar las actividades inhibidoras de estos compuestos, se estimularon células A549 humanas con 10 ng/ml de IL-1β humana recombinante durante 24 horas. La producción de PGE_2 y PGF2α se mide por EIA al final de la incubación como lecturas para la selectividad y la eficacia frente a la producción de PGE_2 dependiente de mPGES-1.

Métodos

Las células A549 humanas expresan específicamente la prostaglandina E sintasa-1 microsomal humana e inducen su expresión después de tratamiento con IL-1β durante 24 horas. Se sembraron 2,5 x 10^4 células en 100 µl/pocillo (placa de 96 pocillos) y se incubaron durante toda la noche en condiciones convencionales. A continuación se añaden 100 µl de medio de cultivo celular que contiene 10 ng/ml de IL-1β a las células, seguido de la adición del 2 % de FBS que contiene RPMI o el 50 % de FBS que contiene RPMI. A continuación se añaden 2 µl de fármaco o vehículo (DMSO) y las muestras se mezclan inmediatamente. Las células se incubaron durante 24 horas y después de su incubación se recogieron 175 µl de medio y se sometieron a ensayo para el contenido de PGE_2 y PGF2α por EIA.

Ensayo de la prostaglandina E sintasa en sangre humana completa

Fundamento

La sangre completa proporciona un medio rico en proteínas y en células para el estudio de la eficacia bioquímica de compuestos anti-inflamatorios tales como los inhibidores de la prostaglandina E sintasa. Para estudiar las actividades inhibidoras de estos compuestos, la sangre humana se estimula con lipopolisacárido (LPS) durante 24 horas para inducir la expresión de mPGES-1. La producción de prostaglandina E2 (PGE_2) y tromboxano B2 (TxB_2) se mide por EIA al final de la incubación como lecturas para la selectividad y la eficacia frente a la producción de PGE_2 dependiente de mPGES-1.

Métodos

Se realizaron ensayos con sangre humana completa para la actividad mPGES-1 presentada (Brideau, et al., Inflamm. Res., Vol. 45, p. 68, 1996) como se describe a continuación.

Se recoge sangre venosa recién aislada de voluntarios humanos en tubos heparinizados. Estos sujetos no presentas trastornos inflamatorios aparentes y no han tomado ningún AINE durante al menos los 7 días previos a la extracción de sangre. Se pre-incubaron 250 µl de sangre con 1 µl de vehículo (DMSO) o 1 µl de compuesto de ensayo. A continuación se añade LPS bacteriano a 100 µg/ml (*E. coli*, serotipo 0111:B4 diluido en el 0,1 % en p/v de seroalbúmina bovina en solución salina tamponada con fosfato), y las muestras se incuban durante 24 horas a 37 ºC. Como blanco se usa sangre de control sin estimular a tiempo cero (sin LPS). Al final de la incubación de 24 horas, la sangre se centrifuga a 3000 rpm durante 10 min a 4 ºC. El plasma se somete a ensayo para PGE_2 y TxB_2 usando un kit de EIA como se ha indicado anteriormente.

Determinación de la actividad anti-inflamatoria en vivo

Fundamento

El animal entero proporciona un sistema fisiológico integrado para confirmar la actividad antiinflamatoria de los compuestos de ensayo caracterizados *in vitro*. Para determinar la actividad en vivo de los inhibidores de la prostaglandina E sintasa, a los animales se les administró una dosis con compuestos antes o después del estímulo inflamatorio con LPS. El LPS se inyecta en la pata trasera de cobayas y se registran mediciones de hiperalgesia 4,5 y/o 6 horas después de la inyección.

Formulación de los compuestos de ensayo para la dosificación oral

El compuesto de ensayo se molió y se hizo amorfo usando un sistema de molienda con bolas. El compuesto se puso en un frasco de ágata que contiene bolas de ágata y se centrifugó a alta velocidad durante 10 minutos en un aparato tal como el sistema Planetary Micro Mill Pulverisette 7. A continuación el frasco se abrió y se añadió una solución de methocel al 0,5 % al sólido molido. Esta mezcla se centrifugó de nuevo a alta velocidad durante 10 minutos. La suspensión resultante se transfirió a un vial de centelleo, se diluyó con la cantidad apropiada de solución de methocel al 0,5 %, se sonicó durante 2 minutos y se agitó hasta que la suspensión era homogénea. Como alternativa, el compuesto de ensayo se puede formular usando material amorfo obtenido por cualquier técnica química o mecánica adecuada. Este sólido amorfo a continuación se mezcla y se agita durante un cierto periodo de

tiempo, tal como 12 horas, con un vehículo adecuado, tal como Methocel al 0,5 % con el 0,02 al 0,2 % de dodecilsulfato sódico, antes de la dosificación.

Métodos

Se usaron cobayas Hartley macho con un peso de 200-250 gramos. El LPS (30 mg/kg) se inyecta sub-plantarmente en la pata trasera izquierda de la cobaya para producir hiperalgesia en la pata inyectada. Se toman la temperatura rectal y la latencia de retirada de la pata, una medida de la hipersensibilidad al dolor (hiperalgesia), antes de la inyección de LPS y se usan como referencia. La latencia de retirada de la pata se determina usando el instrumento de hiperalgesia térmica (Ugo Basile Corp.). Durante esta determinación, los animales se colocan en una caja de soporte de plexiglás de 8"x8" encima de una base de vidrio. Se dirige una luz infrarroja leve (223 mW/cm^2) hacia la parte inferior de la pata trasera. Se registra el tiempo que necesario para que el animal retire su pata (indicación de que siente el dolor causado por el calor). La luz infrarroja se apaga inmediatamente cuando el animal retira su pata de la zona. La luz también se apagará automáticamente cuando el tiempo llegue a 20 segundos.

Paradigma antes de la dosis:

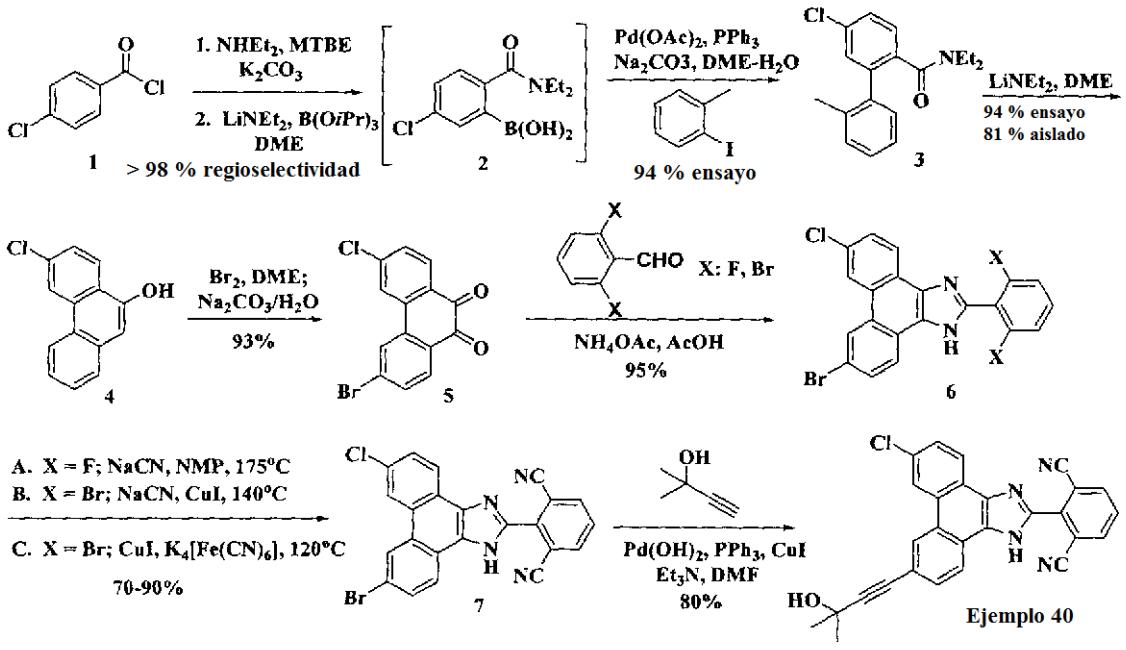
Los compuestos de ensayo se dosifican por ruta oral a 5 ml/kg usando una aguja de alimentación de calibre 18. Se inyecta LPS (serotipo 0111:B4, 10 µg) o solución salina al 0,9 % en la región plantar de la pata trasera izquierda con un volumen de 100 µl usando una aguja del calibre 26 1 hora después de la administración del compuesto. Se toman la temperatura rectal y la latencia de retirada por calor de la pata 4,5 horas después de la administración del LPS. Los animales son sacrificados después de las mediciones utilizando CO_2 y se recogen muestras de la médula espinal lumbar, de la pata trasera y de sangre.

Paradigma de reversión:

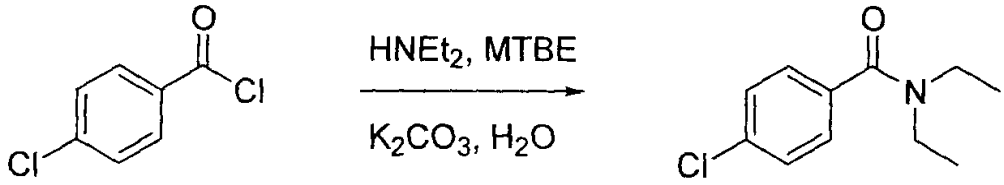
La retirada por calor de la pata de cada animal se determina antes de y 3 horas después de la inyección sub-plantar de LPS. Los animales que han recibido LPS y no muestran una disminución de la latencia de retirada a las 3 horas se eliminan del estudio y son sacrificados. Los compuestos de ensayo se dosifican po a 5 ml/kg inmediatamente después de la medición de la retirada por calor de la pata. Se toma la latencia de retirada por calor 1,5 y 3 horas después de la administración del compuesto (4,5 y 6 horas después de la administración de LPS). Después de la lectura final, los animales se sacrificaron usando CO_2 y se recogieron muestras de la médula espinal lumbar y muestras de sangre para la determinación de las prostaglandinas por espectrometría de masas y del nivel de fármaco, respectivamente.

Un método alternativo para la fabricación de Ejemplo 40 es el siguiente:

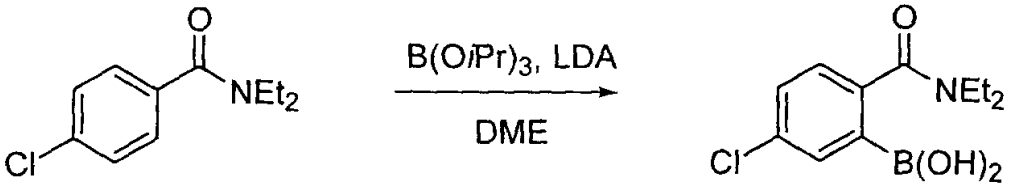
Ejemplo alternativo 40



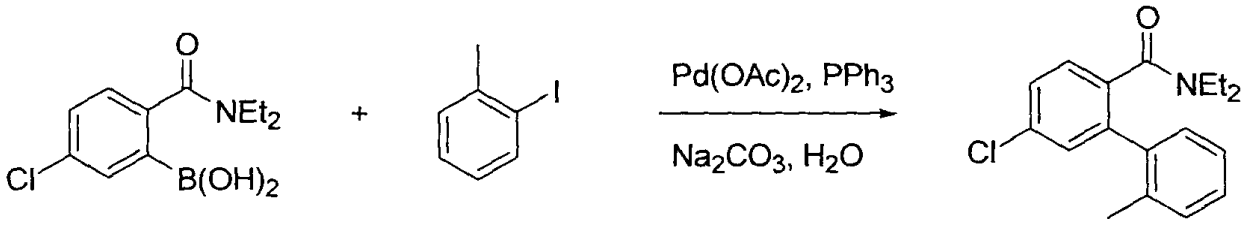
Procedimiento experimental



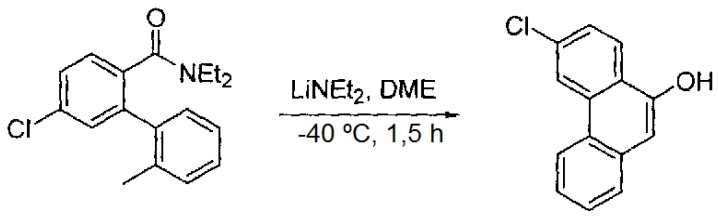
Un matraz de fondo redondo se cargó con carbonato de potasio (65 g, 469,7 mmol), H_2O (400 ml), MTBE (800) y dietil amina (8 ml, 861,1 mmol). A continuación se añadió cloruro de p-clorobenzoilo (100 ml, 782,8 mmol) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 25 ºC. Después de la adición, las fases se separaron y los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (200 ml). A continuación se cambió el disolvente de la solución por DME para dar una solución en bruto de la amida, que se usó directamente en la siguiente etapa.



A la solución en bruto de la amida (10 g, 47,3 mmol) en 7,5 ml/g de DME (75 ml) se le añadió borato de triisopropilo (19,5 ml, 85,1 mmol) y la solución resultante se enfrió a -25 ºC. Se añadió una solución 1,45 M recién preparada de dietilamida de litio (45,6 ml, 66,2 mmol) gota a gota durante 30 minutos.
[Nota: la dietilamida de litio se genera por tratamiento de dietilamina en THF con una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos, manteniendo la temperatura por debajo de 0 ºC durante la adición]. Al final de la adición, la mezcla se dejó reposar durante 15 minutos adicionales, tras los cuales todo el material de partida se había consumido para dar el ácido borónico correspondiente con una regioselectividad >98 %. A continuación, la solución en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

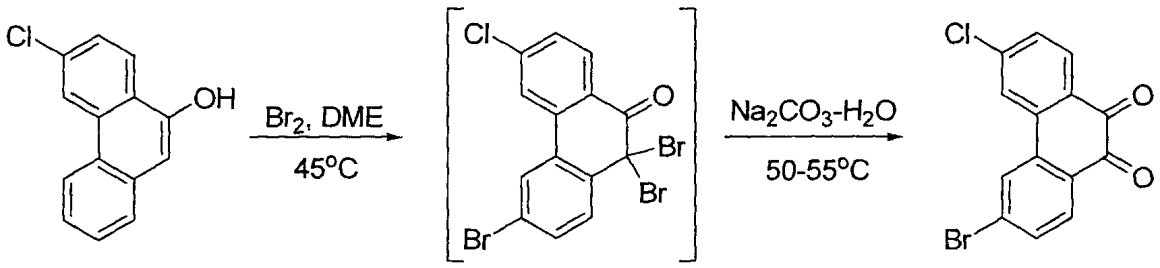


A la solución en bruto de ácido borónico como se obtiene anteriormente se le añadió agua desgasificada (95 ml) a 0 ºC y Na_2CO_3 sólido (13,5 g, 127,7 mmol). A la suspensión resultante se le añadieron sucesivamente PPh_3 (223 mg, 0,85 mmol), 2-yodotolueno (5,4 ml, 42,6 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (95,5 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se desgasificó, se calentó a 70 ºC y se dejó reposar durante 6 horas, tras las que normalmente se observa el consumo completo del 2-yodotolueno. Al final de la reacción, se añadió MTBE (75 ml) y la suspensión resultante se filtró. Se añadió cloruro sódico al filtrado bifásico para facilitar la separación y las capas se cortaron. La fase orgánica se lavó una vez con agua (20 ml) y salmuera (2 x 30 ml). A continuación se concentró la solución en bruto, el disolvente se cambió por DME y se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento típico del ensayo: 90-94 %.

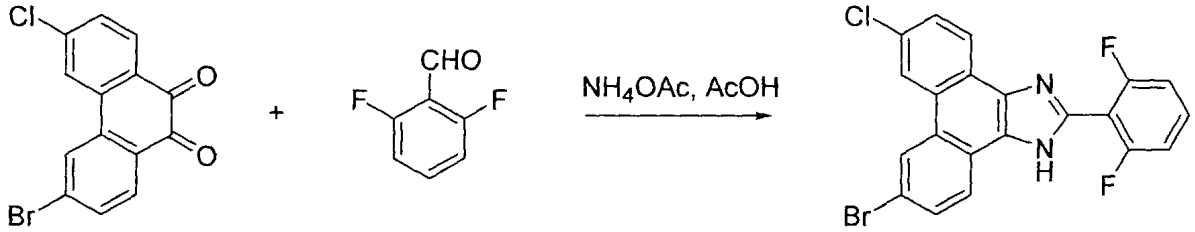


A la solución en bruto de la amida (13,9 g, 46,2 mmol) en 7,5 ml/g de DME (104 ml), mantenida a -45 ºC se le añadió una solución 1,44 M recién preparada de $LiNEt_2$ en THF (41,7 ml, 60 mmol) durante 15 min. La solución marrón resultante se dejó reposar durante 75 minutos, en los que se observó el consumo completo del material de partida por HPLC. Se añadió MTBE (120 ml) seguido por la adición lenta de HCl 6 N (30,8 ml, 184,7 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y las capas se separaron (el pH de la capa acuosa debe ser 2-3). La capa orgánica se lavó una vez con H_2O (55 ml), salmuera (60 ml), se concentró y el disolvente se cambió por

tolueno para su cristalización. Cuando se obtuvieron aproximadamente 4 ml/g de producto en una mezcla 3:1 de tolueno:DME, la suspensión se calentó a reflujo para disolver todo el sólido, se enfrió lentamente a 60 ºC y se trató con 5 ml/g de metil ciclohexano (los cristales normalmente se forman a 75-80 ºC) durante 1 hora, al tiempo que se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión se concentró para dar un volumen de 3,5 ml/g de producto y se volvió a tratar con 2 ml/g de metil ciclohexano durante 0,5 horas. La suspensión se dejó reposar a 0 ºC durante 0,5 horas, se filtró y la pasta húmeda se lavó con una mezcla fría 3:1 de tolueno:metil ciclohexano, seguido de secado bajo corriente constante de N_2. Se obtuvo el producto deseado en forma de sólido marrón claro con un rendimiento del 81 %.

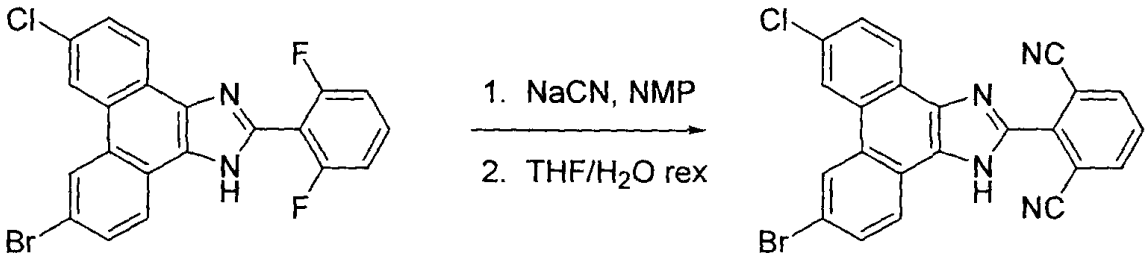


A una solución de cloro-fenantrol (41 g, 179,8 mmol) en DME seco (600 ml, KF = 25 ppm, solución de KF = 1000 ppm) a 15 ºC se le añadió Br_2 (32,3 ml, 629,4 mmol) durante 20 minutos, momento en el que fue evidente una exotermia de 15 ºC durante la adición. A continuación, la suspensión resultante se calentó a 40-45 ºC y se dejó reposar durante 4 horas para dar una solución clara, de color rojo. Se añadió una solución de Na_2SO_3 (4,4 g, 36 mmol) en 30 ml de H_2O, seguido de una solución de Na_2CO_3 (57 g, 539,4 mmol) en 250 ml de H_2O. La suspensión resultante se calentó a 55 ºC y se dejó reposar durante 5 horas, momento en que se obtuvo una hidrólisis completa (podría ser necesario H_2O adicional para volver a disolver el Na_2CO_3 precipitado). A continuación, la mezcla de reacción se concentró a 35-40 ºC (35-40 torr – 4700-5300 Pa) a aproximadamente un tercio de su volumen y la suspensión se filtró, se lavó con H_2O (80-100 ml), seguido de DME:H_2O 1:1 (100 ml) y se secó en una corriente constante de N_2. El sólido obtenido en general era lo suficientemente puro para la siguiente etapa; rendimiento típico: 93 %.



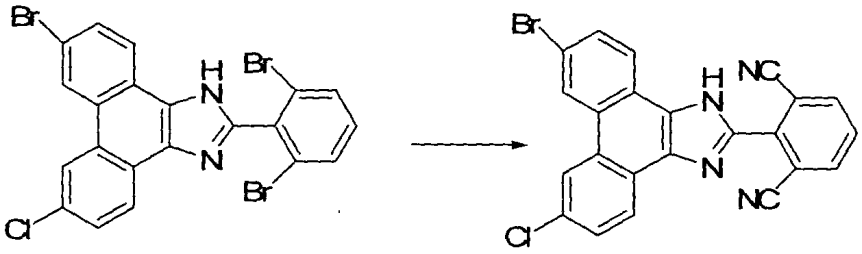
Se cargaron clorobromodicetona (4,54 g, 14,12 mmol), difluorobenzaldehído (1,5 ml, 14,12 mmol), y acetato de amonio (21,77 g, 282,38 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido acético (90 ml) con agitación, y la suspensión se calentó a 120 ºC durante 1 hora. A continuación la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (90 ml) durante 30 min. Al finalizar la adición de agua, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua (45 ml), y se secó durante toda la noche en nitrógeno y al vacío para dar la sal de ácido acético en forma de sólido amarillo.

Con el fin de obtener la base libre, el producto en bruto se disolvió en THF/MTBE 1:1 (90 ml) y se cargó en un matraz de 250 ml junto con NaOH 1 N (45 ml). A continuación la mezcla se calentó a 40 ºC durante una hora. Las fases se cortaron a 40 ºC, y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (45 ml). A continuación, la capa orgánica se concentró, el disolvente se cambió por MTBE, y se llevó a un volumen final de 45 ml. La mezcla de reacción se suspendió a 35 ºC durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con MTBE (23 ml), y se secó en nitrógeno. Se obtuvo la base libre de difluoro imidazol (5,97 g) en forma de sólido de color amarillo claro con un rendimiento aislado del 95 %.



Método A: El difluoroimidazol (6,79 g, 13,39 mmol) y el cianuro sódico (3,28 g, 66,95 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml en atmósfera de nitrógeno. Se añadió N-metil pirrolidona (NMP, 60 ml) con agitación, y la suspensión se calentó a 175 ºC durante 28 horas. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (240 ml) durante 2 horas, y la suspensión se dejó en agitación durante 48 horas. Se añadió cloruro sódico (36 g) a la suspensión y se agitó durante 2 horas más. A continuación, la suspensión se enfrió a 0 ºC, se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua (30 ml). A continuación la pasta húmeda se secó en nitrógeno para dar el producto deseado en forma de solvato de NMP.
El sólido se suspendió en THF (42 ml, 7,5 ml/g) a 65 ºC durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido por adición de agua (14 ml, 2,5 ml/g) durante 1 hora. A continuación, la suspensión se concentró al vacío, eliminando 14 ml de disolvente y la suspensión resultante se filtró. La pasta húmeda se lavó con THF/H_2O 1:1 (14 ml), y se secó en nitrógeno. Se obtuvo el producto deseado (3,83 g) como solvato de THF con un rendimiento aislado del 54 %.

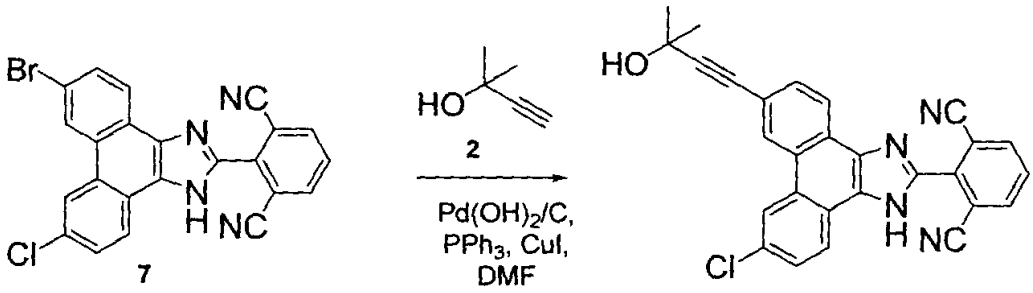
Método B:



1,0 g de base libre de tribromoimidazol (1,8 mmol), 260 mg de NaCN (5,3 mmol), 135 mg de CuI (0,71 mmol) y 7 ml de DMF se combinaron y se desgasificaron, y a continuación se calentó a 120 ºC durante 45 h. Se añadieron 7 ml de agua:NH_4OH 6:1, y el producto en bruto se aisló por filtración. Después del secado, el material se recristalizó en THF:MTBE 1:1 (16 ml) para dar 870 mg del producto diciano como solvato de THF (97 %).

Método C: Se trató sal de AcOH de tribromoimidazol (1,30 g, 87 % en peso como base libre, 2 mmol) con $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (845 mg, 2 mmol, finamente pulverizado), CuI (76,2 mg, 0,4 mmol) y 1,2-fenilendiamina (43,3 mg, 0,4 mmol) en DMF (5,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 ºC durante 36 h, se diluyó con DMF (5,7 ml), y se filtró en caliente. El sólido se lavó a fondo con acetona y los lavados se combinaron con el filtrado. La solución orgánica se concentró para eliminar la acetona, y se añadió H_2O (2,8 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con H_2O, para dar un sólido marrón (1,06 g). El sólido en bruto se agitó en THF (4 ml) a 60 ºC durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano, y se secó para dar el dicianuro del solvato de THF en forma de polvo blanco (864 mg, 89,5 % en peso).

Para los Métodos B y C anteriores, el compuesto de tribromoimidazol se prepara siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para fabricar el compuesto de difluoroimidazol, pero sustituyendo el dibromobenzaldehído por difluorobenzaldehído.



Ejemplo 40

Un vial de 7 ml, equipado con un agitador magnético y un tapón de rosca con septo se cargó con 6,2 mg de $Pd(OH)_2$ al 20 % en peso sobre carbono que contiene el 16 % en peso de agua aproximadamente (1,0 mg de $Pd(OH)_2$ aproximadamente corregido para el soporte sólido y agua), 69 mg de compuesto 7, 8 mg de trifenilfosfina, y 6 mg de yoduro de cobre (I). El vial se puso en una campana llena de nitrógeno, en la que se añadieron el resto de los materiales de reacción purgados con nitrógeno. Se cargó N,N-dimetilformamida (0,68 ml) seguido por butin-2-metil-3-butin-2-ol (0,022 ml) y trietilamina (0,031 ml). El vial se selló, se sacó de la campana, se puso en un bloque de calentamiento equipado con una cubierta anexa purgada con nitrógeno, y se calentó a una temperatura externa de 52 ºC. La reacción se agitó con calentamiento durante 17 h aproximadamente. El análisis por HPLC de la reacción en este momento mostraba una conversión de LCAP del 95 % aproximadamente para el Ejemplo 40 usando una

referencia externa con una conversión de LCAP > 99 de bromuro 7 a 210 nm.

Los siguientes ejemplos describen métodos para preparar el Ejemplo 40 como material amorfo.

Ejemplo A

2 gramos del sólido del Ejemplo 40 y 10 ml de disolvente dimetil sulfóxido (DMSO) se cargaron en un matraz de vidrio a temperatura ambiente. Se disolvieron todos los sólidos. La solución se mezcló rápidamente con 20 a 30 ml de agua (como anti-disolvente) usando un dispositivo de inyección directa, similar al descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5.314.506, concedida el 24 de mayo de 1994, Para precipitar el Ejemplo 40 como material amorfo. La relación de DMSO a agua durante el impacto oscila entre 1/2 y 1/3. La suspensión resultante se enruta a un cristalizador con camisa que contenía 30-20 ml de agua en agitación. La relación final de DMSO/agua se mantiene a 1/5. La temperatura del lote se mantuvo de -5 ºC a 5 ºC para mantener la estabilidad del sólido amorfo del Ejemplo 40 en suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con agua a 0 ºC-5 ºC. La pasta húmeda se secó al vacío. La cristalinidad de la pasta se examina por análisis de difracción de rayos X y microscopio óptico. El disolvente residual en la pasta se analizó por GC.

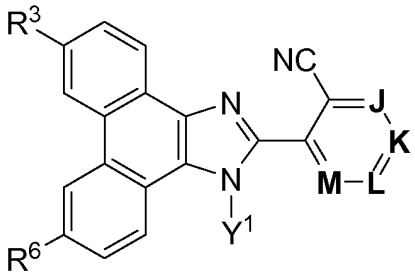
El sólido amorfo de la imagen de microscópica óptica es principalmente no birrefringente con algunos cristales birrefringentes. El análisis por GC del sólido amorfo muestra <0,5 % en peso de DMSO residual en el sólido.

Ejemplo B

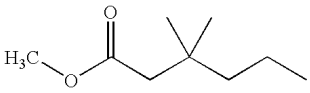
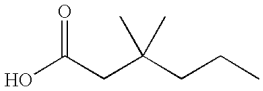
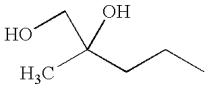
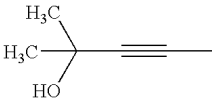
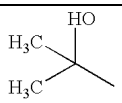
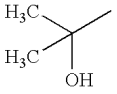
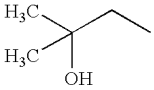
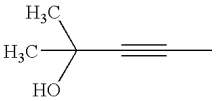
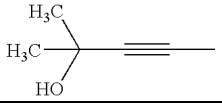
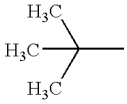
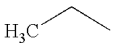
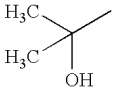
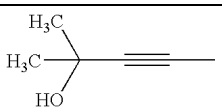
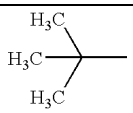
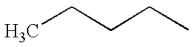
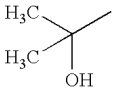
En un cristalizador con camisa de 125 ml equipado con un homogeneizador de rotor/estator IKA-Work s (modelo T25 con el elemento de dispersión fina) como agitador se cargan 50 ml de agua DI. Se enciende el homogeneizador a una velocidad periférica de 9,1 m/s y se ajusta la temperatura de la camisa hasta que la temperatura del agua en el recipiente es de 0 ºC a 2 ºC. Se disuelve 1 gramo del Ejemplo 40 en 5 ml de THF en un matraz de vidrio aparte de 50 ml, y a continuación esta solución se añade al cristalizador anterior de 125 ml durante 5 minutos. Tras la carga, se ajusta la temperatura de la camisa del cristalizador anterior para conseguir una temperatura del lote de 0-2 ºC. El lote se filtra y se lava con agua fría. La muestra seca se analiza mediante XRD que confirma que el material era amorfo.

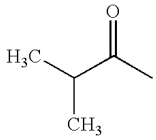
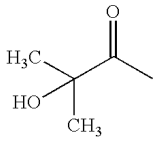
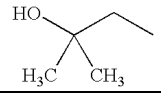
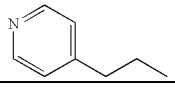
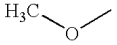
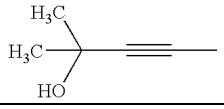
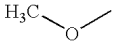
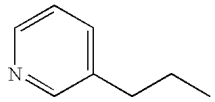
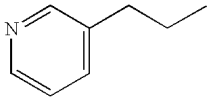
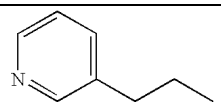
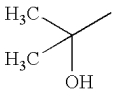
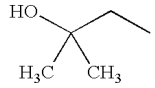
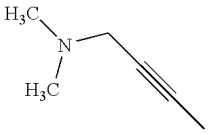
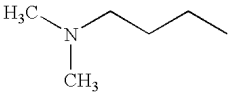
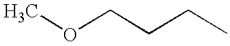
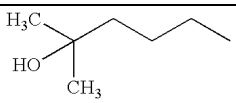
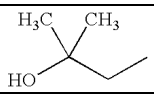
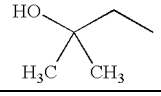
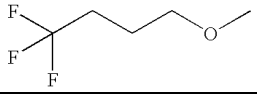
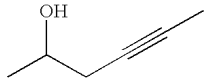
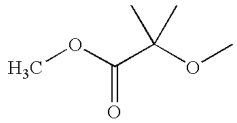
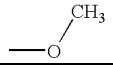
REIVINDICACIONES

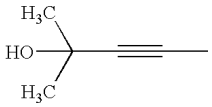
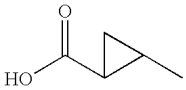
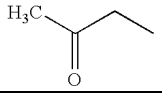
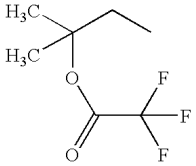
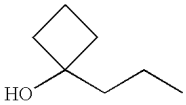
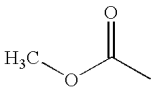
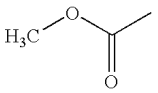
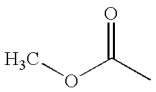
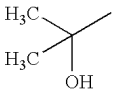
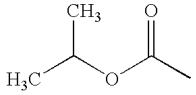
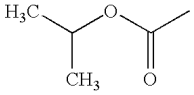
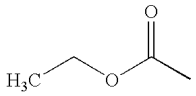
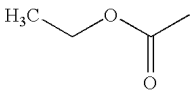
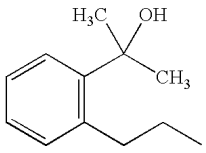
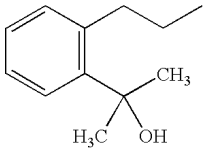
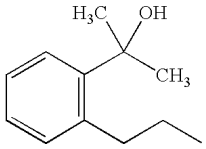
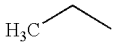
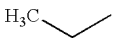
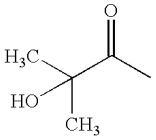
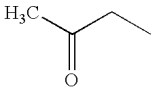
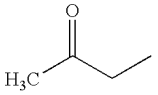
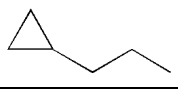
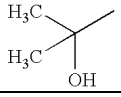
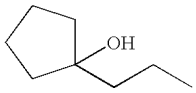
1. Un compuesto que se selecciona entre las siguientes tablas:

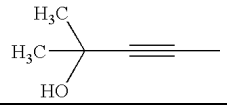
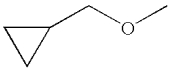
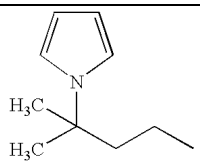
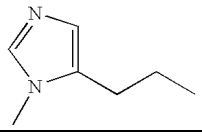
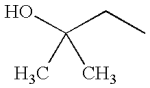
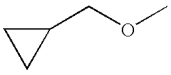
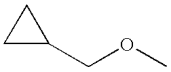
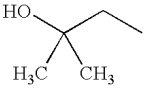
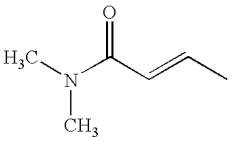
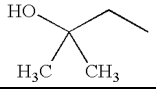
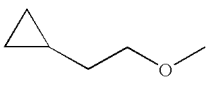
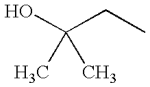
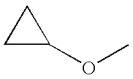
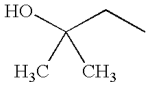
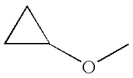
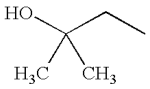
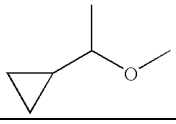
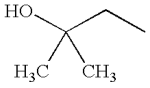
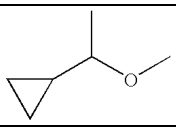
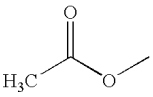
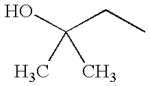
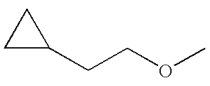
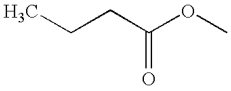
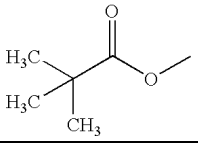
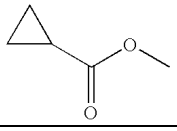


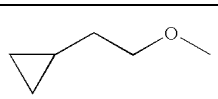
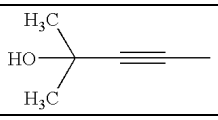
5

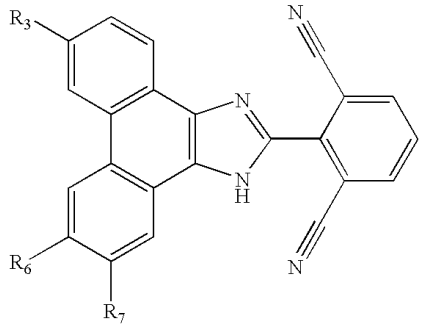
Ej.	R^3/R^6	R^6/R^3	J	K	L	M	Y^1
124		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
125		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
130		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
131		Cl	CH	CF	CH	CCN	H
134			CH	CH	CH	CCN	H
135		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
136	Br	Cl	CH	COH	CH	CCN	H
137		Cl	CH	COH	CH	CCN	H
142		Cl	CH	CCl	CH	CCN	H
145	Br		CH	CH	CH	CCN	H
146			CH	CH	CH	CCN	H
147			CH	CH	CH	CCN	H
148			CH	CH	CH	CCN	H

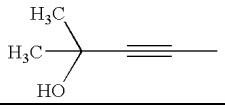
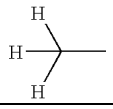
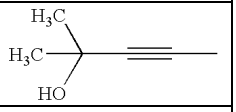
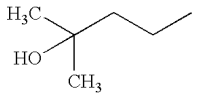
150		Cl	CH	CF	CH	CCN	H
151		Cl	CH	CF	CH	CCN	H
152		Cl	CH	CF	CH	CCN	H
155		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
156	Br		CH	CH	CH	CCN	H
157			CH	CH	CH	CCN	H
159			CH	CH	CH	CCN	H
161			CH	CH	CH	CCN	H
163			CH	CH	CH	CCN	H
165		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
166		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
167		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
171		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
173	Br		CH	CH	CH	CCN	H
178	OH	Cl	CH	CH	CH	CCN	H
180			CH	CH	CH	CCN	H
181	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
184	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
187	Br	Cl	CH		CH	CCN	H

190		Cl	CH	N	CH	CCN	H
126		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
127		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
128		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
129		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
132			CH	CH	CH	CCN	H
133			CH	CH	CH	CCN	H
138			CH	CH	CH	CCN	H
139			CH	CH	CH	CCN	H
140			CH	CH	CH	CCN	H
141		Br	CH	CH	CH	CCN	H
143			CH	CH	CH	CCN	H
144		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
149			CH	CH	CH	CCN	H
153			CH	CH	CH	CCN	H
154		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

160			CH	CH	CH	CCN	H
162		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
164		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
168			CH	CH	CH	CCN	H
169			CH	CF	CH	CCN	H
170		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
172			CH	CF	CH	CCN	H
174			CH	CH	CH	CCN	H
175			CH	CF	CH	CCN	H
176			CH	CH	CH	CCN	H
177			CH	CF	CH	CCN	H
179	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
182			CH	CH	CH	CCN	H
183		Cl	CH	CH	CH	CCN	H
185	Cl		CH	CH	CH	CCN	H
186		Cl	CH	CH	CH	CCN	H

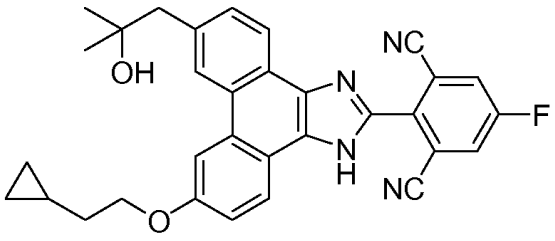
188			CH	CF	CH	CCN	H
189	Cl	Br	CH	N	CH	CCN	H



Ej.	R3	R6	R7
191		Cl	
192	Cl	H	Br
193	Cl	H	
194	Cl	H	

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

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

5. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la terapia es el tratamiento de:

dolor agudo o crónico, artrosis, artritis reumatoide, bursitis, espondilitis anquilosante o dismenorrea primaria.

6. El uso de un compuesto de las reivindicacióones 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para tratar dolor agudo o crónico, artrosis, artritis reumatoide, bursitis, espondilitis anquilosante o dismenorrea primaria.