

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 396**

51 Int. Cl.:

| | |
|---------------------|-----------|
| C07D 413/14 | (2006.01) |
| C07D 413/02 | (2006.01) |
| C07D 417/12 | (2006.01) |
| C07D 261/04 | (2006.01) |
| A61K 31/42 | (2006.01) |
| A61K 31/422 | (2006.01) |
| A61K 31/4468 | (2006.01) |
| A61K 31/433 | (2006.01) |
| A61P 25/00 | (2006.01) |
| A61P 29/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2014 PCT/EP2014/060033**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184327**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2014 E 14728849 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2997027**

54 Título: **Nuevos (ciano-dimetil-metil)-isoxazoles y [1,3,4]-tiadiazoles**

30 Prioridad:

17.05.2013 EP 13168165

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

24.07.2017

73 Titular/es:

**CENTREXION THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
200 State Street, 6th Floor
Boston, MA 02109, US**

72 Inventor/es:

**RIETHER, DORIS;
BINDER, FLORIAN;
DOODS, HENRI;
MUELLER, STEPHAN, GEORG;
NICHOLSON, JANET, RACHEL y
SAUER, ACHIM**

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 626 396 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos (ciano-dimetil-metil)-isoxazoles y [1,3,4]-tiadiazoles

Campo Técnico

5 Esta invención se refiere a nuevos (Ciano-dimetil-metil)-isoxazoles y [1,3,4]-tiadiazoles y su uso como agonistas de receptores cannabinoides 2 (agonistas del receptor CB2), composiciones farmacéuticas que contienen a los mismos, y métodos para utilizar los mismos como agentes para el tratamiento de trastornos o afecciones mediadas por el receptor CB2.

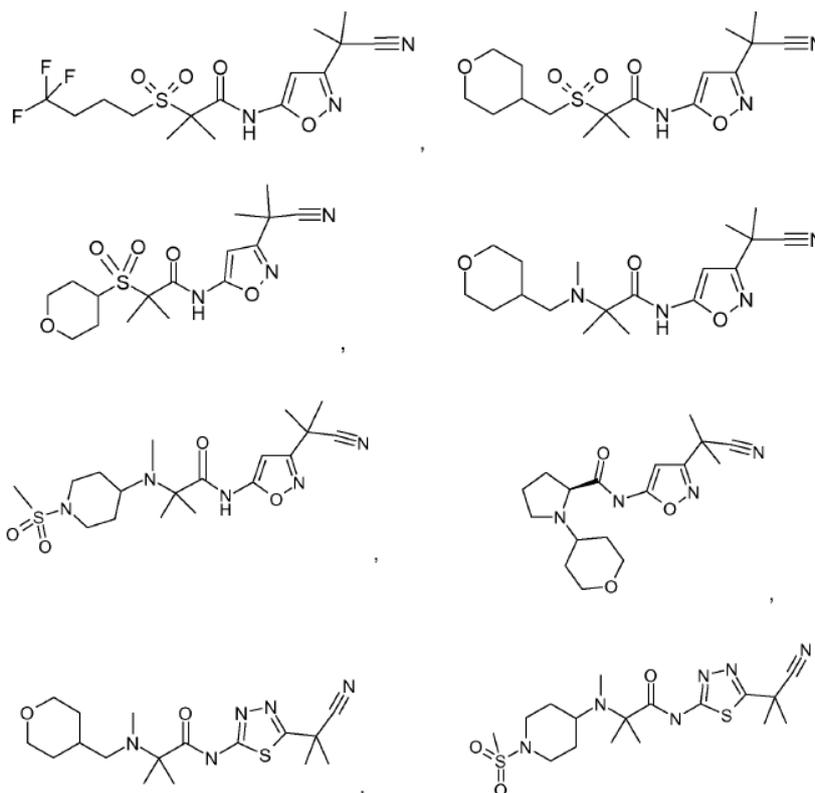
Antecedentes de la invención

10 Los documentos de Patente WO2008014199 y WO2008039645 tratan el receptor CB2, y los usos terapéuticos de los compuestos agonistas del receptor CB2 descritos aquí. Recientemente han surgido otras pruebas que apoyan que la expresión de CB2 en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal se han mostrado en múltiples especies (Anand y colaboradores, 2008 Pain 138:667-680). Se ha demostrado que la expresión neuronal de CB2 se altera bajo condiciones patológicas de dolor lo que sugiere un papel clave para la señalización neuronal de CB2. Se ha sugerido un papel para el CB2 localizado centralmente mediante informes recientes de un efecto de CB2 sobre comportamientos adictivos (Xi y colaboradores, Nat. Neuroscience 2012, 14, 1160-1166; Morales & Bonci y colaboradores, Nature Med. 2012, 18, 504-505; Aracil-Fernandez y colaboradores, Neuropsychopharmacology 2012, 37, 1749-1763) y otras afecciones en las que la impulsividad maladaptativa juega un papel (Navarrete y colaboradores, Br. J. Pharmacol. 2012, 165, 260-273). Varios estudios preclínicos han sugerido también un papel del CB2 hepático en la patogénesis de esteatohepatitis y enfermedades hepáticas fibróticas (Munoz-Luque y colaboradores, JPET 2008, 324, 475-483; Reichenbach y colaboradores, JPET 2012, 340, 629-637, documento de Patente WO2011009883). Se cree que la activación altamente selectiva del receptor CB2 con un agonista puede ofrecer vías para aprovechar los efectos beneficiosos evitando al mismo tiempo los efectos adversos observados con los agonistas de los receptores cannabinoides CB1/CB2 dobles (véase p. ej. Expert Opinion on Investigational Drugs 2005, 14, 695-703). Es deseable por tanto proporcionar agonistas de CB2 con la actividad de CB1 minimizada.

Los documentos de Patente WO2010036630, WO2010147792 y WO2010077836 describen los agonistas del receptor CB2 que están estructuralmente más cercanos a los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos (Ciano-dimetil-metil)-isoxazoles y [1,3,4]tiadiazoles, esto es



30

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor CB2. Los compuestos descritos no solo son activadores potentes del receptor CB2 (ensayo 1) sino que también muestran

1) ninguna o baja activación del receptor CB1 (ensayo 2), y

5 2) ninguno o bajo eflujo de MDCK (ensayo 3)

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos que muestran una combinación de potencia como agonistas del receptor CB2, elevada selectividad frente al receptor CB1, y bajo eflujo de MDCK.

Se ha demostrado que los compuestos estructuralmente más cercanos ejemplificados en los documentos de Patente WO2010036630, WO2010147792 y WO2010077836 no tienen este perfil equilibrado de las propiedades deseables. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto menos propensos a causar efectos secundarios mediados por CB1 *in vivo* y a demostrar el eflujo *in vivo* en comparación con los compuestos más cercanos de la técnica anterior, mientras que se espera que sean eficaces en varios modelos *in vivo*. Por lo tanto, se espera que tengan una mayor tolerabilidad y sean, por tanto, más viables para el uso humano.

Definiciones generales

15 Los términos no definidos específicamente aquí deben tener los significados que les darían los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto.

Estereoquímica/solvatos/hidratos

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado comprenderá tautómeros y todos los isómeros estereo, ópticos y geométricos (p.ej., enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros E/Z etc.) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereoisómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como por ejemplo hidratos incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

25 Sales

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un criterio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y otros problemas o complicaciones, y proporcional a una razonable relación beneficio/riesgo.

30 Como se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto parental se modifica formando las sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amoniaco, L-arginina, betaina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-piperidina, hidróxido de sodio, trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), trometamina, hidróxido de zinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etilendiaminotetracético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-gluconico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, ácido naftaleno-1,4-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico. Además se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares. (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. y colaboradores, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19).

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar desde el compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden

preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o mezcla de los mismos.

- 5 Las sales de otros ácidos que los mencionados anteriormente que son útiles por ejemplo para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (p.ej., sales de trifluoruro acetato) también comprenden una parte de la presente invención.

Ensayos biológicos

La actividad biológica de los compuestos se determinó por los siguientes métodos.

A. Ensayos *in Vitro* de la potencia de CB2: cAMP de CB2 (ensayo 1)

- 10 Las células CHO que expresan CB2R humano (Euroscreen) se sembraron a una densidad de 10.000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y se incubaron durante una noche a 37°C. Después de eliminar el medio, las células se trataron con los compuestos de ensayo diluidos en un tampón de estimulación que contiene IBMX 1mM, 0,25% de BSA y 10uM de Forskolina. El ensayo se incubó durante 30 minutos a 37°C. Las células se lisaron y la concentración de cAMP se midió utilizando un kit de cAMP DiscoverX-XS, siguiendo el protocolo del fabricante. En este contexto, los agonistas disminuyeron la producción de cAMP inducida con Forskolina mientras que los agonistas inversos incrementarán adicionalmente la producción de cAMP inducida con Forskolina. La EC50 de los agonistas se calculó como sigue. La cantidad máxima de cAMP producida por Forskolina comparada con el nivel de cAMP inhibido por 1uM de CP55940 se define como el 100%. El valor de EC50 de cada compuesto de ensayo se determinó como la concentración a la cual se inhibía el 50% de la síntesis de cAMP estimulada con Forskolina. Los datos se analizaron utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros. (Modelo 205 de XLfit 4.0).

B. Ensayos *in Vitro* de la potencia de CB1: cAMP de CB1 (ensayo 2)

- 25 Las células CHO que expresan CB1R humano (Euroscreen) se sembraron a una densidad de 10.000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y se incubó durante una noche a 37°C. Después de eliminar el medio, las células se trataron con los compuestos de ensayo diluidos en tampón de estimulación que contenía IBMX 1mM, 0,25% de BSA y 1 uM de Forskolina. El ensayo se incubó durante 30 minutos a 37°C. Las células se lisaron y la concentración de cAMP se midió utilizando un kit de cAMP DiscoverX-XS, siguiendo el protocolo del fabricante. En este contexto, los agonistas disminuirán la producción de cAMP inducida con Forskolina mientras que los agonistas inversos incrementaran adicionalmente la producción de cAMP inducida con Forskolina. La EC50 se calculó como sigue. La cantidad máxima de cAMP producida por Forskolina en comparación con el nivel de cAMP inhibido por 1uM de CP55940 se define como el 100%. El valor de EC50 de cada compuesto de ensayo se determinó como la concentración a la cual se inhibía el 50% de la síntesis de cAMP estimulada con Forskolina. Los datos se analizaron utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros. (Modelo 205 de XLfit 4.0).

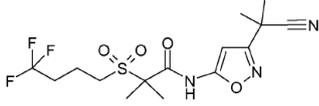
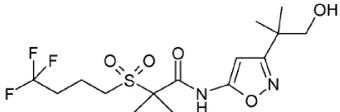
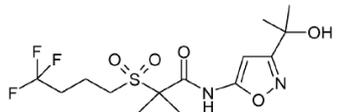
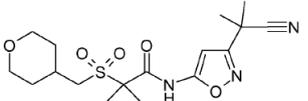
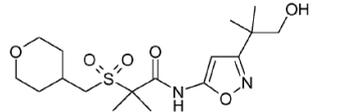
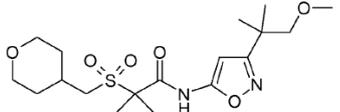
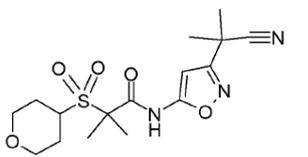
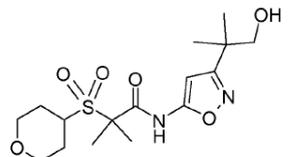
C. Evaluación del eflujo en células renales caninas Madin-Darby transfectadas con el gen MDR1 humano (ensayo MDCK) (ensayo 3)

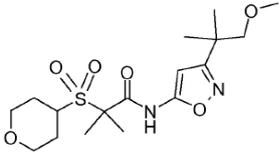
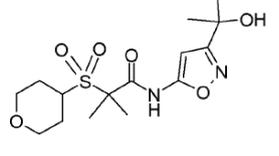
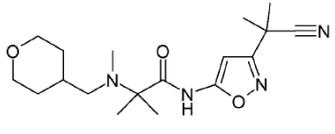
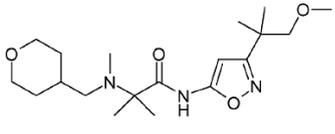
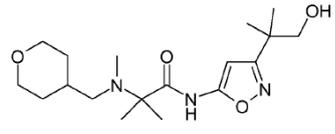
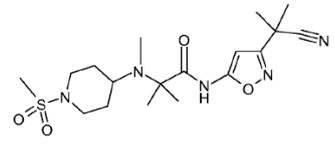
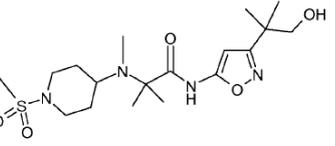
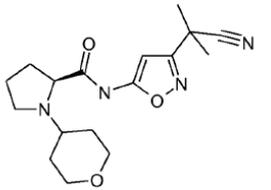
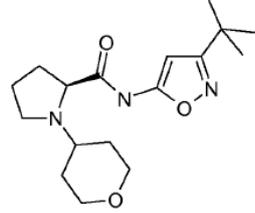
- 35 Se miden los coeficientes de permeabilidad aparente (PE) de los compuestos a través de las monocapas de células MDCK-MDR1 (pH 7,4, 37°C) en dirección de transporte apical a basal (AB) y basal a apical (BA). La permeabilidad AB (PEAB) representa la absorción del fármaco desde la sangre al cerebro y la permeabilidad BA (PEBA) el eflujo de liberación del fármaco desde el cerebro a la sangre a través de la permeabilidad pasiva así como los mecanismos de transporte activo mediados por los transportadores de eflujo y absorción que se expresan en las células MDCK-MDR1, predominantemente por la sobreexpresión del MDR1P-gp humano. Los compuestos se asignan a clases de permeabilidad/absorción por comparación de las permeabilidades AB con las permeabilidades AB de los compuestos de referencia con permeabilidad *in Vitro* y absorción oral en humanos conocidas. Permeabilidades idénticas o similares en ambas direcciones de transporte indican penetración pasiva, la permeabilidad vectorial apunta a mecanismos de transporte activo adicionales. PEBA más altos que PEAB indican la participación de eflujos activos mediados por MDR1P-gp. El transporte activo es saturable en función de la concentración.

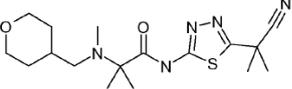
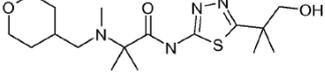
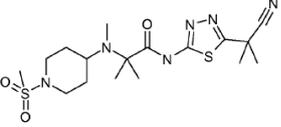
- 45 Las células MDCK-MDR1 (1-2 10e5 células/1 cm2 área) se sembraron en cartuchos de filtro (filtros de policarbonato Costar transwell o PET, tamaño de poro 0,4 µm) y se cultivaron (DMEM) durante 7 días. Posteriormente, la expresión de MDR1 se reforzó cultivando las células con butirato de sodio 5 mM en medio completo durante 2 días. Los compuestos se disolvieron en el disolvente apropiado (como DMSO, soluciones madre 1-20 mM). Las soluciones madre se diluyeron con tampón HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO₄ 1mM, CaCl₂ 1,8 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄ x 7H₂O 1,19 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, 0,25% de BSA, pH 7,4) para preparar las soluciones de transporte (0,1-300 µg de compuesto, DMSO final <= 0,5%). La solución de transporte (TL) se aplica al lado del dador apical o basolateral para medir la permeabilidad A-B o B-A (3 réplicas por filtro), respectivamente. El lado del receptor contiene el mismo tampón que el lado del donador. Las muestras se recogieron al principio y al final del experimento del donador y a varios intervalos de tiempo para un máximo de 2 horas también desde el lado del receptor para la medición de la concentración por HPLC-MS/MS o recuento de centelleo. Los volúmenes de los receptores muestreados se reemplazaron con solución receptora recién preparada.

Datos biológicos

Tabla 1: Datos biológicos de los compuestos de la presente invención en relación con los compuestos previos de la técnica estructuralmente más cercanos como los obtenidos en los ensayos 1, 2 y 3.

| Ejemplo | Estructura | CB ₂ EC ₅₀ [nM] | CB ₁ EC ₅₀ [nM] | Eflujo MDCK relación (BA/AB) |
|---|---|--|--|------------------------------------|
| Ejemplo 1 |  | 18 | 104.000 | 2,2 |
| Ejemplo 7 en el documento de Patente WO2010036630 |  | 15 | 28.000 | 6,9 |
| Ejemplo 134 en el documento de Patente WO2010036630 |  | 49 | 26.000 | 3,2 |
| Ejemplo 2 |  | 104 | >200.000 | 6,5 |
| Ejemplo 1 en el documento de Patente WO2010036630 |  | 88 | >50.000 | 16 |
| Ejemplo 17 en el documento de Patente WO2010036630 |  | 30 | 8.600 | 4,8 |
| Ejemplo 3 |  | 8 | >200.000 | 2,5 |
| Ejemplo 2 en el documento de Patente WO2010036630 |  | 11 | 150.000 | 7,4 |

| | | | | |
|--|---|-------------|--------------------|------------------|
| <p>Ejemplo 38 en el documento de Patente WO2010036630</p> |  | <p>3,1</p> | <p>50.000</p> | <p>2,3</p> |
| <p>Ejemplo 133 en el documento de Patente WO2010036630</p> |  | <p>140</p> | <p>>200.000</p> | <p>4,7</p> |
| <p>Ejemplo 4</p> |  | <p>0,36</p> | <p>39.400</p> | <p>0,75</p> |
| <p>Ejemplo 46 en el documento de Patente WO2010147792</p> |  | <p>0,27</p> | <p>923</p> | <p>0,63</p> |
| <p>Ejemplo 7 en el documento de Patente WO2010147792</p> |  | <p>0,68</p> | <p>8.082</p> | <p>1,2</p> |
| <p>Ejemplo 5</p> |  | <p>0,23</p> | <p>2.500</p> | <p>5,1</p> |
| <p>Ejemplo 47 en el documento de Patente WO2010147792</p> |  | <p>0,85</p> | <p>3.100</p> | <p>14</p> |
| <p>Ejemplo 6</p> |  | <p>11</p> | <p>87.000</p> | <p>1,0</p> |
| <p>Ejemplo 190 en el documento de Patente WO2010077836</p> |  | <p>2,8</p> | <p>7.870</p> | <p>sin datos</p> |

| | | | | |
|--|---|-----|----------|-----|
| Ejemplo 7 |  | 25 | >200.000 | 2,1 |
| Ejemplo 30 en el documento de Patente WO2010147792 |  | 5,4 | 120.000 | 5,2 |
| Ejemplo 8 |  | 4,3 | 69.000 | 16 |

La Tabla 1 muestra una comparación directa de las propiedades biológicas relevantes de los compuestos de la presente invención con los de la técnica anterior más cercanos descritos en los documentos de Patente WO2010036630, WO2010147792 y WO2010077836 cuando se evaluaron en los ensayos 1, 2 y 3. Los datos demuestran que los compuestos de la presente invención tienen un perfil más equilibrado en términos de potencia de CB2, actividad de CB1 y eflujo de MDCK.

Método de tratamiento

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección en donde la activación de los receptores cannabinoides 2 es de beneficio terapéutico, que incluye pero no se limita al tratamiento y/o prevención del dolor; enfermedades inflamatorias y/o afecciones asociadas; y trastornos psiquiátricos y/o afecciones asociadas.

En vista de su efecto farmacológico, las sustancias son adecuadas para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de la lista que consiste en

- (1) dolor agudo tal como por ejemplo dolor de muelas, dolor peri- y postoperatorio, dolor traumático, dolor muscular, dolor causado por quemaduras, quemadura solar, neuralgia del trigémino, dolor causado por cólicos, así como espasmos del tracto gastrointestinal o del útero; esguinces;
- (2) dolor visceral tal como por ejemplo dolor pélvico crónico, dolor ginecológico, dolor antes y durante la menstruación, dolor causado por pancreatitis, úlceras pépticas, cistitis intersticial, cólico renal, colecistitis, prostatitis, angina de pecho, dolor causado por intestino irritable, dispepsia no ulcerosa y gastritis, prostatitis, dolor torácico no cardíaco y dolor causado por isquemia miocárdica e infarto cardíaco;
- (3) dolor neuropático tal como dolor lumbar, dolor de cadera, dolor de pierna, neuralgia no herpética, neuralgia post herpética, neuropatía diabética, radioculopatía lumbosacral, dolor inducido por lesión nerviosa, dolor neuropático relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), traumatismo craneal, toxina y quimioterapia causada por lesiones nerviosas, dolor del miembro fantasma, esclerosis múltiple, avulsiones de raíces, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, síndrome del dolor talámico, dolor post accidente cerebrovascular, lesión del sistema nervioso central, dolor post quirúrgico, síndrome del túnel carpiano, neuralgia trigeminal, síndrome post mastectomía, síndrome posttoracotomía, dolor de muñón, dolor del movimiento repetitivo, dolor neuropático asociado a hiperalgesia y alodinia, alcoholismo y otros dolores inducidos por fármacos;
- (4) dolor mediado por receptores inflamatorios/dolorosos en relación con enfermedades tales como por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía inflamatoria, fiebre reumática, tendinitis-sinovitis, bursitis, tendinitis, gota y artritis de gota, artritis traumática, vulvodinia, daño y enfermedades de los músculos y fascia, artritis juvenil, espondilitis, soriasis-artritis, miositidos, enfermedad dental, gripe y otras infecciones víricas tales como resfriados, lupus eritematoso sistemáticos o dolor causado por quemaduras;
- (5) dolor tumoral asociado con cánceres tales como por ejemplo leucemia linfática o mieloide, enfermedad de Hodgkin, linfomas de no-Hodgkin, linfogranulomatosis, linfosarcomas, tumores malignos sólidos y metástasis extensas;
- (6) enfermedades de dolores de cabeza de varios orígenes, tales como por ejemplo cefalea en racimos, migraña (con o sin aura) y dolores de cabeza por tensión;

- (7) dolor mantenido simpácticamente como el síndrome del dolor regional complejo tipo I y II;
- (8) afecciones dolorosas de origen mixto, tales como por ejemplo dolor de espalda crónico incluyendo lumbago, o fibromialgia, ciática, endometriosis, cálculo renales;
- 5 (9) enfermedades inflamatorias y/o edematosas de la piel y membranas mucosas, tales como por ejemplo dermatitis alérgica y no alérgica, dermatitis atópica, soriasis, quemaduras, quemaduras solares, inflamaciones bacterianas, irritaciones e inflamaciones desencadenadas por sustancias químicas o naturales (plantas, insectos, picaduras de insectos), picazón; inflamación de las encías, edema después del trauma causado por quemaduras, angioedema o uveítis;
- 10 (10) enfermedades vasculares y cardíacas que están relacionadas con la inflamación como arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis de trasplante cardíaco, panarteritis nodosa, periarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes, lesión por reperfusión y eritema nodoso, trombosis (p.ej., trombosis venosa profunda, renal, hepática, trombosis de vena porta); enfermedad de la arteria coronaria, aneurisma, rechazo vascular, infarto de miocardio, embolia, accidente cerebro vascular, trombosis incluyendo trombosis venosa, angina incluyendo angina inestable, inflamación de la placa coronaria, inflamación inducida por bacterias incluyendo inflamación inducida por Chlamydia, inflamación inducida por virus, e inflamación asociada con procesos quirúrgicos tales como injertos vasculares incluyendo cirugía de bypass de la arteria coronaria, procedimientos de revascularización incluyendo angioplastia, colocación de endoprótesis, endarterectomía, u otros procedimientos invasivos que implican arterias, venas y capilares, restenosis arterial;
- 15 (11) cambios inflamatorios relacionados con enfermedades de las vías respiratorias y los pulmones tales como asma bronquial, incluyendo asma alérgico (atópico y no atópico) así como broncoespasmo en el esfuerzo, asma inducida ocupacionalmente, exacerbación vírica o bacteriana de un asma existente y otras enfermedades asmáticas no inducidas alérgicamente; bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) incluyendo enfisema pulmonar, exacerbación vírica o bacteriana de bronquitis crónica o bronquitis obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos (ARDS), bronquitis, inflamación pulmonar, rinitis alérgica (estacional y durante todo el año) rinitis vasomotora y enfermedades causada por polvo en los pulmones tales como aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, alveolitis alérgica exógena, fibrosis pulmonar, bronquiectasia, enfermedades pulmonares en la deficiencia de alfa 1-antitripsina y tos;
- 20 (12) enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, pancreatitis;
- 25 (13) inflamación asociada a enfermedades del oído, nariz, boca y garganta como gripe e infecciones víricas/bacterianas tales como el resfriado común, rinitis alérgica (estacional o perenne), faringitis, tonsilitis, gingivitis, laringitis, sinusitis, y rinitis vasomotora, fiebre, fiebre del heno, tiroiditis, otitis, afecciones dentales como dolor de muelas, afecciones perioperativas y post-operativas, neuralgia trigeminal, uveítis; iritis, queratitis alérgica, conjuntivitis, blefaritis, neuritis nerviosa óptica, coroiditis, glaucoma y oftalmia simpática, así como dolores de la misma;
- 30 (14) diabetes mellitus y sus comorbilidades/efectos/complicaciones (tales como vasculopatía diabética, hipertensión, dislipidemia, neuropatía diabética, miocardiopatía, retinopatía diabética, enfermedad ocular, nefropatía diabética, enfermedad hepática) y síntomas diabéticos de insulinitas (por ejemplo hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción renal de nitrito y calicreína); e hipotensión ortostática;
- 35 (15) sepsis y shock séptico después de infecciones bacterianas o después de un traumatismo;
- 40 (16) enfermedades inflamatorias de las articulaciones y tejido conectivo tales como enfermedades vasculares del tejido conectivo, esguinces y fracturas, y enfermedades musculoesqueléticas con síntomas inflamatorios tales como fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, artritis reactiva, artritis reumatoide, espondilartritis, y también osteoartritis, e inflamación del tejido conectivo de otros orígenes, y colagenosas de todos los orígenes tales como lupus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still o síndrome de Felty; así como enfermedades vasculares tales como panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, periarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegner, arteritis de células gigantes, arteriosclerosis y eritema nodoso;
- 45 (17) enfermedades y daños al sistema nervioso central tales como por ejemplo edema cerebral y el tratamiento y prevención de enfermedades psiquiátricas tales como depresión, por ejemplo, y para el tratamiento y prevención de epilepsia;
- 50 (18) trastornos de la motilidad o espasmos de estructura y órganos respiratorios, genito-urinario, gastro-intestinales incluyendo biliares o vasculares;
- 55 (19) fiebre post-operatoria

- (20) arteriosclerosis y afecciones relacionadas;
- (21) enfermedades del tracto genito-urinario tales como por ejemplo incontinencia urinaria y afecciones relacionadas, hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva, nefritis, cistitis (cistitis intersticial);
- 5 (22) obesidad mórbida y afecciones relacionadas incluyendo apnea del sueño, trastorno alimenticio y complicaciones;
- (23) enfermedades neurológicas tales como edema cerebral y agioedema, demencia cerebral como p.ej., la enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, demencia senil; esclerosis múltiple, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia resistente a fármacos, accidente cerebrovascular, miastenia gravis, enfermedades cerebrales y meníngeas como encefalomielitis, meningitis, HIV así como esquizofrenia, trastornos delirantes, autismo, trastornos afectivos y trastornos tic, enfermedad de Huntington;
- 10 (24) deterioros cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos. Con respecto a la enfermedad de Alzheimer, los compuestos de fórmula general (I) pueden ser también útiles como agentes modificadores de la enfermedad;
- (25) enfermedades relacionadas con el trabajo como neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;
- 15 (26) otros estados patológicos y afecciones como epilepsia, shock séptico p.ej., como agentes antihipovolémico y/o antihipotensivo, sepsis, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva, nefritis, pruritos, vitiligo, alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinaria, gastrointestinal o vascular, heridas, reacciones alérgicas a la piel, síndromes mixtos vascular y no vascular, shock séptico asociado con infecciones bacterianas o con traumatismos, lesión del sistema nervioso central, daño tisular y fiebre postoperatoria, síndromes asociados con picazón;
- 20 (27) ansiedad, depresión, epilepsia, impulsividad, afecciones en las que la impulsividad maladaptativa juega un papel, anorexia nerviosa, ingesta compulsiva, abuso de drogas (p.ej. cocaína), abuso de alcohol, abuso de nicotina, trastornos límite de personalidad, atención deficiente y trastornos hiperactivos y enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. El tratamiento de los trastornos afectivos incluyen trastornos bipolares, p.ej., psicosis maniaco-depresiva, estados psicóticos extremos, p.ej., manía y cambios de humor excesivos para los que se busca una estabilización conductual. El tratamiento de los estados de ansiedad incluye ansiedad generalizada así como ansiedad social, agorafobia y estados de comportamiento caracterizados por la retirada social, p.ej., síntomas negativos;
- 25 (28) enfermedades que implican la proliferación vascular patológica, p.ej., angiogénesis, restenosis, proliferación del músculo liso, proliferación de células endoteliales y generación de nuevos vasos sanguíneos o afecciones que requieren la activación de la neovascularización. La enfermedad angiogénica puede ser por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad o proliferación vascular asociada con los procedimientos quirúrgicos, p.ej., angioplastia y derivaciones AV. Otros posibles usos son los tratamientos de arteriosclerosis, neovascularización de placas, miocardiopatía hipertrófica, angiogénesis miocárdica, enfermedad valvular, infarto de miocardio, colaterales coronarios, colaterales cerebrales y angiogénesis de la extremidad isquémica;
- 30 (29) enfermedades hepáticas inflamatorias y fibróticas que incluyen resistencia a la insulina, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad hepática alcohólica, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis vírica.
- 35 De acuerdo con otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención del dolor neuropático.
- Otro aspecto es el uso de un compuesto de la presente invención para el tratamiento y/o prevención del dolor.
- La presente invención también se refiere al uso de los compuestos para el tratamiento del dolor neuropático asociado con una enfermedad o afección seleccionada de la lista que consiste en neuropatía periférica diabética, radiculopatía lumbosacra y neuralgia post herpética.
- 45 También se describe un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o afección como se mencionó anteriormente, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un ser humano.
- La presente invención también se refiere a un compuesto de la invención como un medicamento.
- 50 Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en donde la activación del receptor cannabinoide 2 es de beneficio terapéutico.

El intervalo de dosis de los compuestos de la invención aplicable por día es normalmente de 1 a 1.000 mg, preferiblemente de 5 a 800 mg, más preferiblemente de 25 a 500 mg. Cada unidad de dosificación puede contener convenientemente de 1 a 1.000 mg, preferiblemente de 25 a 500 mg.

- 5 La cantidad farmacéuticamente eficaz o la dosis terapéutica dependerá, por supuesto, de factores conocidos por los expertos en la técnica tales como edad y peso del paciente, vía de administración y gravedad de la enfermedad. En cualquier caso la combinación se administrará en dosis y de una manera que permita administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz basándose en la cantidad única del paciente.

Composiciones farmacéuticas

- 10 Preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica e incluye por ejemplo tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobres, inyectables, inhaladores, polvos, etc...El contenido del compuesto(s) farmacéuticamente activo estaría en un intervalo de 0,1 a 95 % en peso, preferiblemente de 5,0 a 90 % en peso de la composición en su conjunto.

- 15 Tabletas adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, al mezclar uno o más compuestos de la presente invención con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, vehículos, desintegrantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Las tabletas también pueden consistir en varias capas.

Terapia de combinación

- 20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con otras opciones de tratamiento conocidas para utilizarse en la técnica en relación con un tratamiento de cualquiera de las indicaciones cuyo tratamiento está en el foco de la presente invención.

Entre tales opciones de tratamiento que se consideran adecuados para la combinación con el tratamiento de acuerdo con la presente invención están:

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) que incluyen inhibidores COX-2;
- agonistas del receptor opiáceo;
- 25 - agonistas o inhibidores cannabinoides de la ruta endocannabinoidea;
- agonistas del receptor de la somatostatina;
- bloqueadores de los canales de sodio;
- bloqueadores de los canales de calcio tipo N;
- moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos;
- 30 - corticosteroides;
- antagonistas de los receptores H1, H2, H3 y H4 de la histamina;
- inhibidores de la bomba de protones;
- antagonistas de leucotrieno e inhibidores de 5-lipoxigenasa;
- anestésicos locales;
- 35 - agonistas y antagonistas VR1;
- agonistas nicotínicos del receptor de acetilcolina;
- antagonistas del receptor P2X3;
- agonistas y antagonistas de NGF o anticuerpos anti-NGF;
- antagonistas NK1 y NK2;
- 40 - antagonistas de Bradykinin B1;
- antagonistas de CCR2;
- inhibidores de iNOS o nNOS o eNOS;
- antagonistas de NMDA;

- moduladores de los canales de potasio;
- moduladores GABA;
- antagonistas y moduladores de mGluR;
- moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos;
- 5 - fármacos anti migraña;
- fármacos para dolor neuropático tales como pregabalina o duloxetina;
- fármacos antidiabéticos e insulina.

En los siguientes ejemplos representativos de tales opciones de tratamiento se darán:

- 10 • fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) que incluyen inhibidores COX-2; derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenhufeno, fenoprofeno, flubiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, supprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco), derivados del
- 15 ácido fenámico (ácido meclofenámico, ácido mefenámico, y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenil-carboxílico, oxicams (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalacina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona), y los coxibs (celecoxib, valecoxib, rofecoxib y etoricoxib) y similares;
- fármacos antivirales como aciclovir, tenovir, pleconaril, peramivir, pocosanol y similares.
- 20 • fármacos antibióticos como gentamicina, estreptomina, geldanamina, doripenem, cefalexin, cefaclor, ceftaciclina, cefepima, eritromicina, vancomicina, aztreonam, amoxicilina, bacitracina, enoxacina, mafenida, doxiciclina, cloranfenicol y similares;
- agonistas de los receptores opiáceos: morfina, propoxifeno (Darvon), tramadol, buprenorfina y similares;
- 25 • glucocorticosteroides tales como betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y deflazacort; fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores, o citostáticos que incluyen pero no se limitan a hidroxiclorquina, D-penicilamina, sulfasalacina, auranofina, mercaptopurina de oro, tacrolimus, sirolimus, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, leflunomida, metrotexato, azatioprina, ciclofosfamida y acetato de glatiramer y novantrona, fingolimod (FTY720), minociclina y talidomida y similares;
- 30 • anticuerpos anti-TNF o antagonistas del receptor TNF tales como pero no limitados a Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP 571, y Ro 45-2081 (Lenercept), o agentes biológicos dirigidos contra dianas tales como pero no limitados a CD-4, CTLA-4, LFA-1, IL-6, ICAM-1, C5 y Natalizumab y similares;
- antagonistas del receptor IL-1 tales como pero no limitados a Kineret;
- 35 • bloqueadores de los canales de sodio: carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, tectina, lacosamida y similares;
- bloqueadores de canales de calcio de tipo N: Ziconotida y similares;
- moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos: paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;
- 40 • antagonistas del receptor H1 de histamina: bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxicina, metdijazina, prometacina, trimepracina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetiricina, deslo-ratadina, fexofenadina y levocetiricina y similares;
- antagonistas del receptor H2 de histamina: cimetidina, famotidina y ranitidina y similares;
- antagonistas del receptor H3 de histamina: ciproxifan y similares;
- antagonistas del receptor H4 de histamina: tioperamida y similares;
- 45 • inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, pantoprazol y esomeprazol y similares;

- antagonistas de leucotrienos e inhibidores de 5-lipoxigenas: zafirlukast, mon-telukast, pranlukast y zileuton y similares;
 - anestésicos locales tales como ambroxol, lidocaína y similares;
 - moduladores de canales de potasio, como retigabina;
 - 5 • moduladores GABA: lacosamida, pregabalina, gabapentina y similares;
 - fármacos anti-migraña: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan, telcegepant y similares;
 - anticuerpos NGF tales como R1-724 y similares;
 - medicación antidiabética: metformina, SUs, TZDs, agonistas GLP1, inhibidor DPP4, inhibidor SGLT2, insulina.
- 10 La terapia de combinación es también posible con nuevos principios para el tratamiento del dolor. La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, como lo describen por ejemplo Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administraron en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administraron solos como un agente único. En general, el efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto farmacológico, o algún otro efecto beneficioso de la combinación comparado con los componentes individuales.
- 15

Parte experimental

Lista de abreviaturas

| | | |
|----|--------|--|
| | RT | temperatura ambiente |
| 20 | BOC | tert-butoxi-carbonil- |
| | EI-MS | espectrometría de masas inducida por electrones |
| | ESI-MS | espectrometría de masas de ionización por electropulverización |
| | aq. | Acuoso |
| | MS | espectro de masas |
| 25 | MeOH | metanol |
| | EtOH | etanol |
| | EE | acetato de etilo |
| | DMF | N,N-dimetilformamida |
| | DCM | diclorometano |
| 30 | TBME | tert-butilmetiléter |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | Me-THF | metil-tetrahidrofurano |
| | DIPEA | N,N-diisopropil etilamina |
| 35 | HATU | hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-o-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio |
| | Rt | tiempo de retención |
| | d | día(s) |
| | sat. | Saturada |
| | ACN | acetonitrilo |
| 40 | TFA | ácido trifluoroacético |

ES 2 626 396 T3

Métodos de HPLC:

Nombre del método: A
 Columna: Xbridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm
 Proveedor de la columna: Waters

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% NH ₃] | % Disolv. [ACN] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|--|--------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 97 | 3 | 5 | 60 |
| 0,2 | 97 | 3 | 5 | 60 |
| 1,6 | 0 | 100 | 5 | 60 |
| 1,7 | 0 | 100 | 5 | 60 |

5

Nombre del método: B
 Columna: Sunfire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm
 Proveedor de la columna: Waters

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% TFA] | % Disolv. [ACN] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|---|--------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 99 | 1 | 1,5 | 60 |
| 0,02 | 99 | 1 | 1,5 | 60 |
| 1,00 | 0 | 100 | 1,5 | 60 |
| 1,10 | 0 | 100 | 1,5 | 60 |

10 Nombre del método: C
 Columna: Xbridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm
 Proveedor de la columna: Waters

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% NH ₃] | % Disolv. [Metanol] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|--|------------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 0,15 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 1,7 | 0 | 100 | 4 | 60 |
| 2,1 | 0 | 100 | 4 | 60 |

15 Nombre del método: D
 Columna: StableBond C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm
 Proveedor de la columna: Agilent

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% TFA] | % Disolv. [Metanol] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|---|------------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 95 | 5 | 4 | 60 |

ES 2 626 396 T3

| | | | | |
|------|----|-----|---|----|
| 0,15 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 1,7 | 0 | 100 | 4 | 60 |
| 2,1 | 0 | 100 | 4 | 60 |

Nombre del método: E
 Columna: XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm
 Proveedor de la columna: Waters

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% NH ₃] | % Disolv. [ACN] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|--|--------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 0,15 | 95 | 5 | 4 | 60 |
| 1,7 | 0 | 100 | 4 | 60 |
| 2,25 | 0 | 100 | 4 | 60 |

5

Nombre del método: F
 Columna: Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm
 Proveedor de la columna: Waters

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% TFA] | % Disolv. [ACN] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|---|--------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 97 | 3 | 2,2 | 60 |
| 0,20 | 97 | 3 | 2,2 | 60 |
| 1,20 | 0 | 100 | 2,2 | 60 |
| 1,25 | 0 | 100 | 3 | 60 |
| 1,40 | 0 | 100 | 3 | 60 |

10 Nombre del método: G
 Columna: Sunfire C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm
 Proveedor de la columna: Waters
 Descripción del aparato: Agilent 1100 con DAD, muestreador automático Waters y detector Ms

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% TFA] | % Disolv. [ACN] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|---|--------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 98 | 2 | 2,5 | 60 |
| 1,5 | 0 | 100 | 2,5 | 60 |
| 1,8 | 0 | 100 | 2,5 | 60 |

15 Nombre del método: H
 Columna: XBridge C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm

Proveedor de la columna:

Waters

Descripción del aparato:

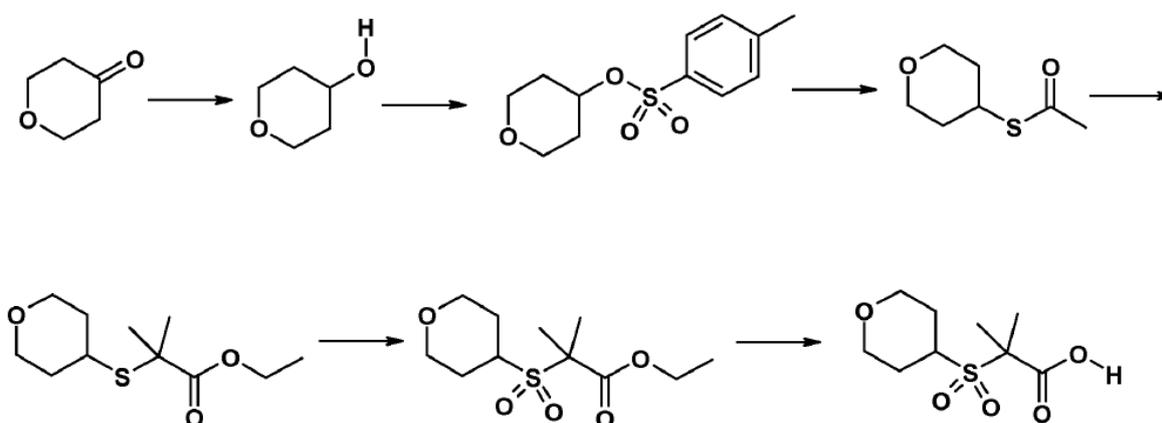
detector Acquity con DA- y MS- de Waters y muestreador automático CTC

| Gradiente/disolvente Tiempo [min] | % Disolv. [H ₂ O, 0,1% NH ₃] | % Disolv. [ACN] | Flujo [mL/min] | Temp. [°C] |
|--------------------------------------|--|--------------------|-------------------|---------------|
| 0,0 | 98 | 2 | 2,0 | 60 |
| 1,2 | 0 | 100 | 2,0 | 60 |
| 1,4 | 0 | 100 | 2,0 | 60 |

5 Preparación de intermedios

Intermedio 1: ácido 2-Metil-2-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-propiónico

Para datos analíticos adicionales: véase el documento de Patente WO2010036630



Etapa 1: Tetrahidropiran-4-ol

- 10 A 75 g (0,75 mol) de tetrahidropiran-4-ona en THF (150 mL) se añade una suspensión de 28,4 g (0,75mol) de LiAlH₄ en THF (600mL) bajo atmósfera de nitrógeno manteniendo la temperatura por debajo de 30°C con la ayuda de un baño de hielo. Después la reacción se deja calentar a RT y se agita durante 5 h. La reacción se para mediante la adición de una solución de NH₄Cl aq. sat. hasta que cese la efervescencia. El precipitado resultante se separa por filtración a través de Celite® y se lava con THF (150 mL). El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 71,1 g de tetrahidropiran-4-ol. Rendimiento: 92%.
- 15

Etapa 2: Tetrahidropiran-4-il éster del ácido toluen-4-sulfónico

- 20 A 133 g (1,31 mol) de tetrahidropiran-4-ol en piridina (1,5L) se añaden 373 g (1,95 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo en porciones a 10°C. Después de la adición completa se deja calentar la reacción a RT y se agita durante 18 h. La reacción se vierte sobre una mezcla agitada de HCl aq./hielo. El precipitado resultante se aísla por filtración y se disuelve en DCM (1L). La fase orgánica se lava con una solución de HCl aq. 1M (1L), seguido por una solución de NaHCO₃ aq. sat. (1L) y se seca después sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración del filtrado bajo presión reducida da 300 g de tetrahidropiran-4-il éster del ácido toluen-4-sulfónico. Rendimiento: 90%; ESI-MS: 257 [M+H]⁺.

Etapa 3: S-(tetrahidro-piran-4-il) éster del ácido tioacético

- 25 A 300g (1,175 mol) del tetrahidropiran-4-il éster del ácido toluen-4-sulfónico en DMF (3 L) se añaden 268 g (2,35 mol) de tioacetato de potasio, seguido por cantidades catalíticas de NaI (0,12 g, 10 % mol) a RT. Después de la adición completa, se calienta la reacción a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se divide entre TBME (3 L) y agua (3 L), la fase aq. se extrae con TBME (2 L), después se satura con NaCl y se extrae otra vez con TBME (2 x 2L). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 153 g de S-(tetrahidro-piran-4-il) éster del ácido tioacético. Rendimiento: 81%; ESI-MS: 161 [M+H]⁺.
- 30

Etapa 4: Éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico

A una solución de 153 g (0,96 mol) del S-(tetrahydro-piran-4-il) éster del ácido tioacético en EtOH (3,5 L) se desgasifica con nitrógeno durante 0,5 h y se añaden 125 g (2,23 mol) de KOH. Después se añade una solución de 250 ml (1,68 mol) de α -bromoisobutirato de etilo en EtOH (1 L) durante 0,5 h, durante la cual la temperatura aumentó a 40 °C. La reacción se agita durante 18 h a RT bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra, el sólido se lava con EtOH (0,5 L) y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El material crudo se carga en seco sobre sílice y se purifica por cromatografía en columna flash en seco (sílice, eluyente: nheptanos, 2-10 EE) para dar 158 g del éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico. Rendimiento: 71%; ESI-MS: 233 [M+H]⁺.

10 Etapa 5: Éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propiónico

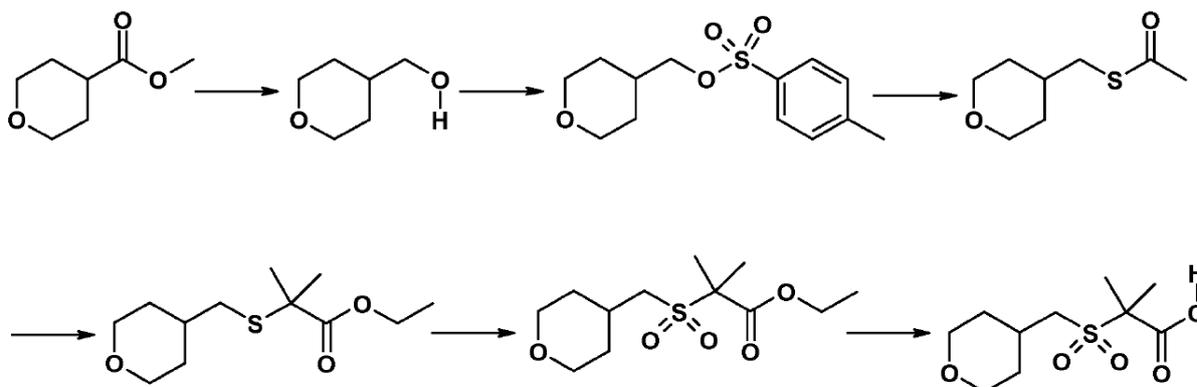
A 158 g (0,68 mol) del éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico en dioxanos/agua (4/1, 1,6 L) se añaden 835 g (1,35 mol) de OXONE® en porciones durante 50 min. La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. El sólido se separa por filtración y se lava con dioxano (1 L). Los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en EE (1,5 L) y se lava con agua (1L). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 166 g del éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propiónico. Rendimiento: 92%; ESI-MS: 265 [M+H]⁺.

Etapa 6: Ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propiónico

A 166 g (0,63 mol) del éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propiónico en THF/agua (4/1, 1,66 L) se añaden 50,5 g (1,26 mol) de lentejas de NaOH en porciones durante 20 min. La reacción se agita a RT durante 2,5 d. El disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida y el residuo aq. se diluye con agua (2 L) y se lava con DCM (2 L). La fase aq. se acidifica a pH 1-2 con HCl concentrado y después se extrae con DCM (3 x 2 L). La fase acuosa ácida se satura después con NaCl y se extrae otra vez con DCM (6 x 2 L). Los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida para dar 123 g del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propiónico. Rendimiento: 83%; ESI-MS: 235 [M+H]⁺.

25 Intermedio 2: ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-metanosulfonil)-propiónico

Para datos analíticos adicionales: véase el documento de Patente WO2010036630



Etapa 1: (Tetrahydro-piran-4-il)-metanol

A 250 mL de LiAlH₄ (solución 2,3 M en THF, 0,58 mol) en THF (200 mL) se añade gota a gota una solución de 130 mL (0,974 mol) del éster metílico del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico en THF (900 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura se mantiene a 40-45°C con un baño de hielo. Una vez completada la adición, la reacción se agita a RT durante 1,5 h. La reacción se enfría en un baño de hielo y se para con la adición de agua (22 mL), solución de NaOH aq. al 15% (21 mL) y agua (66 mL). El precipitado resultante se separa por filtración a través de Celite® y se lava con THF (300 mL). El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 102,5 g de (tetrahydro-piran-4-il)-metanol. Rendimiento: 91%

Etapa 2: Síntesis del tetrahydro-piran-4-ilmetil éster del ácido toluen-4-sulfónico

Preparado como se describe por adaptación de la siguiente referencia bibliográfica: Radziszewski, J.G. y colaboradores. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8401.

A 97 g (810 mmol) de tetrahydro-piran-4-il)-metanol en 2-metil-tetrahydrofurano (190 mL) se añaden 165 mL de una solución de NaOH aq. al 50%. A esta suspensión agitada se añade gota a gota con enfriamiento una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (283 g, 1,46 mol) en 2-metil-tetrahydrofurano (280 mL). La reacción se agita a 30-35°C

durante 18 h. La suspensión se vierte sobre una mezcla de hielo-agua (280 mL) y una solución de HCl aq. (37%, 203 mL). Después de la adición de metilciclohexano (1,4 L) y hielo-agua adicional (0,2 L), la mezcla de reacción se agita durante 2 h en baño de hielo. El precipitado cristalino resultante se aísla por filtración y se lava con metilciclohexano (0,5 L) y agua (0,5 L). El secado bajo presión reducida a 40°C dio 216 g de tetrahidro-piran-4-ilmetil éster del ácido toluen-4-sulfónico. Rendimiento: 99%; ESI-MS: 271 [M+H]⁺

Etapa 3: S-(tetrahidro-piran-4-ilmetil) éster del ácido tioacético

Preparado como se describe por adaptación de la siguiente referencia bibliográfica: Watson, R.J. y colaboradores *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 683-685

A 224 g (0,83 mol) del tetrahidro-piran-4-ilmetil éster del ácido toluen-4-sulfónico en metil isobutilcetona (1,6 L) se añaden 189 g (1,66 mol) de tioacetato de potasio. La suspensión se agita a 70°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfría a RT y se añade agua (1,8 L). La fase orgánica se lava con una solución de K₂CO₃ aq. al 10% (1,8 L) y agua (1 L). La fase orgánica se filtra a través de Celite® (20 g), carbón activo (20 g) y Na₂SO₄ (20 g) y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El aceite residual se somete a destilación azeotrópica con metilciclohexano (200 mL) y n-heptanos (250 mL) para dar 138 g de S-(tetrahidro-piran-4-ilmetil) éster del ácido tioacético. Rendimiento: 96%; ESI-MS: 175 [M+H]⁺

Etapa 4: Éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiónico

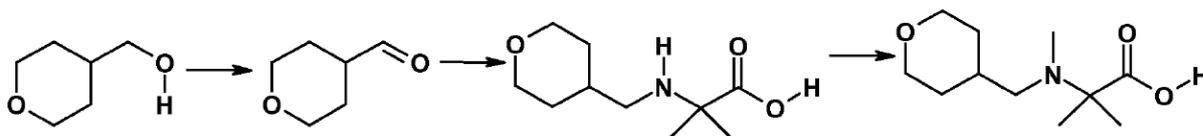
90 g (516 mmol) del S-(tetrahidro-piran-4-ilmetil) éster del ácido tioacético en tolueno (500 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrían en un baño de hielo. Se añade una solución de etóxido de sodio en EtOH (21%, 231 mL) y la reacción se agita durante 50 min. Después, se añaden 76 mL (516 mmol) de α-bromoisobutirato de etilo y la reacción se agita durante 1 h. A la mezcla de reacción se añaden ácido acético glacial (8,9 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se separa y se lava con agua (500 mL). Un matraz redondo de tres bocas se carga con agua (500 mL), OOXONE® (477 g, 775 mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (5g, 15 mmol) y se añade la fase orgánica. La mezcla de reacción se agita durante 2 d a RT. Los sólidos se separan por filtración y se separan las fases del filtrado. La fase orgánica se lava con agua (2 x 500 mL). El disolvente se elimina bajo presión reducida y se somete a destilación azeotrópica con tolueno para dar 125 g del éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiónico. Rendimiento: 87%; ES-MS: 279 [M+H]⁺

Etapa 5: Ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiónico

A 123 g (0,44 mol) del éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiónico en THF (450 mL) se añaden 663 mL de una solución de NaOH aq. 2M (1,33 mol). La reacción se agita a RT durante 1 h. A la mezcla de reacción se añade TBME (1,25 L) y se separan las fases. La fase aq. se enfría en un baño de hielo y se acidifica después con una solución de HCl aq. al 37% (123 mL). El precipitado resultante se aísla por filtración, se lava con agua (200 mL) y se seca bajo presión reducida a 50°C para dar 101 g del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiónico. Rendimiento: 91%; ESI-MS: 251 [M+H]⁺

Intermedio 3: Síntesis del ácido 2-metil-2-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico

Para datos analíticos adicionales: véase el documento de Patente WO2010036630



Etapa 1: Tetrahidro-piran-4-carbaldehído

A 5,00 g (43,0 mmol) de (tetrahidro-piran-il)-metanol en DCM (50 mL) se añaden 67 mg de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (0,43 mmol), una solución de 9,04 g (108 mmol) de NaHCO₃ en agua (70 mL) y 512 mg (4,30 mmol) de bromuro de potasio a 20°C. La suspensión se enfría en un baño de hielo a 4°C. Después se añaden una solución de 23,5 mL de hipoclorito de sodio (10-15% de cloro libre; 47,4 mmol) en 35 min. La suspensión se agita durante 30 minutos a 4-9°C y 45 min adicionales para alcanzar 17°C. 4,80 mL de hipoclorito sódico (10-15% de cloro libre) se añaden en 15 min. La reacción se agita durante 16 h a RT. La suspensión se filtra y las fases se separan. La fase aq. se lava con 50 mL de DCM, las fases orgánicas combinadas se lavan con 50 mL de agua. El disolvente se elimina a presión reducida dando 3,00 g de tetrahidro-piran-4-carbaldehído. Rendimiento: 61%; ESI-MS: 113 [M+H]⁺

Etapa 2: Ácido 2-metil-2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico

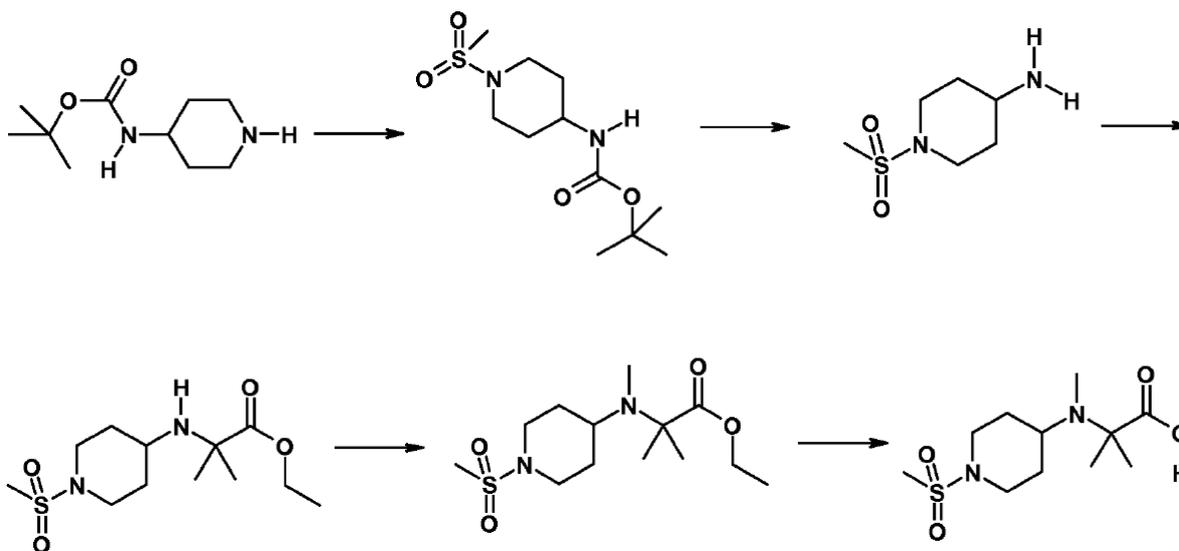
A 0,90 g (8,76 mmol) de 2-amino-2-metil-propiónico en 10 mL de MeOH se añade a RT 1,00 g (8,76 mmol) de tetrahidro-piran-4-carbaldehído. Después de 25 min se añade Pd(OH)₂ (310 mg, w=20%). La reacción se agita a 50°C y una presión de hidrógeno de 2.757 kPa durante 18 h. Se añaden 10 mL de acetonitrilo y 20 mL de agua, se

filtra a través de celita para separar el catalizador y se lava con agua. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 1,62 g de producto crudo que se recrystaliza de MeOH y agua para dar 1,24 g del ácido 2-metil-2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)]-amino]-propiónico. Rendimiento: 70%; ESI-MS: 202 [M+H]⁺

Etapa 3: Ácido 2-metil-2-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico

5 1,00 g (4,97 mmol) del ácido 2-metil-2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)]-amino]-propiónico se suspenden en 20 mL de EtOH. Se añaden 350 mg de Pd(OH)₂ (0,50 mmol, w=20%), seguido por 0,74 mL de formaldehído (9,88 mmol; 37% en agua). La suspensión se agita durante 24 horas a 100°C y una presión de hidrógeno de 2.916 kPa. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se lava con EtOH. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 0,90 g del ácido 2-metil-2-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico. Rendimiento: 84%; ESI-MS: 216 [M+H]⁺

10 Intermedio 4: Síntesis del ácido 2-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amino]-2-metil-propiónico



Etapa 1: Tert-butil éster del ácido (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-carbámico

5,00 g (25,0 mmol) de BOC-4-aminopiperidina se disuelven en piridina (19,8 mL) y se enfría en un baño de hielo. 2,13 mL (27,5 mmol) de cloruro de metanosulfonilo se añaden lentamente. La reacción se agita a RT durante 16 h. Después de diluir con agua, la reacción se extrae con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan con MgSO₄ y se filtran. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 6,30 g del tert-butil éster del ácido (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-carbámico. Rendimiento: 91%; ESI-MS: 279 [M+H]⁺

Etapa 2: 1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamina

6,30 g (22,63 mmol) del tert-butil éster del ácido (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-carbámico se disuelven en DCM (74 mL) y se añaden 17,4 mL (226 mmol) de TFA. La reacción se agita a RT durante 16 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto crudo se diluye con dietiléter a 40°C, el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. El producto se disuelve en MeOH, se añade hidrogenocarbonato soportado en polímero (PL-HCO₃ MP Resin, Agilent Technologies) y la suspensión se agita durante unos pocos minutos. La resina se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 4,00 g de 1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamina. Rendimiento: 99%; ESI-MS: 179 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,26 min (método E)

Etapa 3: Éster etílico del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-2-metil-propiónico

2,40 g (13,5 mmol) de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina se disuelven en DMF (32,8 mL). 5,58 g (40,4 mmol) de K₂CO₃, 3,06 mL (20,2 mmol) de 2-bromoisobutirato de etilo y 1,12 g (6,73 mmol) de KI se añaden a RT. La reacción se agita durante 16 h. Se añaden 2-bromoisobutirato de etilo (3,06 mL) y KI (1,12 g) adicionales y la mezcla de reacción se agita durante 16 h más. Se añade agua y una solución de K₂CO₃ aq. sat., la fase acuosa se extrae con EE. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se filtran. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EE/MeOH 95/5) para dar 0,56 g del éster etílico del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-2-metil-propiónico. Rendimiento: 14%; ESI-MS: 293 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,97 min (método E)

35

Etapa 4: Éster etílico del ácido 2-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-metil-amino]-2-metil-propiónico

0,71 g (2,43 mmol) del éster etílico del ácido 2-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il-amino)-2-metil-propiónico se disuelven en DMF (5,92 mL). 1,51 g (10,9 mmol) de K_2CO_3 y 227 μ L (3,64 mmol) de yoduro de metilo se añaden a RT. La reacción se agita durante 2 d. Yoduro de metilo adicional (227 μ L) se añaden y la agitación se continúa durante 5 h.

- 5 El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en EE y se lava con una solución de $NaHCO_3$ aq. sat. y una solución de NaCl sat. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 0,76 g del éster etílico del ácido 2-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-metil-amino]-2-metil-propiónico crudo, que se utiliza sin purificación adicional. ESI-MS: 307 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 1,09 min (método E)

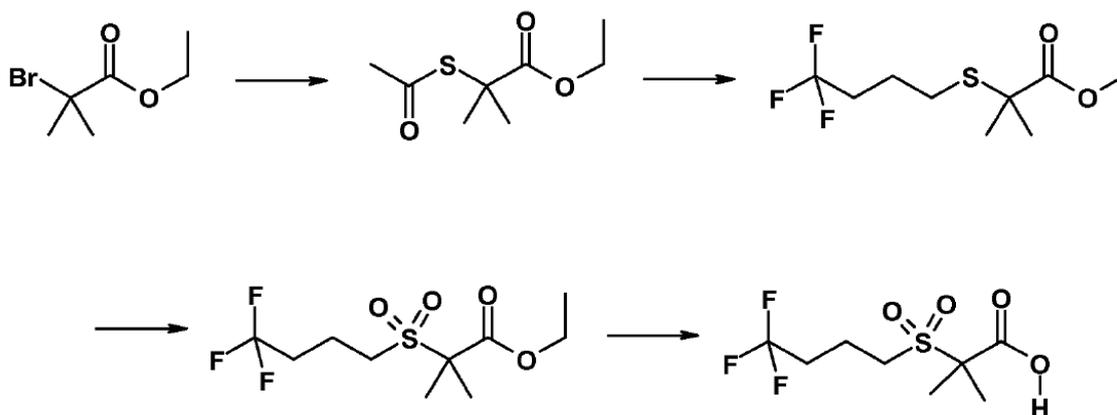
10 Etapa 5: Ácido 2-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-yl)-metil-amino]-2-metil-propiónico

0,76 g (2,48 mmol) éster etílico del ácido 2-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-metil-amino]-2-metil-propiónico se disuelven en EtOH (14,3 mL) y se añaden 3,72 mL (14,9 mmol) de NaOH 4 N a RT. La reacción se refluxe durante 16 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida, el residuo se diluye con agua y se neutraliza a pH 7 y se liofiliza. El producto se disuelve en acetona y se filtra. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 0,26 g del ácido 2-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-yl)-metil-amino]-2-metil-propiónico. Rendimiento: 37%; ESI-MS: 279 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0,23 min (método D)

- 15

Intermedio 5: Ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propiónico

Para datos analíticos adicionales: véase WO2010036630



20 Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-acetilsulfanil-2-metil-propiónico

A una solución de α -bromoisobutirato de etilo (62 g, 0,32 mol) en DMF (500 mL) a temperatura ambiente se añade tioacetato de potasio (72 g, 0,63 mol). La reacción se agita durante 16 h y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con una solución de HCl aq. 2 M (500 mL) y se extrae con EE (3 x 500 mL). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con una disolución de NaCl sat. (300 mL), se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en sílice eluyendo con heptanos/DCM proporciona 44 g del éster etílico del ácido 2-acetilsulfanil-2-metil-propiónico. Rendimiento: 73%; ESI-MS: 191 $[M+H]^+$

- 25

Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butilsulfanil)-propiónico

A una solución de 149 g (0,785 mol) del éster etílico del ácido 2-acetilsulfanil-2-metil-propiónico en EtOH (1,2 L, desgasificado bajo nitrógeno durante 1 h) se añaden 169,7 g (0,105 mol) de metóxido de sodio, seguido por una solución de 150 g (0,785 mol) de 4-bromo-1,1,1-trifluoro-butano. La reacción se calienta a 85°C durante 3 d. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se disuelve en DCM (1 L) y se lava con una solución de $NaHCO_3$ aq. saturada (2 x 1 L). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 171 g del éster etílico del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butilsulfanil)-propiónico. Rendimiento: 84%; ESI-MS: 259 $[M+H]^+$

- 35

Etapa 3: Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propiónico

A una solución de 220 g (0,852 mol) del éster etílico del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butilsulfanil)-propiónico en dioxano/agua (1/1, 4 L) se añaden 1.047 g (1,703 mol) de OXONE® en porciones durante 0,5 h a RT. La mezcla de reacción se agita a RT durante 18 h. El sólido se separa por filtración y se lava con dioxanos (0,5 L). El filtrado se concentra bajo presión reducida para eliminar el disolvente orgánico. El residuo aq. se extrae con DCM (2 x 1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución de $NaHCO_3$ aq. saturada (2 L), se seca sobre Na_2SO_4 y

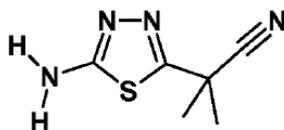
- 40

se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 226 g del éster etílico del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propiónico. Rendimiento: 92%; ESI-MS: 291 [M+H]⁺

Etapa 4: Ácido 2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonyl)-propiónico

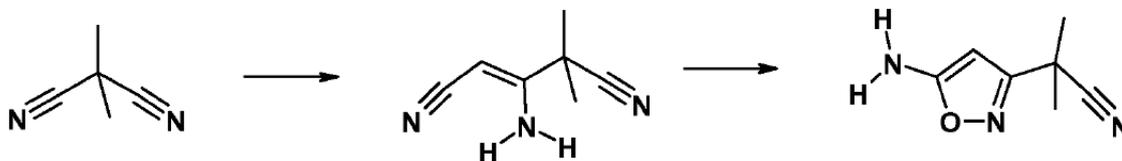
- 5 A una solución de 170 g (0,59 mol) de éster etílico del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propiónico en THF (3,4 L) se añaden 225,4 g (1,76 mol) de trimetilsilanolato de potasio en porciones durante 0,5 h. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se acidifica con una solución de HCl aq. 2 M (2 L) a pH 2 y se extrae con DCM (2 x 2L). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 143 g del ácido 2-metil-2-(3-metil-butano-1-sulfonyl)-propiónico. Rendimiento: 93%; ESI-MS: 261 [M-H]⁻

- 10 Intermedio 6: 2-(5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-2-metil-propionitrilo



- 15 300 mg (3,29 mmol) de tiosemicarbazida y 370 mg (3,27 mmol) de ácido 2-ciano-2-metil propanoico se disuelven en dioxano (10,0 mL) y se calienta a 90°C. Se añaden 300 µL (3,29 mmol) de POCl₃ gota a gota. La reacción se agita a 90°C durante 1 h, se enfría a RT y se diluye con HCl aq. 1N y DCM. La fase aq. se separa, se añade NaOH aq. 4 N para alcanzar un pH de 8 y después se extrae con DCM. Después la fase orgánica combinada se lava con una disolución de NaCl sat. y se seca. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 180 mg de 2-(5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-2-metil-propionitrilo. Rendimiento: 32%; ESI-MS: 169 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,24 min (método B)

Intermedio 7: 2-(5-amino-isoxazol-3-il)-2-metil-propionitrilo



- 20 Etapa 1: 3-Amino-4,4-dimetil-pent-2-endinitrilo

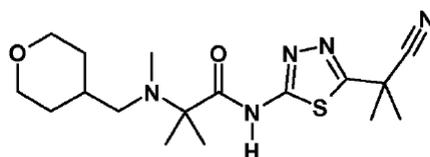
- Una solución de tert amilato de potasio en tolueno (25%, 11,8 mL, 23 mmol) se añade lentamente a una solución de 2,2-dimetil-malononitrilo (2,0 g, 21 mmol) y acetonitrilo (1,2 mL, 23 mmol) en tolueno (20 mL) a 40°C bajo argón. La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 h y después se enfría a 12°C. Se añade agua (5 mL) y la mezcla se agita a 20°C durante 15 min y a 2°C durante 30 min. Filtración, lavado con agua fría (10 mL) y secado bajo vacío proporciona 2,30 g de 3-amino-4,4-dimetil-pent-2-endinitrilo. Rendimiento: 80%; ESI-MS: 136 [M+H]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,5, 4,1, 6,8 ppm.

Etapa 2: 2-(5-amino-isoxazol-3-il)-2-metil-propionitrilo

- 30 A 3-amino-4,4-dimetil-pent-2-endinitrilo (10,0 g, 74 mmol) en MeOH (150 mL) se añade NH₂OH·HCl (10,0 g, 144 mmol). La mezcla se agita a 40°C durante 7 h, se concentra, se suspende en acetato de isopropilo (100 mL) y se lava con NaOH aq. 4 N (2 x 100 mL) y una disolución de NaCl sat. (50 mL). La fase orgánica extraída se concentra para proporcionar 7,40 g de 2-(5-amino-isoxazol-3-il)-2-metil-propionitrilo. Rendimiento: 66%; ESI-MS: 152 [M+H]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,6, 5,1, 6,8 ppm.

Preparación de los compuestos de la presente invención

- 35 Ejemplo 7: N-[5-(ciano-dimetil-metil)-[1,3,4]-tiadiazol-2-il]-2-metil-2-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propionamida



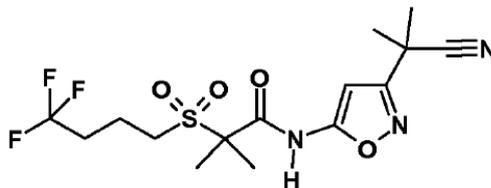
5 A 270 mg (1,25 mmol) del ácido 2-metil-2-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propiónico (intermedio 3) en DMF (3 mL) se añaden 450 μ L (2,58 mmol) de DIPEA y 480 mg (1,26 mmol) de HATU. En un segundo matraz 110 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 2,75 mmol) se añaden a 215 mg (1,27 mmol) de 2-(5-amino[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-propionitrilo (intermedio 6) en DMF (3 mL). Después de 10 min esta mezcla se
 10 añade al ácido activado. La mezcla de reacción se agita durante 30 min adicionales, después se filtra y se purifica por HPLC-MS para dar 50 mg de N-[5-(ciano-dimetil-metil)-[1,3,4]-tiadiazol-2-il]-2-metil-2-[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-propionamida.

Rendimiento: 11%; ESI-MS: 366 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,84 min (método A); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0,92-1,04 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,68-1,76 (m, 3H), 1,83 (s, 6H), 2,09 (d, J=6,53 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,23-3,33 (m, 4H), 3,79 (dd, J= 11,6, 3,5 Hz, 2H), 11,55 (s, 1H) ppm.

Los siguientes ejemplos se preparan de manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

| Ejemplo | Estructura | Rendimiento (%) | ESI-MS [M+H] ⁺ | HPLC (Rt) | ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): |
|---------|------------|-----------------|---------------------------|---------------------|--|
| 8 | | 6 | 429 | 0,32 min (método B) | 1,30 (s, 6H), 1,60-1,79 (m, 4H), 1,83 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 2H), 11,80 (s, 1H) ppm. |
| 4 | | 16 | 349 | 0,74 min (método H) | 0,91-1,04 (m, 2H); 1,19 (s, 6H), 1,68-1,75 (m, 3H), 1,69 (s, 6H), 2,05 (d, J=6,38 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,81 (dd, J=11,4, 3,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 10,9 (s, 1H) ppm. |
| 5 | | 30 | 412 | 0,66 min (método H) | 1,25 (s, 6H), 1,62-1,78 (m, 4H), 1,69 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 11,15 (s, 1H) ppm |

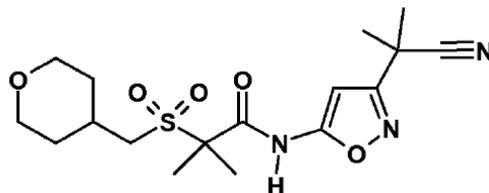
Ejemplo 1: N-[3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propionamida



15 A 100 mg (0,38 mmol) del ácido 2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propiónico (intermedio 5) en tolueno (4,07 mL) se añaden 55,3 μ L (0,76 mmol) de cloruro de tionilo y 3,10 μ L (0,04 mmol) de DIPEA. La solución se agita a reflujo durante 1 h. En un segundo matraz 78,7 μ L (0,46 mmol) de DIPEA se añaden a 63,4 mg (0,42 mmol) de 2-(5-amino-isoxazol-3-il)-2-metil-propionitrilo (intermedio 7) en tolueno (2,03 mL). La mezcla se agita a RT durante 5 min, después se añade al cloruro de ácido y se continúa la agitación a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se purifica
 20 por HPLC-MS para dar 78,7 mg de N-[3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(4,4,4-trifluoro-butano-1-sulfonyl)-propionamida. Rendimiento: 52%; ESI-MS: 396 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1,14 min (método G); ¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d6): 1,68 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,47-2,52 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 11,64 (s, 1H) ppm.

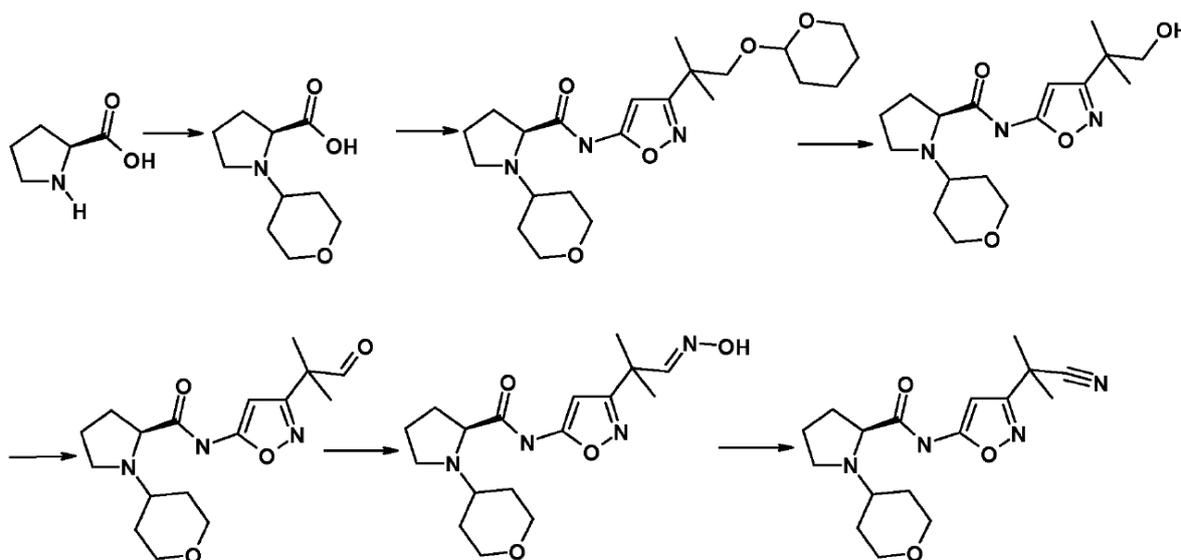
Ejemplo 2: N-[3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propionamida



- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 a partir de 100 mg (0,40 mmol) del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-propiónico (intermedio 2) y 66,4 mg (0,44 mmol) de 2-(5-amino-isoxazol-3-il)-2-metil-propionitrilo (intermedio 7).

Rendimiento: 48%; ESI-MS: 384 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,96 min (método G); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,48-2,51 (m, 2H), 3,19 (d, J = 6,81 Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 11,57 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 6: [3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il] amida del ácido (S)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico



Etapas 1: Ácido (S)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

- 15 A L-prolina (1,00 g; 8,69 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL), ácido acético (1,98 mL; 33,0 mmol) se añade tetrahidro-piran-4-ona (0,87 g; 8,69 mmol) y Na₂SO₄ (~10 equivalentes). Después de 45 minutos de agitación en un agitador orbital, se añade una resina Mp-triacetoxiborohidruro (4,27 g; 10,42 mmol). La mezcla se agita a RT durante una noche y se filtra y la resina se lava con DCM. Los filtrados combinados se lavan con una solución de NaHCO₃ aq. sat. y una solución de NaCl sat., se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a vacío. El exceso de ácido acético se elimina mediante sucesivas destilaciones azeotrópicas con tolueno en el rotavapor para dar el ácido (S)-1-(Tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico. ESI-MS: 200 [M+H]⁺

Etapas 2: (3-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-isoxazol-5-il)-amida del ácido (S)-1-(Tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

- 25 A 1,20 g (6,02 mmol) del ácido (S)-1-(Tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico en DMF (50 mL) se añaden 3,67 mL (21,1 mmol) de diisopropil-etil-amina y 3,44 g (9,03 mmol) de HATU. La solución se agita a RT durante 1 h. En un segundo matraz a 1,45 g (6,02 mmol) de 3-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-isoxazol-5-ilamina (intermedio 7a) en DMF (25 mL) se añaden 602 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%; 15,1 mmol) bajo enfriamiento en un baño de hielo. Después esta solución se añade al ácido activado y la agitación se continúa durante 48 h. La mezcla de reacción se purifica por HPLC-MS para dar 0,51 g de (3-[1,1-dimetil-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-isoxazol-5-il)-amida del ácido (S)-1-(Tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico. Rendimiento: 20%; ESI-MS: 422 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1,55 min (método C)

30

Etapa 3: [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

5 A 400 mg (0,95 mmol) (3-[1,1-dimetil-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-isoxazol-5-yl)-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico en EtOH (6,00 mL) se añaden 119 mg (0,47 mmol) de p-toluensulfonato de piridinio. La reacción se agita a 75°C durante 28 h. La mezcla de reacción se purifica por HPLC-MS para dar 240 mg de [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico. Rendimiento: 75%; ESI-MS: 338 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,82 min (método D)

Etapa 4: [3-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

10 A 180 mg (0,53 mmol) de [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico en DCM (1,74 mL) se añaden 317 mg (0,75 mmol) de (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (Dess-Martin-periodinano). La mezcla de reacción se agita a RT durante 1 h, se diluye con una solución de NaHCO₃ aq. sat. y se agita durante 30 min. adicionales. Se separan las fases; la fase orgánica se lava con una solución de NaCl sat. y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina bajo presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EE) para dar 93,0 mg de [3-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico. Rendimiento: 52%; ESI-MS: 336 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1,12 min (método E)

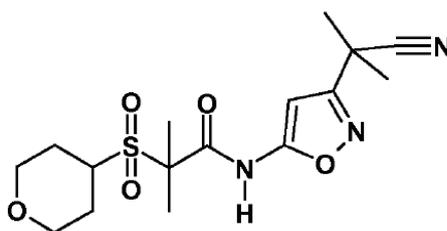
Etapa 5: [3-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

20 A 90,0 mg (0,27 mmol) de [3-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico en MeOH (3,00 mL) se añaden 22,4 mg (0,32 mmol) del hidrocloreto de hidroxilamina y 58,5 µL (0,72 mmol) de piridina. La reacción se agita a 60°C durante 3 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC-MS para dar 79,0 mg de [3-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico. Rendimiento: 84%; ESI-MS: 351 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1,04 min (método E)

25 Etapa 6: [3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

30 79,0 mg (0,23 mmol) de [3-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico se añaden a 1,00 mL de anhídrido trifluoroacético y se agita a 100°C durante 3 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC-MS para dar 32,6 mg de [3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido (S)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico. Rendimiento: 44%; ESI-MS: 333 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,66 min (método F); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,31-1,53 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,69-1,81 (m, 4H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 9,70 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3: N-[3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propionamida

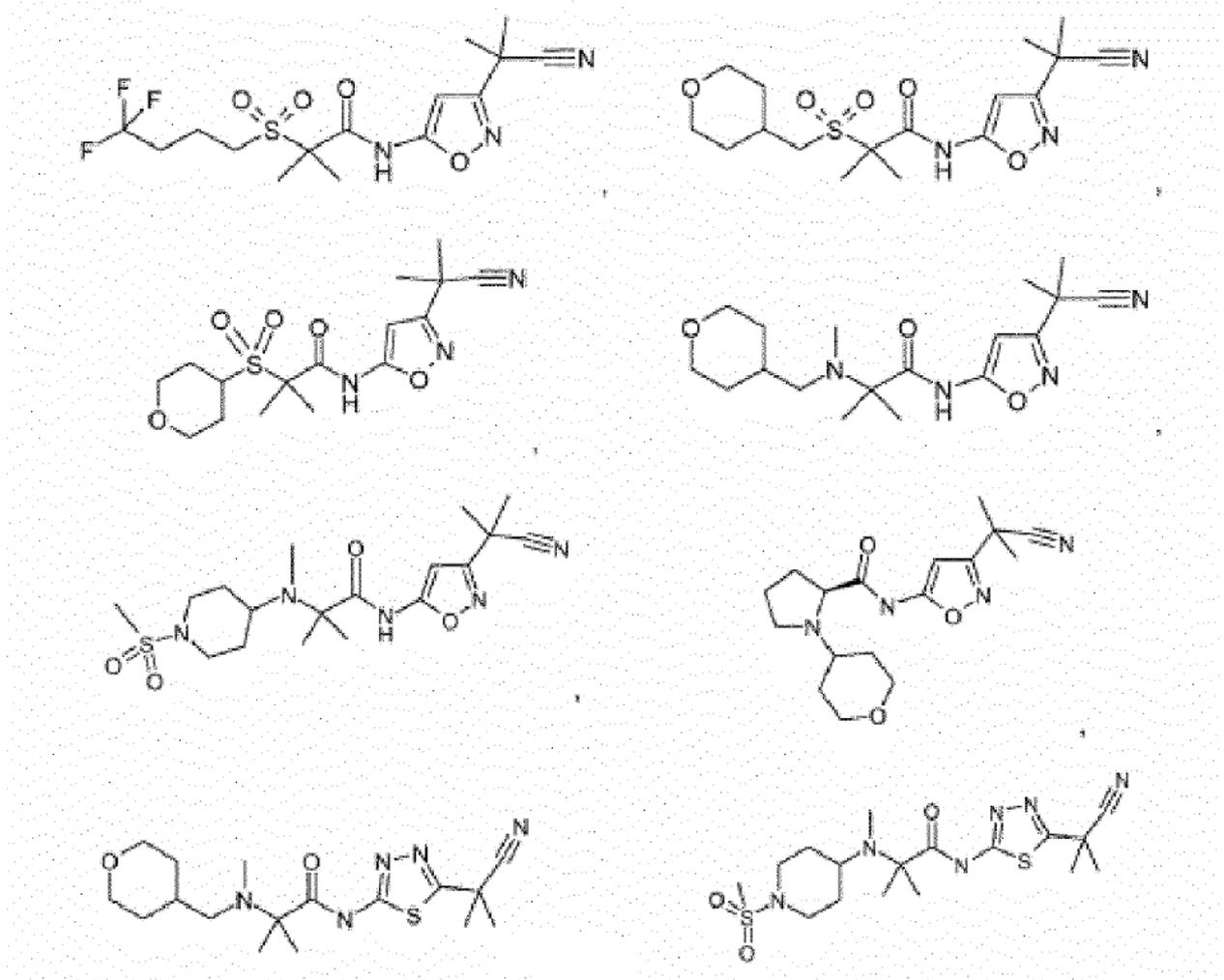


35 A 3,43 g (14,6 mmol) del ácido 2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propiónicp (intermedio 1) en 38 mL de tolueno y 17 µL de piridina a 90°C se añaden 2,60 g (21,8 mmol) de SOCl₂ gota a gota en 20 min y la agitación se continúa durante 2 h a 90 °C. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se coevapora dos veces con tolueno (16 mL cada vez) para dar el crudo del cloruro de ácido. A 2,00 g de 2-(5-amino-isoxazol-3-il)-2-metil-propionitrilo (13,2 mmol, intermedio 7) en 14 mL de tolueno se añaden 3,80 mL (21,8 mmol) de DIPEA. A esta mezcla a 60°C se añade gota a gota una mezcla del cloruro de ácido en 16 mL de tolueno en 10 min y la agitación se continúa durante una noche a 50°C. Después de la adición de agua (24 mL) la mezcla se calienta a 70°C durante 2 h y después se deja enfriar a RT. El precipitado se filtra, se lava con agua (2 x 8 mL) y se seca a 50°C para dar 3,43 g de N-[3-(ciano-dimetil-metil)-isoxazol-5-il]-2-(tetrahydro-piran-4-sulfonil)-propionamida.

45 Rendimiento: 70%; ESI-MS: 370 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0,89 min (método F); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,62-1,72 (m, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 1,80-1,87 (m, 2H), 3,30-3,42 (m, 3H), 3,86-3,93 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 11,57 (s, 1H) ppm.

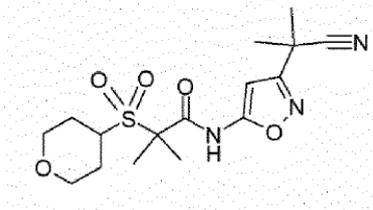
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



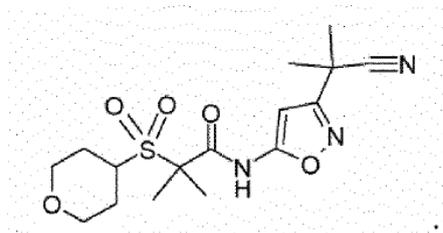
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

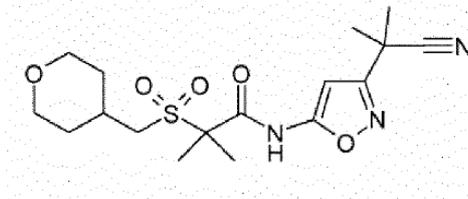


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso como un medicamento.
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención del dolor.
- 15 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4 para uso en el tratamiento del dolor.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4 para uso en la prevención del dolor.
- 20 13. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor es dolor neuropático.
14. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático periférico, dolor asociado con la neuropatía periférica diabética, dolor asociado con radiculopatía lumbosacral y dolor asociado con neuralgia post herpética.
- 25 15. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor es neuralgia trigeminal, síndrome del dolor regional complejo Tipo I, o síndrome del dolor regional complejo Tipo II.
16. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor es dolor lumbar, dolor de cadera o dolor de pierna.
- 30 17. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor es dolor neuropático relacionado con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
18. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor es dolor de espalda crónico o fibromialgia.
- 35 19. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el dolor es dolor tumoral, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor debido al intestino irritable, dolor debido a osteoartritis, o dolor debido a neuropatía diabética.
20. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 2-4 para uso en el tratamiento de síndrome del intestino irritable, osteoartritis, o neuropatía diabética.
- 40 21. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el dolor neuropático es dolor post accidente cerebro vascular, dolor debido a una lesión del sistema nervioso cerebral, o dolor debido a esclerosis múltiple.