

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 818**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01)		
A61K 31/4535	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/551	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 21/00	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2014 PCT/JP2014/065141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14196644**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2014 E 14807340 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3006443**

54 Título: **Compuesto de benzotiofeno**

30 Prioridad:

06.06.2013 JP 2013119416

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

08.06.2018

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIHARA, TSUKASA;
IKEGAI, KAZUHIRO;
KURIWAKI, IKUMI;
HISAMICHI, HIROYUKI;
TAKESHITA, NOBUAKI y
TAKEZAWA, RYUICHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 671 818 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

Compuesto de benzotiofeno

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de benzotiofeno útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para el tratamiento de dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia. Además, la invención se refiere a un agente para prevenir y/o tratar dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia que comprende un compuesto intermedio que es un activador del canal del potasio activado por conductancia del calcio (denominado a partir de ahora en el presente documento como activador del canal IK1).

15 Antecedentes de la técnica

Un canal de potasio activado por calcio se expresa en diferentes células animales, y tiene un papel fundamental en la regulación de funciones celulares. Es decir, el canal de potasio activado por calcio realiza la excreción del calcio por apertura del canal en respuesta al calcio intracelular en células excitables y no excitables, y regula los potenciales de membrana mediante la inducción de hiperpolarización posterior. El canal de potasio activado por calcio se clasifica entre canal de conductancia grande (BK), canal de conductancia pequeña (SK), y canal de conductancia intermedia (IK). En estos canales, se ha conformado que el canal IK se expresa en linfocitos, glóbulos rojos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, epitelios de las vías respiratorias, y tracto gastrointestinal, nervios periféricos, ganglios de la raíz dorsal, y similares, y se ha sugerido que el canal del IK está implicado en enfermedades que se dirigen a los mismos (Current Medicinal Chemistry, 2007, vol. 14, págs. 1437-1457). Además, derivado del hecho que se ha notificado que el aperturizador IK1/SK dual mejora la hipersensibilidad visceral y el movimiento anómalo del intestino (Gastroenterology, 2008, vol. 134, volumen 4, Suplemento 1, p. A-544, T1386), se ha sugerido una posibilidad para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS).

Por otro lado, existe un informe acerca de que el canal IK1 se expresa en el sistema nervioso sensorial, pero no hay cambios en el nivel de expresión en un modelo de dolor neuropático y en un modelo de dolor inflamatorio (Neuroscience, 2005, vol. 131, p. 161-175) y un informe de que IK1 está implicado en la acción analgésica de un agonista de PPAR (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, vol. 319, págs. 1051-1061). Sin embargo, no se ha conseguido ninguna certeza sobre de la relación entre el canal IK1 y un trastorno del dolor. Además, muy pocos informes muestran que el activador del canal IK1 sea eficaz en el dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia, usando modelos de la enfermedad en animales. A este respecto, los documentos WO2008/054435 y WO02/062745 se refieren a la modulación de canales del potasio activados por conductancia del calcio para el tratamiento de i.a. dolor.

40 Divulgación de la invención**Problemas que va a resolver la invención**

La invención proporciona un compuesto novedoso que es útil como principio activo de un fármaco, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia.

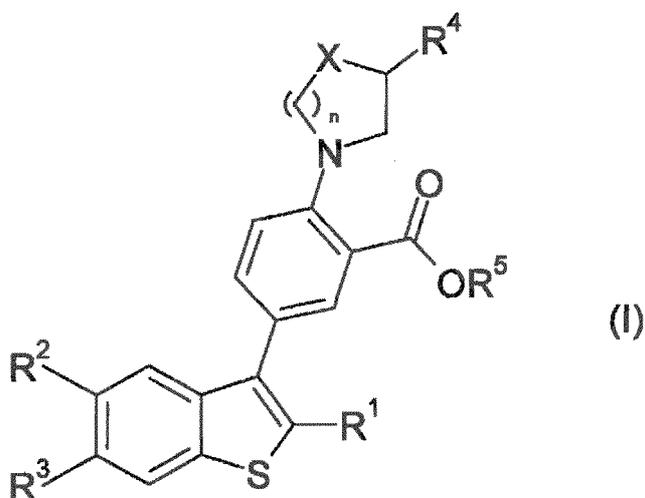
Además, la invención se refiere a un agente para prevenir o tratar el dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia que comprende un activador del canal IK1.

50 Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo amplios estudios sobre los activadores del canal IK1 y, como resultado, han descubierto que el compuesto de benzotiofeno de la invención tiene excelentes efectos, completando de esta forma la invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[Prod. Quím. 1]



(En la fórmula,

- 5 X es -O-, -CH₂-, -NH-, o -N(alquilo inferior)-,
 n es un número entero de 1 a 3,
 R¹ es -H, halógeno, o alquilo inferior,
 cada uno de R² y R³ son iguales o diferentes entre sí, y son -H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior,
 R⁴ es -H o -Lk-NH-R⁰,
- 10 Lk es alquileo inferior o un enlace,
 R⁰ es alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, o cicloalquilo,
 siempre que, cuando en un caso R⁴ es -H, X es -N(alquilo inferior)-, y
 R⁵ es -H o alquilo inferior.)
- 15 Además, salvo que se especifique otra cosa, cuando los símbolos de una determinada fórmula química de la presente memoria descriptiva también se utilicen en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.
- 20 Además, se ha descubierto mediante ensayos farmacológicos que utilizan modelos de la enfermedad en animales que un activador del canal IK1 es eficaz para el dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia, completando de esta forma la invención.
- Es decir, la presente invención se refiere a un agente para prevenir y/o tratar dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia que comprende un activador del canal IK1 como principio activo.
- 25 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar el dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.
- 30 Mientras tanto, la composición farmacéutica incluye un agente para el tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.
- 35 Además, la presente divulgación se refiere a:
- (1) uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia;
 - (2) uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para el tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia;
 - 40 (3) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para el tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia; y
 - (4) un método para el tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo a un sujeto.
- 45 Mientras tanto, el término "sujeto" es un ser humano u otro animal que necesita prevención o tratamiento del mismo, y de acuerdo con una determinada realización, un ser humano que necesita prevención o tratamiento del mismo.

Efectos de la invención

Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene un efecto de activación del canal IK1, y se puede usar como agente para prevención y/o tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia.

Además, el activador del canal IK1 también se puede usar como agente para prevenir y/o tratar el dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia.

10 Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la invención se describirá detalladamente.

En la presente memoria descriptiva, el alquilo inferior es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (también denominado como alquilo C₁₋₆; el número de átomos de carbono se va a denominar de la misma forma a partir de ahora en el presente documento), y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares. En otra realización, el alquilo inferior es alquilo C₁₋₄, en una realización adicional, el alquilo inferior es metilo, etilo, n-propilo, o terc-butilo, en otra realización adicional, el alquilo inferior es metilo, en otra realización adicional, el alquilo inferior es un alquilo lineal o ramificado que tiene 4 átomos de carbono (alquilo C₄), y en otra realización adicional, el alquilo inferior es terc-butilo.

En la memoria descriptiva, el "haloalquilo inferior" es alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno. En otra realización, el haloalquilo inferior es alquilo inferior sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, y en una realización adicional, el haloalquilo inferior es -CF₃.

En la memoria descriptiva, el "alquileo inferior" es un alquileo C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metil metileno, etil etileno, 1,2-dimetil etileno, 1,1,2,2-tetrametil etileno, y similares. En otra realización, el alquileo inferior es alquileo C₁₋₄, en una realización adicional, el alquileo inferior es alquileo C₄, y en otra realización adicional, el alquilo inferior es metileno.

En la memoria descriptiva, "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

En la memoria descriptiva, el "cicloalquilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono (C₃₋₁₀), y puede tener un puente. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y similares. En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₈), y en una realización adicional, el cicloalquilo es ciclobutilo.

Se muestran a continuación realizaciones de la invención.

(1) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R¹ es -H, -F, o -CH₃, en otra realización, R¹ es -H o alquilo inferior, en una realización adicional, R¹ es -H o -CH₃, en otra realización adicional, R¹ es -H, en otra realización adicional, R¹ es halógeno, en otra realización adicional, R¹ es -F, en otra realización adicional, R¹ es alquilo inferior, y en otra realización adicional, R¹ es -CH₃.

(2) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R² es -H o halógeno, en otra realización, R² es -H, -F, o -Cl, en una realización adicional, R² es -H, en otra realización adicional, R² es halógeno, y en otra realización adicional, R² es -F o -Cl.

(3) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R³ es halógeno o un haloalquilo inferior, en otra realización, R³ es -F, -Cl, o -CF₃, en una realización adicional, R³ es halógeno, en otra realización adicional, R³ es -F o -Cl, en otra realización adicional, R³ es -Cl, en otra realización adicional, R³ es haloalquilo inferior, y en otra realización adicional, R³ es -CF₃.

(4) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R⁴ es -Lk-NH-R⁰.

(5) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que Lk es alquileo inferior, en otra realización, Lk es alquileo C₁₋₄, y en una realización adicional, Lk es -CH₂-.

(6) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R⁰ es alquilo C₄, -alquilen C₄-OH o cicloalquilo C₃₋₈, en otra realización, R⁰ es cicloalquilo C₃₋₈, en una realización adicional, R⁰ es ciclobutilo, en otra realización adicional, R⁰ es alquilo C₄, y en otra realización adicional, R⁰ es terc-butilo.

(7) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R⁵ es -H o -CH₃, y en otra realización, R⁵ es -H.

(8) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que X es -O- o -CH₂-, en otra realización, X es -O-, y en una realización adicional, X es -CH₂-.

(9) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que n es 2.

(10) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, que es una combinación de dos o más de las realizaciones que se han descrito en (1) a (9).

Además, los ejemplos específicos de la combinación de (10) incluyen las siguientes realizaciones.

(11) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R^1 es alquilo inferior, R^2 es -H, R^3 es halógeno, R^4 es -Lk-NH- R^0 , Lk es -CH₂-, R^0 es cicloalquilo C₃₋₈, R^5 es -H, X es -O-, y n es 2.

(12) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R^1 es -H, R^2 es un halógeno, R^3 es haloalquilo inferior, R^4 es -Lk-NH- R^0 , Lk es -CH₂-, R^0 es cicloalquilo C₃₋₈, R^5 es -H, X es -O-, y n es 2.

5 (13) Un compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo, en la que R^1 es alquilo inferior, R^2 es halógeno, R^3 es halógeno, R^4 es -Lk-NH- R^0 , Lk es -CH₂-, R^0 es cicloalquilo C₃₋₈, R^5 es -H, X es -O-, y n es 2.

Además, los ejemplos de otras realizaciones específicas de la combinación de (10) incluyen las siguientes (a) a (f).

10 (a) Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^4 es -Lk-NH- R^0 .

(b) El compuesto de (a) y una sal del mismo, en la que X es -O- o -CH₂-.

(c) El compuesto de (b) y una sal del mismo, en la que n es 2.

(d) El compuesto de (c) y una sal del mismo, en la que Lk es -CH₂-.

(e) El compuesto de (d) y una sal del mismo, en la que R^5 es -H.

15 (f) El compuesto de (e) y una sal del mismo, en la que R^0 es alquilo C₄-, alquilen C₄-OH o cicloalquilo C₃₋₈.

Los ejemplos de realizaciones de los compuestos específicos incluidos en la invención incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos:

20 ácido 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico,
 ácido 5-(6-cloro-2-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico,
 ácido 2-((3R)-3-[(terc-butilamino)metil]piperidin-1-il)-5-[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il]benzoico,
 ácido 5-[5-cloro-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il]-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico, o
 ácido 5-(6-cloro-5-(fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico.

25 Los ejemplos de otras realizaciones de los compuestos específicos incluidos en la invención incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos:

30 bromhidrato del ácido 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico,
 clorhidrato del ácido 5-(6-cloro-2-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico,
 clorhidrato del ácido 2-((3R)-3-[(terc-butilamino)metil]piperidin-1-il)-5-[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il]benzoico,
 clorhidrato del ácido 5-[5-cloro-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il]-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico, o
 clorhidrato del ácido 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico.

40 Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes como isómeros geométricos dependiendo de los tipos de sus sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, incluso en los casos donde los compuestos de fórmula (I) aparecen solo en una forma isomérica, la invención abarca otros isómeros y también abarca isómeros separados o las mezclas de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial, y pueden estar presentes isómeros ópticos basados en los mismos. La invención también incluye un isómero óptico separado del compuesto de fórmula (I) o una mezcla del mismo.

45 Además, se describe también un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares, mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Como el grupo formador del profármaco, los grupos descritos en Prog. Med., 1985, vol. 5, págs. 2157-2161, y "Pharmaceutical Research and Development, Drug Design" (Hirokawa Publishing Company), 1990, vol. 7, págs. 163-198 se pueden ilustrar.

55 Además, las sales del compuesto de fórmula (I) son una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y el compuesto de fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo de los tipos de sus sustituyentes. Los ejemplos específicos de la sal incluyen las sales de adición de ácidos de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoil tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, sales de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares, y bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales de diversos aminoácidos tales como acetilileucina, y similares, y derivados de aminoácidos, sal de amonio, y similares.

65 Además, la invención también abarca diversos hidratos o solvatos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y sustancias que tienen polimorfismo cristalino. Además, la invención también incluye compuestos marcados con

varios isótopos radiactivos o no radiactivos.

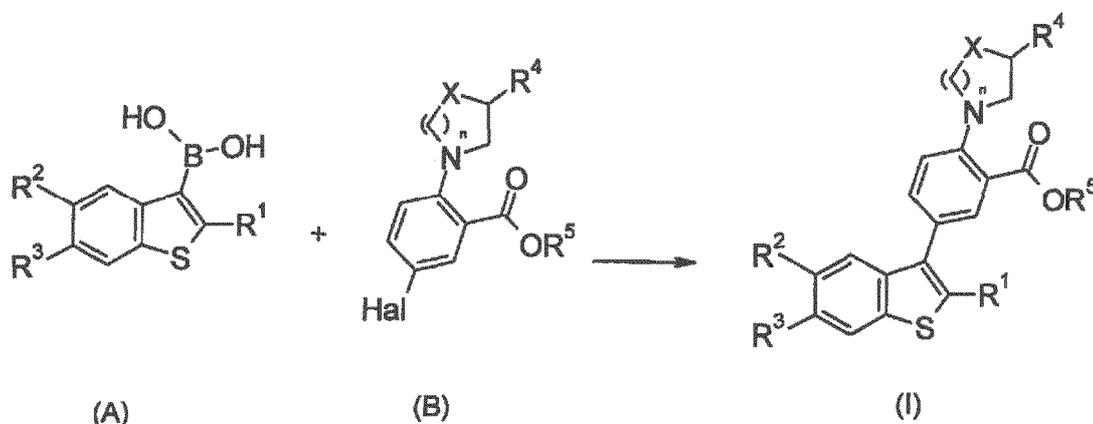
(Procedimiento de preparación)

5 el compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, utilizando las características basadas en la estructura básica del mismo o los tipos de sustituyentes. En ese momento, puede ser eficaz en una tecnología de preparación que el grupo funcional esté sustituido con un grupo protector adecuado (grupo que se pueda convertir fácilmente en el grupo funcional) en la etapa que comienza con un material de partida para formar un intermedio dependiendo de los tipos de grupos funcionales. Como tales
10 grupos protectores, pueden ilustrarse los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)" escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y estos pueden seleccionarse y utilizarse adecuadamente dependiendo de las condiciones de reacción. En tal procedimiento, en primer lugar, se introduce el grupo protector, se lleva a cabo la reacción, y el grupo protector se elimina, según sea necesario. Haciendo esto, es posible obtener un compuesto deseado.

15 Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) puede prepararse realizando adicionalmente la reacción introduciendo un grupo específico en la etapa que comienza con un material de partida para formar un intermedio de la misma manera que para el grupo protector descrito anteriormente, o usando el compuesto obtenido de fórmula (I). La reacción puede realizarse aplicando procedimientos conocidos por los expertos en la materia, tales como esterificación general, amidación, deshidratación o similar.
20

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán procedimientos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los métodos de preparación se puede llevar también a cabo con referencia a las referencias descritas en la descripción. Además, el método de preparación de la presente invención no se limita a
25 los ejemplos descritos a continuación.

[Prod. Quím. 2]



30 (En la fórmula, Hal representa Cl, Br, o I).

El compuesto de fórmula (I) incluye (i) el compuesto de fórmula (I), en el que R^5 es alquilo inferior (denominado a partir de ahora en el presente documento compuesto de fórmula (I-1)), y (ii) el compuesto de fórmula (I), en el que R^5
35 es -H (denominado a partir de ahora en el presente documento compuesto de fórmula (I-2)). Se describirá a continuación cada procedimiento de preparación general.

(i) El compuesto de fórmula (I-1) se puede preparar a partir de los compuestos (A) y (B). La reacción es la que se denomina un acoplamiento de Suzuki, en la que el compuesto (I) se prepararse haciendo reaccionar un compuesto de ácido borónico (A) y el compuesto (B). La reacción puede llevarse a cabo en la ausencia de un disolvente, o de un disolvente que sea inerte para la reacción, tal como hidrocarburos aromáticos incluidos tolueno, xileno y similares, éteres incluidos Et₂O, THF, DME, dioxano, y similares, hidrocarburos halogenados incluidos DCM, DCE, cloroformo, y similares, y disolventes apróticos incluidos DMF, DMSO, EtOAc, CH₃CN, y similares, y con calentamiento a reflujo desde la temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo en presencia de paladio, un ligando de fosfina, y una base metálica. Como el paladio, se pueden usar Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, y similares. Como el ligando de fosfina, se pueden usar BINAP, DPPF, PPh₃, P(Bu^t)₃ y similares. Como la base metálica, se pueden usar Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOBu^t, K₃PO₄ y similares.
40

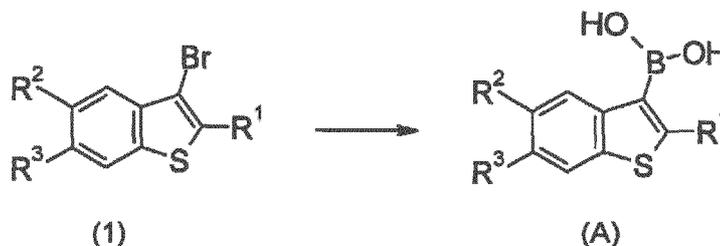
(ii) El compuesto de fórmula (I-2) se puede preparar por desalquilación de R^5 en el compuesto de fórmula (I-1). Por ejemplo, la desalquilación es una hidrólisis y similar. En el caso de una hidrólisis alcalina, se pueden usar bases metálicas tales como NaOH, KOH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares. En el caso de una hidrólisis ácida, se
50

pueden usar ácido clorhídrico y similares. En ambos casos, la temperatura de reacción está comprendida entre enfriamiento con hielo a condiciones de reflujo, y es posible llevar a cabo la reacción en condiciones en las que un sustrato no se descomponga. Como disolventes, se pueden usar alcoholes tales como MeOH, EtOH, y similares, disolventes apróticos tales como DMF, DMSO, y similares, agua o disolventes mixtos de los mismos.

5

(Síntesis del material de partida 1)

[Prod. Quím. 3]



10

Se puede obtener el compuesto de partida (A) mediante la reacción de un compuesto (1) y compuestos de ácido bórico tales como triisopropilborato y similares.

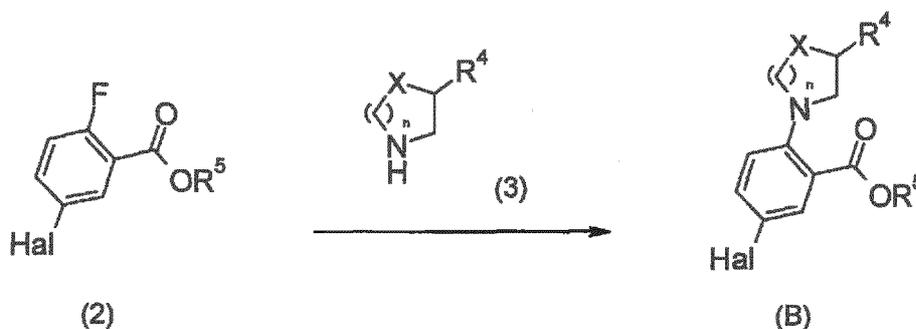
15 En la reacción, el compuesto (1) y un compuesto de ácido bórico tal como triisopropilborato y similares se mezclan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, se añade a la mezcla un reactivo de organolitio tal como nBuLi y similares con enfriamiento en un intervalo de -78 °C a 0 °C y el producto resultante se agita en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente, normalmente entre temperatura baja y temperatura ambiente, preferentemente de 0 °C a 30 °C, de 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, hidrocarburos tales como hexano y similares, y éteres tales como Et₂O, THF, y similares siempre que el disolvente no interfiera con la reacción.

20

(Síntesis del material de partida 2)

25

[Prod. Quím. 4]



30 Se puede obtener el compuesto de partida (B) mediante la reacción de un compuesto (2) y un compuesto (3).

En la reacción, el compuesto (2) y el compuesto (3) se mezclan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte para la reacción, o en ausencia de un disolvente, normalmente, durante de 0,1 horas a 5 días desde enfriamiento a calentamiento con reflujo, preferentemente de 0 °C a 80 °C. Los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMSO, EtOAc, CH₃CN, y los disolventes mixtos de los mismos. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica tal como TERA, DIPEA, y similares, o en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH, y similares, este caso puede ser ventajoso en términos de progreso regular de la reacción.

35

40

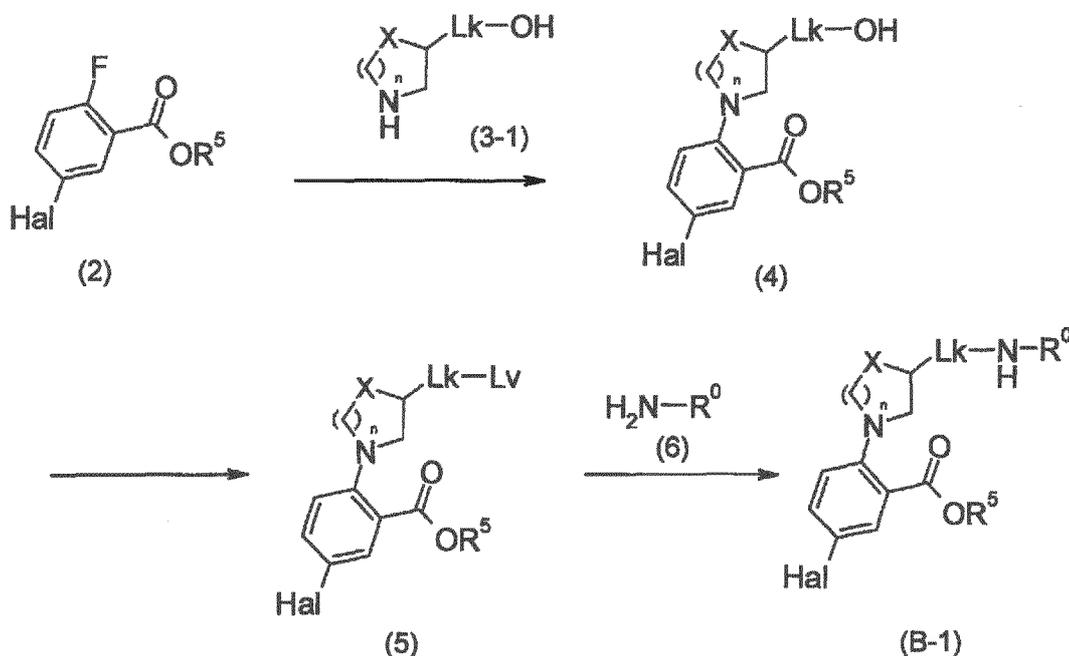
[Referencias]

S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991
 "Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005)
 (Maruzen Co., Ltd.)

45

(Síntesis del material de partida 3)

[Prod. Quím. 5]



5

(En la fórmula, Lv representa halógeno, -OM, -OT o similares).

Se obtiene un compuesto (B-1), que es una realización del compuesto de partida (B), por conversión de un compuesto (4), que se obtiene mediante reacción del compuesto (2) y un compuesto (3-1), a un compuesto (5) y posteriormente mediante reacción con un compuesto (6). El compuesto (4) se obtiene a partir del compuesto (2) y el compuesto (3-1) de la misma manera que se ha descrito para la síntesis del material de partida 2 descrita anteriormente. El compuesto (5) se obtiene por conversión de un grupo OH del compuesto (4) en un grupo saliente tal como halógeno, -OM, -OT o similares, utilizando métodos normales ("Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)). En una etapa final, el compuesto (B-1) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (5) y el compuesto (6) utilizando las mismas condiciones que en la Síntesis del material de partida 2 anteriormente descrita.

El compuesto de fórmula (I) se aísla y se purifica como un compuesto libre, una de sus sales, un hidrato, un solvato o una sustancia con polimorfismo cristalino. La sal del compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante una reacción de formación de sal común.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo aplicando operaciones químicas usuales tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado, o pueden separarse usando una diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se obtienen con métodos de resolución óptica generales (por ejemplo, cristalización fraccionada que conduce a una sal diastereomérica con una base o un ácido ópticamente activo, o cromatografía utilizando una columna quiral o similar) de una mezcla racémica, y también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) se confirmó mediante los siguientes ensayos.

Además, en los Ejemplos de ensayo 2 a 6, se utilizó una suspensión de metilcelulosa al 0,5 % como fármaco experimental.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de medición de la actividad de apertura del canal IK1

Las células ((1) T84 (que se conocen como células que expresan el canal IK1) o (2) células que expresan el canal IK1 humano (transgén: NM_002250.2, utilización de células: CHO dhfr-) se sembraron en microplacas de 384 pocillos de forma que tuvieran 12000 células/pocillo. Tras la incubación durante la noche, se succionó el medio, y se añadieron 20 μ l de Reactivo de ensayo del potencial de membrana FLIPR (kit de Ensayo del potencial de membrana

FLIPR, fabricado por Molecular Devices LLC) al medio, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se midió la intensidad de la fluorescencia a 530 nm/590 nm, que se ajustó como un valor previo. Se añadieron 20 µl de una solución tampón que contenía un fármaco experimental (que contiene ácido plurónico al 0,01 % y Hepes-NaOH 20 mM (pH7,4); CHAPS al 0,2 % en HBSS), seguido por incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, y se midió el valor posterior. Se determinó la actividad del fármaco experimental a partir de valores relativos donde el tratamiento con NS-309 (6,7-dicloro-1*H*-indol-2,3-dion 3-oxima, fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC; 0,2 µM; solución DMSO) se ajustó al 100 %, y el tratamiento con DMSO se ajustó al 0 %. Se representó gráficamente el valor de la actividad (%) para cada concentración frente a una concentración del fármaco experimental y se calculó el valor de la CE₅₀ según un método de regresión logística.

Los valores de la CE₅₀ de la acción de apertura de un canal IK1 de los diversos compuestos de los Ejemplos representativos de la invención se muestran en la siguiente Tabla (en la Tabla, N.º significa un número, y Ej significa el número de un compuesto de Ejemplo. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento). La Tabla 1 muestra los resultados cuando se utilizan linfocitos T84, y la Tabla 2 muestra los resultados cuando se utilizan células que expresan el canal IK1 humano (transgén: NM_002250.2, utilización de células: CHO dhfr-). Con P < 0,05 en cada ensayo, se determinó que había una diferencia significativa.

[Tabla 1]

N.º	CE ₅₀	N.º	CE ₅₀
Ej10	3,89 µM	Ej14	3,17 µM
Ej11	3,07 µM	Ej16	8,04 µM
Ej12	1,75 µM	Ej18	0,920 µM
Ej13	3,76 µM	Ej19	1,50 µM

[Tabla 2]

N.º	CE ₅₀	N.º	CE ₅₀
Ej10	0,093 µM	Ej14	0,028 µM
Ej11	0,011 µM	Ej16	0,033 µM
Ej12	0,024 µM	Ej18	0,048 µM
Ej13	0,052 µM	Ej19	0,0055 µM

Ejemplo de ensayo 2: Efecto sobre el dolor abdominal por distensión colorrectal en rata

Después que se anestesiaran ratas Wistar macho (CLEA Japan, Inc.) con isoflurano, se insertó un balón en el colon. Tras despertar, se administró por vía oral el fármaco experimental, y después de 1 hora, se midió el dolor abdominal inducido por la expansión del balón como un indicador de un comportamiento de flexión abdominal. Cada estímulo (15, 30, 45, 60 mm de Hg) se llevó a cabo repetidamente durante 5 minutos a intervalos de 5 minutos. Se llevó a cabo una prueba de diferencias significativas en un grupo con disolvente y un grupo con el fármaco experimental mediante comparación entre grupos utilizando el test de la t de Student o la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Con P < 0,05 en cada ensayo, se determinó que había una diferencia significativa.

La eficacia en el ensayo del dolor abdominal por distensión colorrectal en rata de los diversos compuestos de Ejemplo representativos de la invención se muestra en la siguiente Tabla (en la Tabla, DME significa dosis mínima eficaz. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento). Cada compuesto de Ejemplo de los Ej10 o Ej18 presentó una actividad significativa en cada dosis que se muestra en la siguiente Tabla.

[Tabla 3]

N.º	DME	N.º	DME
Ej10	0,3 mg/kg	Ej18	0,3 mg/kg

Ejemplo de ensayo 3: Efecto inhibitor sobre la distribución de pesos en las extremidades traseras de ratas con artritis inducida por adyuvante

Este modelo es un modelo para estudiar el dolor inflamatorio. 50 µl de Mycobacterium tuberculosis H37Ra muertos (fabricados por DIFCO Laboratories) suspendidos en parafina líquida se administraron por vía subcutánea en una almohadilla plantar de la extremidad trasera derecha de una rata Lewis hembra (proporcionada por Charles River Laboratories, Japón) para ser 10 mg/ml. Al día siguiente, el disolvente o el fármaco experimental se administraron

por vía oral. Después de 1 o 2 horas, se midió la distribución de pesos entre las extremidades traseras izquierda y derecha utilizando un probador de la incapacidad (fabricado por Linton Instrumentation). Se llevó a cabo una prueba de diferencias significativas en un grupo con disolvente y un grupo con el fármaco experimental mediante comparación entre grupos utilizando el test de la t de Student o la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Con P < 0,05 en cada ensayo, se determinó que había una diferencia significativa.

5

La eficacia en la prueba de artritis en rata inducida por adyuvante de varios compuestos de Ejemplo representativos de la invención se muestra en la siguiente Tabla. Cada compuesto de Ejemplo Ej10, Ej11, Ej14 o Ej18 presentó una actividad significativa en cada dosis que se muestra en la siguiente Tabla.

10

[Tabla 4]

N.º	DME	N.º	DME
Ej10	3 mg/kg	Ej14	1 mg/kg
Ej11	3 mg/kg	Ej18	3 mg/kg

Ejemplo de ensayo 4: Efecto inhibitor sobre la distribución de pesos en las extremidades traseras en un modelo de artrosis inducido por monoyodoacetato

15

Este modelo es un modelo de artrosis, y la acción sobre el dolor de la artrosis se puede evaluar utilizando el modelo. Este ensayo se llevó a cabo basándose en The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010, vol. 334, págs. 955-963. Bajo anestesia de isoflurano, se administró individualmente 1 mg/sitio de solución de monoyodoacetato (denominado a partir de ahora en el presente documento MIA) (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC) en la cavidad de la articulación de la rodilla derecha de ratas SD macho (proporcionadas por Charles River Laboratories, Japón). Se disolvió MIA en solución salina fisiológica, y se administraron 50 µl de la misma utilizando una aguja de 0,5 pulgadas (1,27 cm) y calibre 27. 3 semanas después de la administración de MIA, el disolvente o el fármaco experimental se administraron por vía oral. Después de 1 o 2 horas, se midió la distribución de pesos entre la extremidad trasera izquierda y la derecha utilizando un probador de la incapacidad (fabricado por Linton Instrumentation). Se llevó a cabo una prueba de diferencias significativas en un grupo con disolvente y un grupo con el fármaco experimental mediante comparación entre grupos utilizando el test de la t de Student o la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Con P < 0,05 en cada ensayo, se determinó que había una diferencia significativa.

20

25

La eficacia con respecto al modelo de artrosis inducido por monoyodoacetato de varios compuestos de Ejemplo representativos de la invención se muestra en la siguiente Tabla. Cada compuesto de Ejemplo Ej10, Ej11, Ej14 o Ej18 presentó una actividad significativa en cada dosis que se muestra en la siguiente Tabla.

30

[Tabla 5]

N.º	Tasa de mejora	N.º	Tasa de mejora
Ej10	>50 %(1mg/kg)	Ej14	42 %(1mg/kg)
Ej11	>50 %(1mg/kg)	Ej18	>50 %(1mg/kg)

Ejemplo de ensayo 5: Efecto sobre el valor umbral de la sensibilidad en un modelo de mialgia inducida por reserpina

35

Este modelo es un modelo que imita una enfermedad de fibromialgia. Este ensayo se llevó a cabo basándose en Pain, 2009, vol. 146, págs. 26-33. Se administró reserpina por vía subcutánea (1 mg/kg) a ratas SD machos (proporcionadas por Japan SLC, Inc, Japón) una vez al día durante 3 días. Después de 5 días, el disolvente o el fármaco experimental se administraron por vía oral. Después de 2 horas, se midió un valor umbral de la sensibilidad a la palpación utilizando un equipo Randall-Selitto (fabricado por Muromachi Kikai Co., Ltd.) en un músculo gastrocnemio. Se llevó a cabo una prueba de diferencias significativas en un grupo que recibió disolvente y un grupo que recibió el fármaco experimental mediante comparación entre grupos utilizando el test de la t de Student o la prueba de comparación múltiple de Dunnett. En el presente caso, un valor obtenido administrando el disolvente a una rata normal a la cual no se había administrado reserpina se ajustó al 100 % y un valor del grupo de la reserpina en el cual se administró el disolvente se ajustó al 0 %. Con P < 0,05 en cada ensayo, se determinó que había una diferencia significativa.

40

45

Como resultado, un compuesto de Ejemplo 10 (Ej10) representativo de la invención mostró una tasa de mejora mayor del 50 % a una dosis de 1 mg/kg. Esto dio como resultado una actividad significativa.

50

Ejemplo de ensayo 6: Acción hasta el valor umbral de la sensibilidad al tacto en ratas vagotomizadas

Se ha notificado que este modelo es un modelo que presenta síntomas tales como la fibromialgia. El modelo se realizó basándose en Neuroscience, 2009, vol. 164, págs. 1252-1262. Se anestesiaron ratas SD macho (proporcionadas por Japan SLC, Inc, Japón) con somnopentilo, seguido por afeitado cerca del esternón. Se llevó a

55

cabo la incisión a lo largo de la línea media del esternón hacia el lado de la cola. Se expusieron el estómago y el esófago bajo el diafragma, y se seccionaron los nervios vagos a ambos lados del esófago. El músculo y la piel se suturaron de forma ordenada. 1 a 3 semanas después de la cirugía, se confirmó una disminución en el valor umbral de la sensibilidad a la palpación. El disolvente o el fármaco experimental se administraron por vía oral, y después de 2 horas, se midió el valor umbral de la sensibilidad a la palpación utilizando un equipo Randall-Selitto (fabricado por Muromachi Kikai Co., Ltd.) en un músculo gastrocnemio. Se llevó a cabo una prueba de diferencias significativas en un grupo con disolvente y un grupo con el fármaco experimental mediante comparación entre grupos utilizando el test de la t de Student o la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Con $P < 0,05$ en cada ensayo, se determinó que había una diferencia significativa.

Se muestra la eficacia de algunos compuestos de Ejemplo representativos de la invención en la siguiente Tabla como una tasa de mejora cuando el valor de un grupo que recibió el disolvente en un grupo de cirugía simulada se ajustó al 100 %, y el valor de un grupo que recibió disolvente en un grupo de cirugía se ajustó al 0 %. Cada compuesto de Ejemplo Ej10, Ej14, Ej15 o Ej18 presentó una actividad significativa en cada dosis que se muestra en la siguiente Tabla.

[Tabla 6]

N.º	Tasa de mejora	N.º	Tasa de mejora
Ej10	>50 %(3mg/kg)	Ej15	>50 %(3mg/kg)
Ej14	>50 %(3mg/kg)	Ej18	>50 %(3mg/kg)

A partir de los resultados de los anteriores ensayos, se confirmó que algunos compuestos de la fórmula representativa (I) o las sales de los mismos muestran la actividad de apertura del canal IK1. Por lo tanto, se mostró que los compuestos de la invención tienen la actividad de apertura del canal IK1, es decir, el efecto de activación del canal IK1.

Además, a partir de los resultados de los ensayos anteriores, se descubrió que el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo muestran eficacia en términos del efecto en el dolor abdominal mediante la distensión colorrectal de rata, el efecto inhibitor sobre la distribución de pesos en las extremidades traseras de ratas con artritis inducida por adyuvante, el efecto inhibitor sobre la distribución de pesos en las extremidades traseras en un modelo de artrosis inducida por monoyodoacetato, el efecto sobre el valor umbral de la sensibilidad a la palpación en el modelo de mialgia inducida por reserpina, y el valor umbral de la sensibilidad a la palpación en ratas vagotomizadas. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo se puede usar en la prevención y/o el tratamiento del dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia. En el presente caso, el dolor visceral, como en determinadas realizaciones, es un síntoma IBS (dolor abdominal). Además, el dolor por artrosis es dolor debido a artrosis.

Además, a partir de los resultados de los ensayos anteriores, se ha descubierto que el activador del canal IK1 puede utilizarse también para la prevención y/o el tratamiento del dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia.

Puede prepararse una composición farmacéutica que contenga uno o dos o más tipos de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos como principio activo usando excipientes que se usan normalmente en la técnica, es decir, excipientes para la preparación farmacéutica, transportadores para la preparación farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos utilizados normalmente. La administración puede llevarse a cabo mediante administración oral en comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares o inyecciones de administración parenteral, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, o intramusculares, y similares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, se pueden utilizar parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

La composición sólida para su uso en la administración oral de acuerdo con la presente invención se usa en la forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o más principios activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizante o un agente que ayuda a la solubilización. Si es necesario, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables y también contiene diluyentes inertes de uso común, por ejemplo, agua purificada o EtOH. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes adyuvantes, tales como un agente que ayude a la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, aromas, aromáticos, y antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen preparaciones de soluciones, suspensiones y emulsiones

acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero salino fisiológico. Los ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes, tales como EtOH. Dicha composición también puede contener un agente de tonicidad, antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente de dispersión, un agente estabilizante, o un agente auxiliar de la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de un bactericida, o irradiación. Además, también pueden usarse para preparar una composición sólida estéril y disolverla o suspenderla en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, parches, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. Los agentes contienen bases para pomadas de uso general, bases para lociones, preparaciones líquidas, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas y similares.

Como agentes transmucosales tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se usan los que se encuentran en estado sólido, líquido, o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similares, pueden añadirse adecuadamente al anterior. Para su administración, puede usarse un dispositivo para inhalación o insuflación adecuado. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como una mezcla en polvo o formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizador convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de administración medida y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para usarlo una sola vez o en múltiples administraciones y puede usarse un polvo seco una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, este puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que usa un agente de eyección adecuado, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares, u otras formas.

Para la administración oral, la dosis diaria está generalmente comprendida de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 30 mg/kg y más preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra de manera adecuada de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosal se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide adecuadamente en respuesta al caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad, y el sexo, y aspecto similares en consideración.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas farmacéuticas, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene de 0,01 a 100 % en peso y, en una determinada realización, de 0,01 a 50 % en peso de uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

El compuesto de fórmula (I) se puede usar junto con diversos agentes para tratar o prevenir enfermedades para las cuales el compuesto de fórmula (I) se considera que es eficaz. En el uso combinado, se puede llevar a cabo la administración conjunta, o bien una administración separada en sucesión, o se puede llevar a cabo en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar conjuntamente pueden ser una mezcla o pueden prepararse de manera individual.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, los procedimientos de preparación para el compuesto de fórmula (I) se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no está limitada a los compuestos descritos en los ejemplos, como se describe más adelante. Además, en los Ejemplos de preparación se muestran métodos de preparación de los compuestos de partida, y los métodos de preparación del compuesto de fórmula (I) se muestran en los Ejemplos. Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no están limitados a los métodos de preparación de los ejemplos específicos siguientes, pero el compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes para una persona experta en la materia.

Además, las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos, Ejemplos de preparación, Tablas siguientes, y la memoria descriptiva. AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrilo, salmuera: salmuera saturada, BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, CHAPS: 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato, DCE: dicloroetano, DCM: diclorometano, DIPEA: diisopropiletilamina, DME: 1,2-dimetoxietano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido, DPPF: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, Et₂O: dietiléter, EtOAc: acetato de etilo, EtOH: etanol, HBSS: solución salina equilibrada de Hank, Hepes: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico, Hepes-NaOH (pH 7.4): solución acuosa de Hepes de la cual se ajusta el pH a pH 7,4 con NaOH, KOBu^t: terc-butóxido de potasio, DME: dosis mínima eficaz, MeOH: metanol, MgSO₄: sulfato de magnesio anhidro, Na₂SO₄: Sulfato sódico anhidro, NaOBu^t: terc-butóxido sódico, Pd(OAc)₂: acetato de paladio (II), Pd₂dba₃: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), Pd(PPh₃)₄: tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), P(Bu)₃: tri-terc-butilfosfina, PPh₃: trifenilfosfina, nBuLi: n-butillitio, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, y columna de gel de sílice: cromatografía en columna de gel de sílice.

-OM: metanosulfoniloxi, y -OT: p-toluenosulfoniloxi.

N.º: número, Pr: Número del compuesto de ejemplos de la preparación, Ex: Número del compuesto de ejemplo, Ref: Los ejemplos o los Ejemplos de preparación a los que se hace referencia (por ejemplo, en un caso donde el Ej10 se indica en la columna de la Ref del Ej15 en la siguiente Tabla, muestra que el compuesto de Ejemplo 15 (Ej15) puede prepararse de la misma manera que se ha descrito en los ejemplos del texto para el compuesto de Ejemplo 10 (Ej10)), Dat: datos fisicoquímicos, Estr: fórmula de la estructura química, e Inf: información de la actividad óptica y de la sal del compuesto. (Quiral representa una sustancia ópticamente activa. En el caso de no estar particularmente descrito con respecto a la sal, esta representa una forma libre. Además, por ejemplo, en un caso donde HCl se describe en Tablas, este representa un monoclóhidrato).

RMN (CDCl₃): un valor δ de desplazamiento químico de RMN ¹H-medido en un disolvente CDCl₃, RMN (DMSO-d₆): un valor δ de desplazamiento químico de RMN ¹H-medido en un disolvente DMSO-d₆, y RMN (DMSO-d₆ + D₂O): un valor δ de desplazamiento químico de RMN ¹H-medido añadiendo D₂O en DMSO-d₆.

EI: valores m/z medidos mediante EI-EM, IEP: valores m/z medidos mediante IEP-EM, APCI: valores m/z medidos mediante APCI-EM y APCI-IEP: valores m/z medidos mediante APCI e IEP en el mismo momento. Además, en un caso donde existe + o - en el sufijo de la IEP, + significa un valor de la EM medido en un modo de ion positivo, y - significa un valor de la EM medido en un modo de ion negativo.

Además, por razones de conveniencia, la concentración en mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una solución acuosa de NaOH 1 M significa una solución acuosa de NaOH de 1 mol/l.

Se midió la difracción de rayos X en polvo utilizando RINT-TTR II fabricado por Rigaku Corporation bajo las siguientes condiciones, es decir, tubo: Cu, intensidad del tubo: 300 mA, tensión del tubo: 50 kV, anchura del muestreo: 0,020°, velocidad de exploración: 4°/min, longitud de onda: 1,54056 angstrom, y medición del intervalo del ángulo de difracción (2 θ): 2,5° a 40°.

Cada cristal se caracterizó respectivamente por un modelo de difracción de rayos X en polvo, la distancia de la red cristalina o el patrón global es importante en la identificación del cristal debido a las propiedades de los datos. Puesto que la intensidad relativa puede variar ligeramente dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de partículas, o las condiciones de medición, esto no se debe interpretar de forma estricta.

Ejemplo de preparación 1

Se añadió gota a gota una solución de nBuLi en hexano (1,59 M, 33,6 ml) a una mezcla de 6-cloro-1-benzotiofeno (6,00 g) y THF (180 ml) a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a -40 °C, seguido por agitación durante 5 minutos, y a continuación se añadió yodometano (10,1 g) al anterior a -40 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y a continuación, se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 6-cloro-2-metil-1-benzotiofeno (6,41 g).

Ejemplo de preparación 2

Una mezcla de 6-cloro-2-metil-1-benzotiofeno (6,40 g), cloroformo (100 ml), y bromo (5,88 g) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 %, y salmuera, en este orden. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 3-bromo-6-cloro-2-metil-1-benzotiofeno (8,50 g).

Ejemplo de preparación 3

Una mezcla de 6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (1,57 g), ácido acético (8 ml), y N-bromosuccinimida (1,58 g) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua, y salmuera en este orden, se secó con MgSO₄, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 3-bromo-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (1,94 g).

Ejemplo de preparación 4

Un complejo de borano-dimetil sulfuro (12,4 ml) se añadió a una mezcla de ácido 6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (10,0 g) y THF (100 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas, y se añadió a lo anterior dioxano (50 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada en hielo,

seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo (6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofen-2-il)metanol (3,83 g).

5 Ejemplo de preparación 5

Se disolvió (6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofen-2-il)metanol (5,94 g) en DCM (59 ml), y se añadió cloruro de tionilo (4,89 g) al anterior con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más cantidad de cloruro de tionilo (1,63 g) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc al residuo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, en este orden, se secó con MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 6-cloro-2-(clorometil)-5-fluoro-1-benzotiofeno (4,93 g).

15 Ejemplo de preparación 6

Se añadió una mezcla de 6-cloro-2-(clorometil)-5-fluoro-1-benzotiofeno (4,93 g) y THF (47 ml) a una mezcla de hidruro de aluminio y litio (1,19 g) y THF (30 ml) con enfriamiento en hielo, seguido por agitación durante 30 minutos con enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadieron al anterior agua (1,2 ml), una solución acuosa de NaOH al 15 % (1,2 ml) y agua (3,6 ml) con enfriamiento en hielo, en este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se separó mediante filtración usando celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofeno (4,02 g).

25 Ejemplo de preparación 7

Una mezcla de 4-cloro-2,5-difluorobenzaldehído (21,1 g), rodamina (16,7 g), acetato de sodio (39,2 g), y ácido acético (68 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a presión reducida (34,1 g). Se añadió una solución de NaOH (31,7 g) en agua (284 ml) al producto obtenido (34,1 g) seguido por agitación a 80 °C durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (66 ml) a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración (29,3 g). Una mezcla del producto obtenido (29,3 g), DMSO (293 ml), y KOBu^t (26,2 g) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico saturado (450 ml) a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida, obteniendo de este modo ácido 6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (21,9 g).

40 Ejemplo de preparación 8

Una mezcla de ácido 6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (2,17 g), cobre (0,25 g), y quinolina (8 ml) se agitó a 200 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y salmuera, en este orden, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (1,62 g).

Ejemplo de preparación 9

Se añadió gota a gota una solución de nBuLi en hexano (2,76 M, 18,6 ml) a una mezcla de 6-cloro-1-benzotiofeno (7,20 g) y THF (216 ml) a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a -40 °C, seguido por agitación durante 5 minutos, y a continuación se añadió N-fluorobenzenosulfonimida (21,5 g) al anterior a -40 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 6-cloro-2-metil-1-benzotiofeno (3,12 g).

60 Ejemplo de preparación 10

Una solución de nBuLi en hexano (1,59 M; 36,7 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 3-bromo-6-cloro-2-metil-1-benzotiofeno (8,48 g), triisopropilborato (11,0 g), y THF (148 ml) a -78 °C bajo atmósfera de argón, seguido de agitación a -78 °C durante 30 minutos. Después de que la temperatura de la mezcla de reacción se aumentara hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a lo anterior, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el precipitado

se recogió por filtración. El producto filtrado se secó a presión reducida, obteniendo de este modo ácido (6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)borónico (1,47 g).

Ejemplo de preparación 11

5 Una solución de nBuLi en hexano (2,76 M; 9,1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 6-cloro-2-fluoro-1-benzotiofeno (3,11 g) y THF (62 ml) a -78 °C en atmósfera de argón. Después de que la temperatura de la mezcla de reacción se aumentara a -50 °C durante 40 minutos, se añadió triisopropilborato (6,27 g) a lo anterior, y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 15 minutos y extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Un disolvente mixto de EtOAc y hexano se añadió al residuo, y el precipitado producido se recogió mediante filtración. El producto recogido mediante filtración se secó a presión reducida, obteniendo de este modo ácido (6-cloro-2-fluoro-1-benzotiofen-3-il)borónico (2,81 g).

Ejemplo de preparación 12

20 Una solución de cloruro de isopropil magnesio en THF (2,0 M; 27,2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilbenceno (8,10 g), y THF (55 ml) a -10 °C en atmósfera de argón, seguido de agitación a -10 °C durante 45 minutos. Una mezcla de yodo (18,4 g) y THF (26 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -75 °C, seguido de agitación a -75 °C durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ se añadió a la mezcla de reacción a -75 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y a continuación se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 1-cloro-4-fluoro-2-yodo-5-metilbenceno (9,71 g).

Ejemplo de preparación 13

30 Difluoro(fluorosulfonyl)acetato de metilo (18,2 ml) y yoduro de cobre (2,74 g) se añadieron a una mezcla de 1-cloro-4-fluoro-2-yodo-5-metilbenceno (9,71 g) y DMF (120 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 95 °C durante 3,5 horas en atmósfera de argón. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido de agitación, y el material insoluble se separó por filtración usando filtración con Celite. Se añadió agua al filtrado, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 1-cloro-4-fluoro-5-metil-2-(trifluorometil)benceno (5,64 g).

Ejemplo de preparación 14

40 Se añadieron *N*-bromosuccinimida (5,19 g) y AIBN (218 mg) a una mezcla de 1-cloro-4-fluoro-5-metil-2-(trifluorometil)benceno (5,64 g) y tetracloruro de carbono (85 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 80 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de *N*-bromosuccinimida (5,19 g) y AIBN (218 mg) adicionalmente a la anterior, seguido por agitación durante 1 día a 80 °C. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ se añadieron a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano), obteniendo de este modo 1-(bromometil)-5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (3,08 g).

Ejemplo de preparación 15

50 4-Óxido de 4-metilmorfolina (2,47 g) se añadió a una mezcla de 1-(bromometil)-5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (3,08 g) y acetonitrilo (31 ml), seguido por agitación durante 1 hora en un baño de agua y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción con enfriamiento en hielo, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-cloro-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,32 g).

Ejemplo de preparación 16

60 Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (5,00 g), (2*S*)-morfolin-2-il metanol (3,39 g), DIPEA (4,16 g), y DMSO (25 ml) se agitó a 80 °C durante 36 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por extracción con un disolvente mixto de EtOAc y Et₂O. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-bromo-2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (4,69 g).

Ejemplo de preparación 17

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,35 g) a una mezcla de 5-bromo-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (3,08 g), DCM (46 ml) y TEA (2,83 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, DMSO (15 ml), y ciclobutilamina (6,63 g) se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por extracción con un disolvente mixto de EtOAc y Et₂O. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice básica (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-bromo-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (1,96 g).

Ejemplo de preparación 18

Una mezcla de (4-[4-bromo-2-(metoxicarbonil)fenil]-1,4-diazepan-1-carboxilato) de *tert*-butilo (3,00 g), MeOH (10 ml), y una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M; 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y después se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 5-bromo-2-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo (1,96 g).

Ejemplo de preparación 19

DCE (19 ml), ácido acético (364 mg), y triacetoxiborohidruro de sodio (1,93 g) se mezclaron con 5-bromo-2-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo (950 mg) en este orden, se añadió acetaldehído (401 mg) a lo anterior, y a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido por agitación intensa durante 10 minutos y extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice básica (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-bromo-2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo (624 mg).

Ejemplo de preparación 21

Una mezcla de ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)borónico (598 mg), 5-bromo-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (577 mg), Pd(PPh₃)₄ (202 mg), DME (11,5 ml), y una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2,6 ml) se agitó a 80 °C durante 5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se extrajo con un disolvente mixto de EtOAc y Et₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (750 mg).

Ejemplo de preparación 21-1

Una mezcla de ácido (6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)borónico (2,40 g), 5-bromo-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (2,50 g), Pd(PPh₃)₄ (875 mg), DME (50 ml), y una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (11,4 ml) se agitó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de argón. Después de que la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se diluyera con EtOAc, el material insoluble se separó por filtración con celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (3,18 g).

Ejemplo de preparación 22

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml) a una mezcla de 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (740 mg), DCM (14,8 ml), y TEA (0,69 ml) con enfriamiento en hielo y una atmósfera de argón, y la temperatura aumentó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-[[[metilsulfonil]oxi]metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (791 mg).

Ejemplo de preparación 22-1

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,86 g) a una mezcla de 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de metilo (3,18 g), DCM (32 ml), y TEA (2,24 g) con enfriamiento en hielo, seguido

de agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción con enfriamiento en hielo, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y después se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-[(metilsulfonyl)oxi]metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (3,58 g).

5

Ejemplo 1

Una mezcla de ácido (6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)borónico (1,02 g), 5-bromo-2-(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (898 mg), Pd(PPh₃)₄ (271 mg, DME (29 ml) y una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (4,7 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas bajo atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice básica (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (970 mg).

10

15

Ejemplo 10

Una mezcla de 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (950 mg), una solución acuosa de NaOH 1 M (9,5 ml), y EtOH (10 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de octadecil sílice (medio de disolución: ácido clorhídrico 0,001 M/dioxano). La fracción eluida se concentró a presión reducida y se mezcló con EtOH. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,8 ml) a lo anterior, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con EtOH, obteniendo de este modo monohidrato del ácido 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoico (830 mg).

20

25

Ejemplo 25

Una mezcla de 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2S)-2-[(metilsulfonyl)oxi]metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (1,00 g), DMSO (10 ml), y ciclobutilamina (1,35 g) se agitó a 60 °C durante 12 horas, y se agitó además a 80 °C durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice básica (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (845 mg).

30

35

Ejemplo 30

Se añadió cloruro de metanosulfonylo (178 mg) a una mezcla de 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(3S)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo (293 mg), DCM (5 ml), y TEA (207 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo y DMSO (4 ml), y 1-amino-2-metil-2-propanol (610 mg) se agitó a 60 °C durante 18 horas, y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice básica (medio de disolución: hexano/EtOAc), obteniendo de este modo 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(3R)-3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]piperidin-1-il]benzoato de metilo (114 mg).

40

45

50

Ejemplo 31

Una mezcla de 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoato de metilo (2,05 g), una solución acuosa de NaOH 1 M (6,0 ml), y MeOH (15 ml) se agitó a 50 °C durante 19 horas en atmósfera de argón. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (6,0 ml) a la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (medio de disolución: cloroformo/MeOH). El producto purificado se mezcló con dioxano/H₂O (40 ml/2 ml), y se añadió a lo anterior una solución acuosa de ácido bromhídrico al 47 % (0,70 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 13 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de este modo monobromhidrato del ácido 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-[(2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il]benzoico (1,65 g).

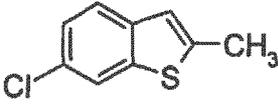
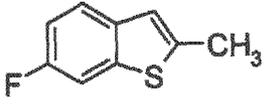
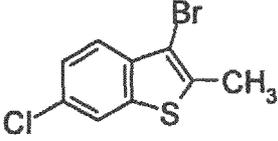
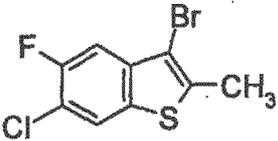
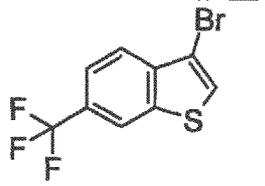
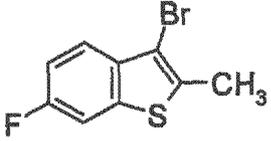
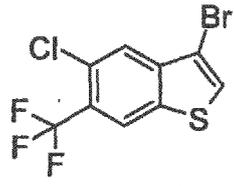
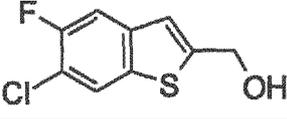
55

60

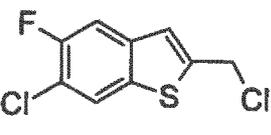
De la misma manera que los métodos de los Ejemplos de preparación o Ejemplos anteriormente descritos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de preparación y Ejemplos que se muestran en las siguientes tablas.

65

[Tabla 7]

N.º	Estr
Pr1	
Pr1-1	
Pr2	
Pr2-1	
Pr3	
Pr3-1	
Pr3-2	
Pr4	

[Tabla 8]

N.º	Estr
Pr5	

Pr6	
Pr7	
Pr7-1	
Pr8	
Pr8-1	
Pr9	
Pr10	

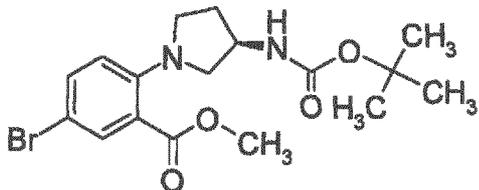
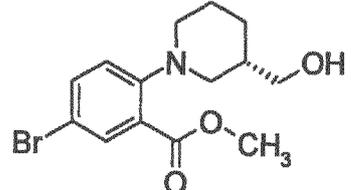
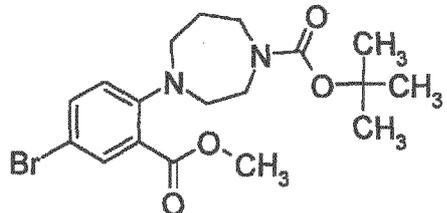
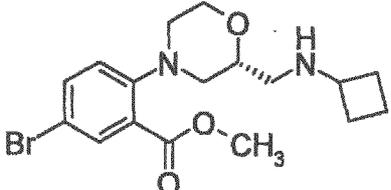
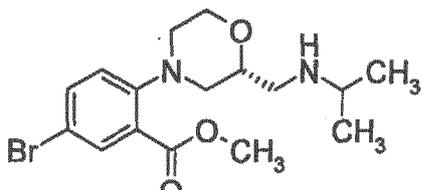
[Tabla 9]

N.º	Estr
Pr10-1	
Pr10-2	

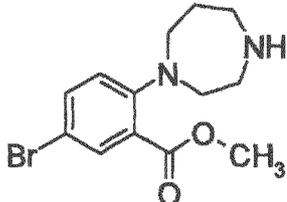
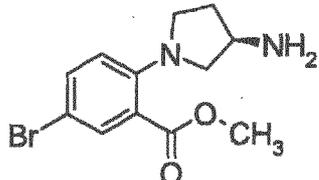
Pr10-3	
Pr10-4	
Pr11	
Pr12	
Pr13	
Pr14	

[Tabla 10]

N.º	Inf	Estr
Pr15		
Pr16	Quiral	

Pr16-1	Quiral	
Pr16-2	Quiral	
Pr16-3		
Pr17	Quiral	
Pr17-1	Quiral	

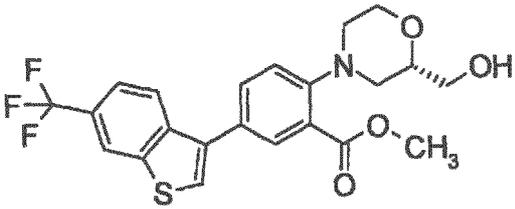
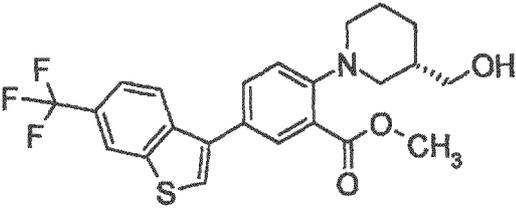
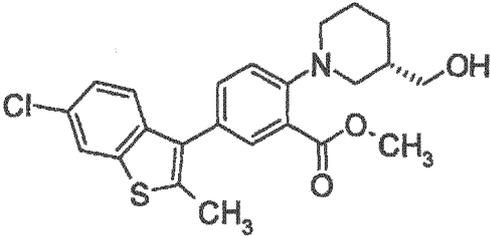
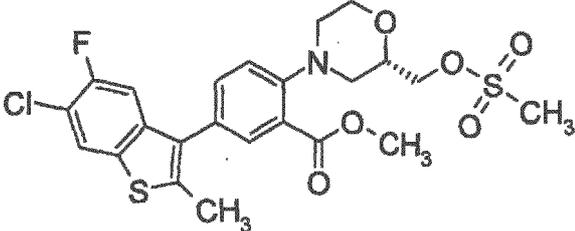
[Tabla 11]

N.º	Inf	Estr
Pr18		
Pr18-1	Quiral	

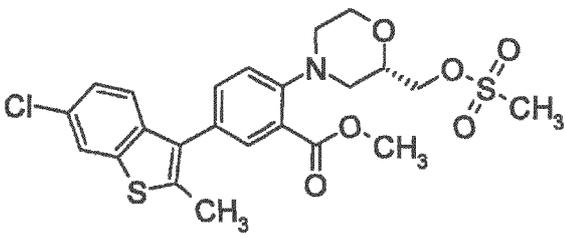
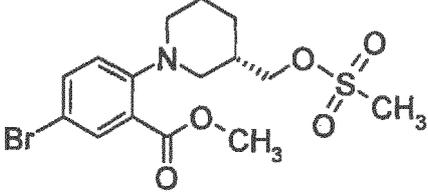
Pr19		
Pr19-1	Quiral	
Pr20	Quiral	
Pr20-1	Quiral	

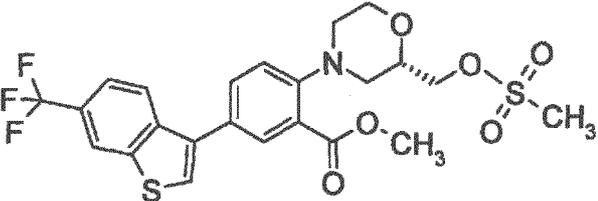
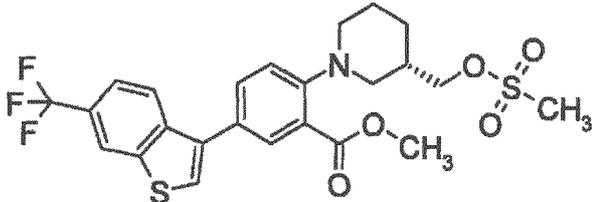
[Tabla 12]

N.º	Inf	Estr
Pr21	Quiral	
Pr21-1	Quiral	

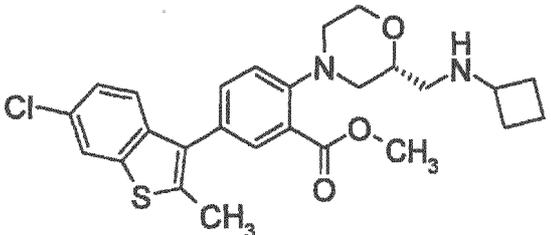
Pr21-2	Quiral	
Pr21-3	Quiral	
Pr21-4	Quiral	
Pr22	Quiral	

[Tabla 13]

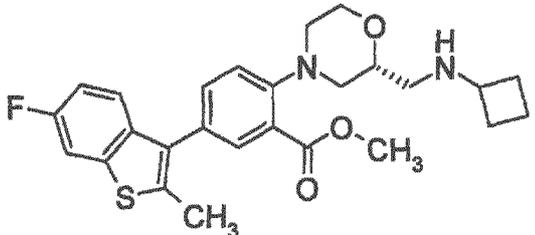
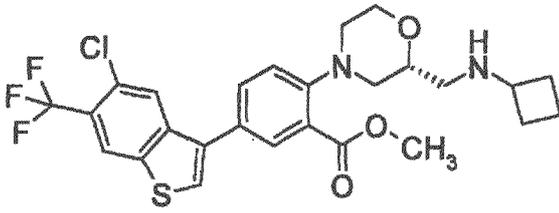
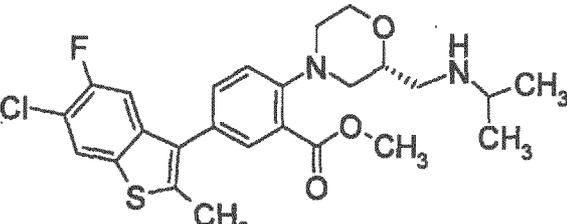
N.º	Inf	Estr
Pr22-1	Quiral	
Pr22-2	Quiral	

Pr22-3	Quiral	
Pr22-4	Quiral	

[Tabla 14]

N.º	Inf	Estr
Ej1	Quiral	

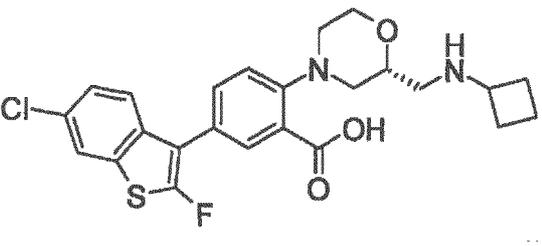
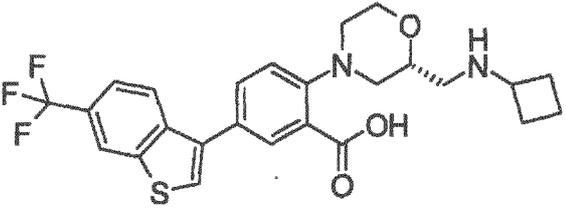
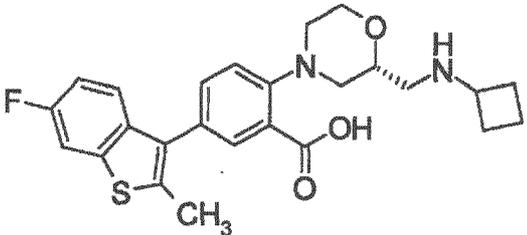
[Tabla 15]

N.º	Inf	Estr
Ej2	Quiral	
Ej3	Quiral	
Ej4	Quiral	

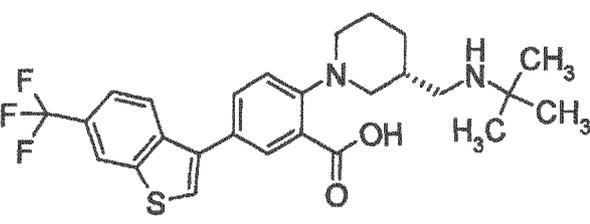
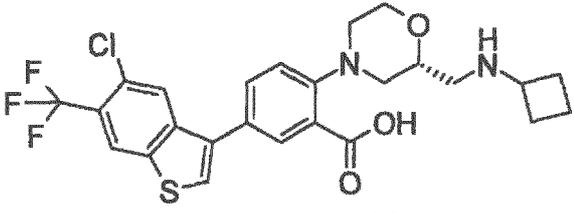
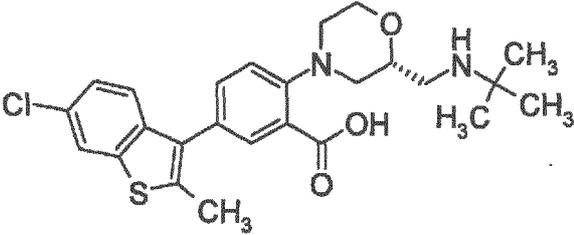
Ej5	Quiral	
Ej6	Quiral	
Ej7	Quiral	

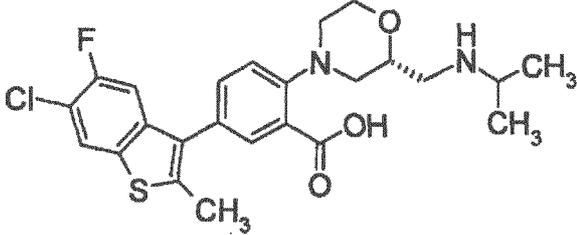
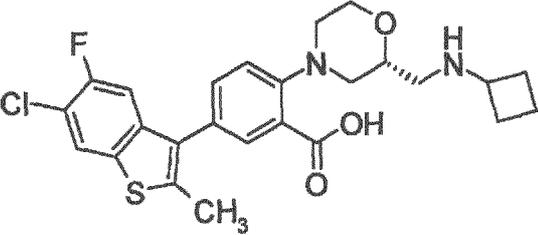
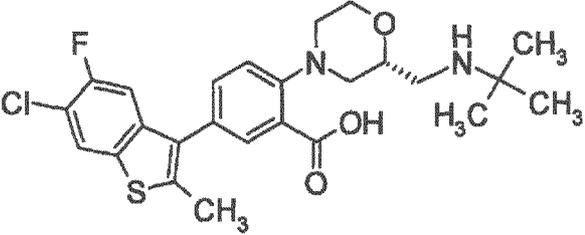
[Tabla 16]

N.º	Inf	Estr
Ej8		
Ej9	Quiral	
Ej10	HCl quiral	

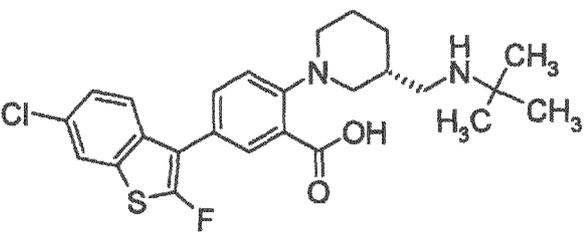
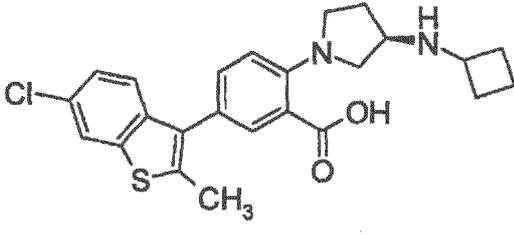
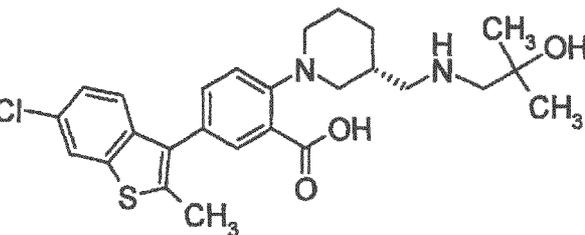
Ej11	HCl quiral	
Ej12	HCl quiral	
Ej13	HCl quiral	

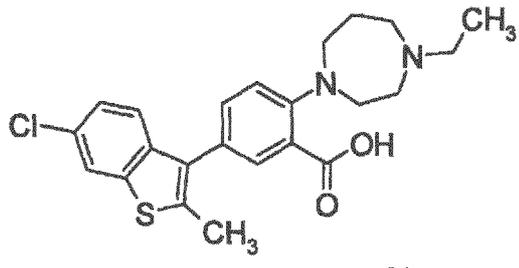
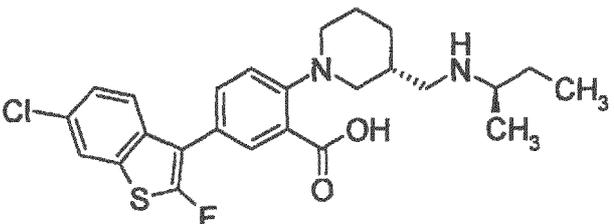
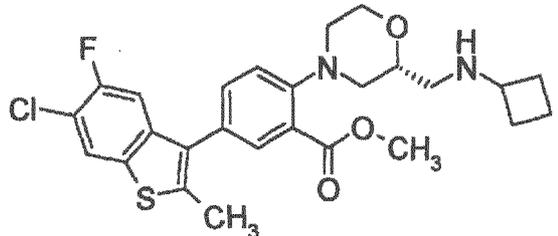
[Tabla 17]

N.º	Inf	Estr
Ej14	HCl quiral	
Ej15	HCl quiral	
Ej16	HCl quiral	

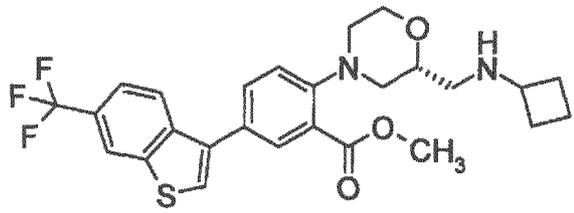
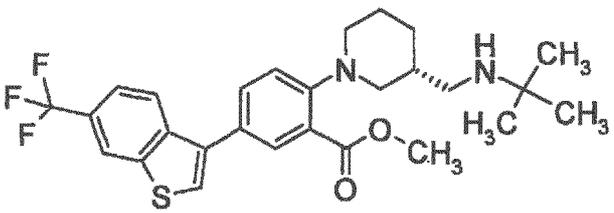
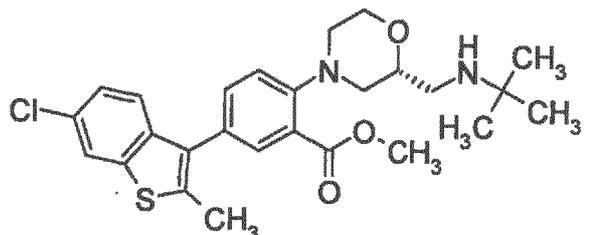
Ej17	HCl quiral	
Ej18	HCl quiral	
Ej19	HCl quiral	

[Tabla 18]

N.º	Inf	Estr
Ej20	HCl quiral	
Ej21	HCl quiral	
Ej22	HCl quiral	

Ej23	HCl	
Ej24	HCl quiral	
Ej25	Quiral	

[Tabla 19]

N.º	Inf	Estr
Ej26	Quiral	
Ej27	Quiral	
Ej28	Quiral	

Ej29	Quiral	
Ej30	Quiral	
Ej31	HBr quiral	

[Tabla 20]

N.º	Ref	Datos
Pr1	Pr1	RMN(CDCl ₃):2,57(3H,d,J=1,2Hz),6,91-6,94(1H,m),7,25(1H,dd,J=2,0,8,5Hz),7,54(1H,d,J=8,5Hz),7,71(1H,d,J=2,0Hz)
Pr1-1	Pr1	RMN(CDCl ₃):2,55(3H,s),6,91(1H,s),7,03(1H,dt,J=2,4,8,8Hz),7,41(1H,dd,J=22,8,8Hz),7,55(1H,dd,J=5,1,8,7Hz)
Pr2	Pr2	RMN(CDCl ₃):2,53(3H,s),7,32-7,37(1H,m),7,56-7,62(1H,m),7,67-7,71(1H,m)
Pr2-1	Pr2	RMN(CDCl ₃):2,55(3H,s),7,46(1H,d,J=9,3Hz),7,75(1H,d,J=6,4Hz)
Pr3	Pr3	EI:280,282
Pr3-1	Pr3	RMN(CDCl ₃):2,53(3H,s),7,15(1H,dt,J=2,4,8,8Hz),7,42(1H,dd,J=2,4,8,6Hz),7,64(1H,dd,J=5,0,8,8Hz)
Pr3-2	Pr3	EI:314,316
Pr4	Pr4	RMN(CDCl ₃):1,92(1H,t,J=6,1Hz),4,92(2H,dd,J=0,8,6,1Hz),7,13-7,17(1H,m),7,46(1H,d,J=9,4Hz),7,82(1H,d,J=6,6Hz)
Pr5	Pr5	RMN(CDCl ₃):4,82(2H,d,J=0,8Hz),7,22-7,24(1H,m),7,47(1H,d,J=9,3Hz),7,81(1H,d,J=6,6Hz)
Pr6	Pr6	RMN(CDCl ₃):2,57(3H,d,J=1,2Hz),6,90(1H,s),7,37(1H,d,J=9,6Hz),7,72(1H,d,J=6,6Hz)
Pr7	Pr7	IEP-: 229
Pr7-1	Pr7	APCI/IEP-: 279
Pr8	Pr8	EI:202
Pr8-1	Pr8	EI:236
Pr9	Pr9	RMN(CDCl ₃):6,67(1H,d,J=2,3Hz),7,31(1H,dd,J=1,9,8,6Hz),7,52(1H,d,J=8,6Hz),7,61-7,65(1H,m)
Pr10	Pr10	RMN(DMSO-d ₆ +D ₂ O):2,66(3H,s),7,34(1H,dd,J=2,0,8,7Hz),7,91-7,97(2H,m)
Pr10-1	Pr10	RMN(DMSO-d ₆ +D ₂ O):7,71(1H,d,J=8,5Hz),8,42(1H,s),8,46(1H,s),8,55(1H,d,J=8,5Hz)
Pr10-2	Pr10	IEP-: 209
Pr10-3	Pr10	APCI/IEP-: 279
Pr10-4	Pr10	IEP-: 243

[Tabla 21]

N.º	Ref	Datos
Pr11	Pr11	RMN(DMSO-d ₆ +D ₂ O):7,37-7,49(1H,m),7,93-8,07(2H,m)
Pr12	Pr12	EI:270
Pr13	Pr13	EI:212
Pr14	Pr14	EI:290, 292

ES 2 671 818 T3

Pr15	Pr15	EI:226
Pr16	Pr16	APCI/IEP+: 330, 332
Pr16-1	Pr16	IEP+: 399, 401
Pr16-2	Pr16	IEP+: 328, 330
Pr16-3	Pr16	RMN(CDCI ₃):1,35-1,50(9H,m),1,84-2,00(2H,m),3,20-3,36(4H,m),3,41-3,63(4H,m),3,88(3H,s),6,89(1H,d,J=8,9Hz),7,36-7,43(1H,m),7,68(1H,d,J=2,6Hz)
Pr17	Pr17	APCI/IEP+: 383, 385
Pr17-1	Pr17	APCI/IEP+: 371, 373
Pr18	Pr18	APCI/IEP+: 313, 315
Pr18-1	Pr18	RMN(CDCI ₃):1,72-1,83(1H,m),2,11-2,21(1H,m),2,91(1H,dd,J=5,2,9,9Hz),3,24-3,32(1H,m),3,34-3,43(2H,m),3,60-3,68(1H,m),3,88(3H,s),6,65(1H,d,J=9,0Hz),7,37(1H,dd,J=2,69. 0Hz),7,69(1H,d,J=2,6Hz)
Pr19	Pr19	APCI/IEP+: 341, 343
Pr19-1	Pr19	IEP+: 353, 355
Pr20	Ej25	APCI/IEP+: 383, 385
Pr20-1	Ej25	APCI/IEP+: 383, 385
Pr21	Pr21	APCI/IEP+: 450
Pr21-1	Pr21-1	APCI/IEP+: 432
Pr21-2	Pr21	APCI/IEP+: 452
Pr21-3	Pr21	APCI/IEP+: 450
Pr21-4	Pr21	APCI/IEP+: 430
Pr22	Pr22	APCI/IEP+: 528
Pr22-1	Pr22-1	APCI/IEP+: 510
Pr22-2	Pr22	IEP+: 406, 408
Pr22-3	Pr22	APCI/IEP+: 530
Pr22-4	Pr22	APCI/IEP+: 528

[Tabla 22]

N.º	Ref	Datos
Ej1	Ej1	APCI+:485 RMN(DMSO-d ₆):1,50-1,69(4H,m),2,06-2,13(2H,m),2,40-2,48(4H,m),2,55-2,65(2H,m),2,85-2,93(1H,m),3,11-3,18(2H,m),3,25-3,32(1H,m),3,55-3,68(2H,m),3,82(3H,s),3,88-3,93(1H,m),7,23(1H,d,J=8,5Hz),7,36-7,38(2H,m),7,50(1H,dd,J=2,3,8,5Hz),7,59(1H,d,J=2,3Hz),8,10(1H, s) RMN(CDCI ₃):1,59-1,79(4H,m),2,17-2,30(2H,m),2,46(3H,s),2,60(1H,dd,J=4.0,12,2Hz),2,67-2,81(2H,m),3,00(1H,dt,J=3,1,11,4Hz),3,17-3,32(3H,m),3,80-3,94(5H,m),3,97-4,04(1H,m),7,14(1H,d,J=8,4Hz),7,24(1H,dd,J=1,9,8,6Hz),7,35(1H, d,J=8,6Hz),7,41(1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,73(1H,d,J=2,2Hz),7,75(1H, d,J=1.9Hz)
Ej2	Ej1	APCI+:469 RMN (DMSO-d ₆):1,46-1,68(4H,m),2,04-2,15(2H,m),2,41-2,52(4H,m),2,56-2,66(2H,m),2,86-2,94(1H,m),3,11-3.18(2H,m),3,27-3,33(1H,m),3,56-3,69(2H,m),3,82(3H,s),3,88-3,94(1H,m),7,18-7,24(2H,m),7,38(1H,dd,J=5,2,8,8Hz),7,50(1H,dd,J=2,1,8,4Hz),7,59 (1H,d,J=2,1Hz),7,87(1H,dd,J=2,4,9,2Hz)
Ej3	Ej1	APCI/IEP+: 539 RMN(CDCI ₃):1,59-1,79(4H,m),2,16-2,29(2H,m),2,56-2,82(3H,m),3,00(1H,dt,J=3,1,11,3Hz), 3,16-3,32(3H,m),3,77-3,95(5H,m),3,96-4,05(1H,m),7,16(1H,d,J=8,4Hz),7,58(1H,dd,J=2,2,8,4Hz), 7,60(1H,s),7,90(1H,d,J=2,2Hz),7,93(1H,s),8,24(1H,s)
Ej4	Ej1	APCI+:491
Ej5	Ej1	APCI/IEP+: 489
Ej6	Ej1	APCI/IEP+: 455
Ej7	Ej1	APCI/IEP+: 489 RMN(CDCI ₃):1,57-1,79(4H,m),2,13-2,29(2H,m),2,53-2,80(3H,m),2,99(1H,dt,J=3,1,11,4Hz), 3,17-3,31(3H,m),3,79-3,94(5H,m),3,97-4,04(1H,m),7,14(1H,d,J=8,6Hz),7,34(1H,dd,J=2,0,8,6Hz), 7,54-7,59(2H,m),7,70(1H,d,J=2,0Hz),7,90(1H,d,J=2,2Hz)
Ej8	Ej1	APCI/IEP+: 443

[Tabla 23]

N.º	Ref	Datos
Ej9	Ej1	APCI/IEP+: 489
Ej10	Ej10	IEP+: 471 RMN(DMSO-d ₆):1,68-1,88(2H,m),2,11-2,35(4H,m),2,47(3H,s),2,85-3,15(4H,m),3,16-3,33(2H,m),3,64-3,84(2H,m),3,98-4,14(2H,m),7,35-7,43(2H,m),7,55(1H,d,J=8,4Hz),7,65(1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,83(1H, d,J=2,2Hz),8,11-8,16(1H,m),9,10(1H,s a),9,33(1H,s a)

ES 2 671 818 T3

Ej11	Ej10	APCI/IEP+: 475 RMN(DMSO-d ₆):1,68-1,88(2H,m),2,10-2,30(4H,m),2,80-3,14(4H,m),3,17-3,25(1H,m),3,25-3,40(1H,m),3,64-3,81(2H,m),3,94-4,12(2H,m),7,48-7,55(2H,m),7,63(1H,d,J=8,7Hz),7,77(1H,dd,J=2,1,8,3Hz),7,96(1H,d,J=2,1Hz),8,22(1H,d,J=2,1Hz),9,03(1H,s a),9,20(1H,s a)
Ej12	Ej10	APCI/IEP+: 491 RMN(DMSO-d ₆):1,67-1,88(2H,m),2,07-2,31(4H,m),2,86-3,14(4H,m),3,20(1H,d,J=11,7Hz),3,25-3,32(1H,m),3,64-3,82(2H,m),3,96-4,13(2H,m),7,56(1H,d,J=8,3Hz),7,78(1H,d,J=8,8Hz),7,83-7,89(1H,m),8,00-8,08(2H,m),8,19(1H,s),8,63(1H,s),9,11(1H,s a),9,40(1H,s a)
Ej13	Ej10	IEP+: 455 RMN(DMSO-d ₆):1,69-1,86(2H,m),2,12-2,35(4H,m),2,46(3H,s),2,86-3,14(4H,m),3,17-3,24(1H,m),3,26-3,33(1H,m),3,65-3,80(2H,m),4,01-4,11(2H,m),7,23(1H,dt,J=2,5,9,0Hz),7,39(1H,dd,J=5,2,8,8Hz),7,56(1H,d,J=8,4Hz),7,65(1H,dd,J=2,1,8,4Hz),7,83(1H,d,J=2,1Hz),7,89(1H,dd,J=2,4,9,1Hz),9,20(1H,s a),9,52(1H,s a)
Ej14	Ej10	APCI/IEP+: 491 RMN(DMSO-d ₆):1,21-1,41(10H,m),1,63-1,76(1H,m),1,90-2,03(2H,m),2,11-2,22(1H,m),2,82-2,99(3H,m),3,01-3,10(1H,m),3,13-3,21(1H,m),3,35-3,42(1H,m),7,77-7,84(2H,m),7,95(1H,dd,J=2,2,8,2Hz),8,02(1H,d,J=8,6Hz),8,21(1H,d,J=2,0Hz),8,24(1H,s),8,47(1H,s a),8,58-8,74(2H,m)

[Tabla 24]

N.º	Ref	Datos
Ej15	Ej10	APCI/IEP+: 525 RMN(DMSO-d ₆):1,68-1,87(2H,m),2,11-2,30(4H,m),2,84-3,15(4H,m),3,16-3,34(2H,m),3,66-3,83(2H,m),3,97-4,13(2H,m),7,54(1H,d,J=8,5Hz),7,86(1H,dd,J=2,3,8,5Hz),7,99(1H,s),8,02(1H,d,J=2,3Hz),8,28(1H,s),8,80(1H,s),9,07(1H,s a),9,28(1H,s a)
Ej16	Ej10	APCI/IEP+: 473 RMN(DMSO-d ₆):1,31(9H,s),2,47(3H,s),2,87-3,04(2H,m),3,07-3,37(4H,m),3,72-3,82(1H,m),3,98-4,13(2H,m),7,34-7,42(2H,m),7,54(1H,d,J=8,3Hz),7,65(1H,dd,J=2,2,8,3Hz),7,83(1H,d,J=2,2Hz),8,11-8,14(1H,m),8,54(1H,s a),8,80(1H,s a)
Ej17	Ej10	IEP+: 477
Ej18	Ej10	APCI/IEP+: 489 RMN(DMSO-d ₆):1,68-1,87(2H,m),2,11-2,35(4H,m),2,48(3H,s),2,84-3,15(4H,m),3,16-3,24(1H,m),3,25-3,34(1H,m),3,65-3,81(2H,m),3,99-4,11(2H,m),7,27(1H,d,J=10,2Hz),7,53(1H,d,J=8,3Hz),7,64(1H,dd,J=1,8,8,3Hz),7,81(1H,d,J=1,8Hz),8,30(1H,d,J=6,9Hz),9,14(1H,s a),9,42(1H,s a)
Ej19	Ej10	APCI/IEP+: 491 RMN(DMSO-d ₆):1,31(9H,s),2,48(3H,s),2,88-3,04(2H,m),3,06-3,27(4H,m),3,71-3,82(1H,m),3,99-4,14(2H,m),7,28(1H,d,J=10,2Hz),7,53(1H,d,J=8,3Hz),7,66(1H,dd,J=2,2,8,3Hz),7,82(1H,d,J=2,2Hz),8,31(1H,d,J=7,0Hz),8,48-8,65(1H,m),8,89-9,03(1H,m)
Ej20	Ej10	IEP+: 475
Ej21	Ej10	IEP+: 441
Ej22	Ej10	IEP+: 487
Ej23	Ej10	APCI/IEP+: 429
Ej24	Ej10	APCI/IEP+: 475

[Tabla 25]

N.º	Ref	Datos
Ej25	Ej25	APCI/IEP+: 503 RMN(CDCl ₃):1,61-1,79(4H,m),2,17-2,28(2H,m),2,46(3H,s),2,60(1H,dd,J=4,1,12,2Hz),2,68-2,81(2H,m),3,00(1H,dt,J=3,1,11Hz),3,18-3,31(3H,m),3,80-3,93(5H,m),3,97-4,04(1H,m),7,14(1H,d,J=8,4Hz),7,17(1H,d,J=9,9Hz),7,38(1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,71(1H,d,J=2,2Hz),7,77(1H,d,J=6,6Hz)
Ej26	Ej25	APCI/IEP+: 505 RMN(CDCl ₃):1,59-1,81(4H,m),2,17-2,31(2H,m),2,61(1H,dd,J=4,0,12,3Hz),2,68-2,81(2H,m),3,00(1H,dt,J=3,0,11,4Hz),3,17-3,33(3H,m),3,80-3,95(5H,m),3,98-4,04(1H,m),7,15(1H,d,J=8,5Hz),7,55(1H,s),7,59-7,64(2H,m),7,91-8,00(2H,m),8,20(1H,brs)
Ej27	Ej25	APCI/IEP+: 505 RMN(CDCl ₃):0,95-1,20(10H,m),1,68-1,95(4H,m),2,39-2,63(3H,m),2,76-2,87(1H,m),3,30-3,39(1H,m),3,43-3,55(1H,m),3,92(3H,s),7,14(1H,d,J=8,4Hz),7,53(1H,s),7,56(1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,61(1H,d,J=1,4,8,6),7,86(1H,d,J=2,2Hz),7,96(1H,d,J=8,6Hz),8,17-8,20(1H,m)
Ej28	Ej25	APCI/IEP+: 487 RMN(CDCl ₃):1,11(9H,s),2,45(3H,s),2,61(1H,dd,J=4,3,11,5Hz),2,71-2,84(2H,m),3,02(1H,dt,J=3,1,11,5Hz),3,17-3,25(1H,m),3,27-3,35(1H,m),3,78-3,93(5H,m),3,97-4,04(1H,m),7,14(1H,d,J=8,3Hz),7,24(1H,dd,J=1,8,8,6Hz),7,35(1H,d,J=8,6Hz),7,40(1H,dd,J=2,1,8,3Hz),7,71(1H,d,J=2,1Hz),7,75(1H,d,J=1,8Hz)

Ej29	Ej25	APCI/IEP+: 505 RMN(CDCI ₃):1,12(9H,s),2,46(3H,s),2,61(1H,dd,J=4,4,11,5Hz),2,72-2,83(2H,m),3,02(1H,dt, J=3,1,11,4Hz),3,17-3,25(1H,m),3,28-3,34(1H,m),3,78-3,94(5H,m),3,97-4,04(1H,m),7,14(1H,d, J=8,4Hz),7,18(1H,d,J=10,0Hz),7,39(1H,dd, J=2,3,8,4Hz),7,69 (1H,d,J=2,3Hz),7,77(1H,d, J=6,6Hz)
Ej30	Ej30	APCI/IEP+: 501

[Tabla 26]

N.º	Ref	Datos
Ej31	Ej31	IEP+: 471 RMN(DMSO-d ₆):1,72-1,88(2H,m),2,07-2,26(4H,m),2,47(3H,s),2,83-3,16(4H,m),3,18-3,32 (2H,m),3,68-3,82(2H,m),3,91-4,01(1H,m),4,04-4,14(1H,m),7,34-7,42(2H,m),7,54(1H,d, J=8,4Hz),7,65(1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,83(1H, d,J=2,0Hz),8,14(1H,dd,J=0,6,1,8Hz),8,72-8,94 (2H,m) 2Θ(°)=8,3,16,3,16,9,17,2,24,0

Aplicabilidad industrial

5

Un compuesto de la invención tiene un efecto de activación del canal IK1, y se puede usar como un agente para prevenir y/o tratar el dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia.

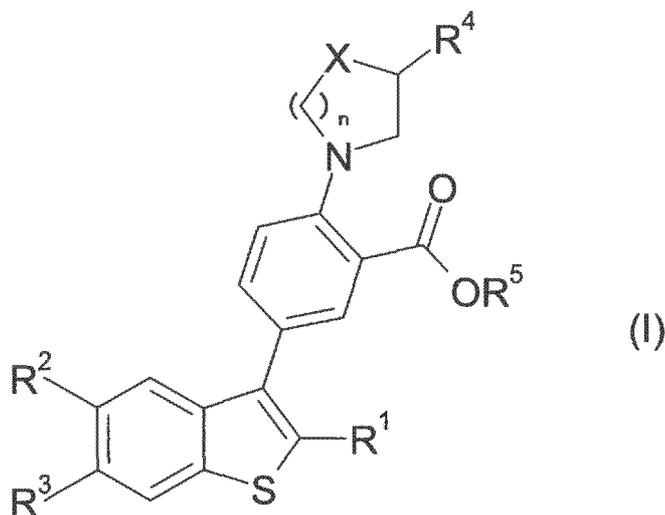
10

Además, de acuerdo con los hallazgos obtenidos en la presente invención, el activador del canal IK1 también se puede usar como agente para prevenir y/o tratar el dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático, o fibromialgia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo.

5 [Prod. Quím. 1]



(En la fórmula,

- 10 X es -O-, -CH₂-, -NH- o -N(alquilo C₁₋₆)-,
 n es un número entero de 1 a 3,
 R¹ es -H, halógeno o alquilo C₁₋₆,
 cada uno de R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y son -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆,
 15 R⁴ es -H o -Lk-NH-R⁰,
 Lk es alquileno C₁₋₆ o un enlace,
 R⁰ es alquilo C₁₋₆, alquileno-C₁₋₆-OH o cicloalquilo,
 siempre que, cuando en un caso R⁴ es -H, X sea -N(alquilo C₁₋₆)-, y
 R⁵ es H o alquilo C₁₋₆).
- 20 2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,
 en el que R⁴ es -Lk-NH-R⁰.
- 25 3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2,
 en el que X es -O- o -CH₂-.
4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3,
 en el que n es 2.
- 30 5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4,
 en el que Lk es -CH₂-.
6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5,
 en el que R⁵ es H.
- 35 7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6,
 en el que R⁰ es alquilo C₄, -alquilen C₄-OH o cicloalquilo C₃₋₈.
8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,
 40 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, R² es -H, R³ es halógeno, R⁴ es -Lk-NH-R⁰, Lk es -CH₂-, R⁰ es cicloalquilo C₃₋₈, R⁵ es -H,
 X es -O- y n es 2.
9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,
 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, R² es halógeno, R³ es halógeno, R⁴ es -Lk-NH-R⁰, Lk es -CH₂-, R⁰ es cicloalquilo C₃₋₈,
 45 R⁵ es -H, X es -O- y n es 2.
10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, que se selecciona entre el siguiente grupo
 que consiste en:

- ácido 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico,
 ácido 5-(6-cloro-2-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico,
 ácido 2-((3R)-3-[(terc-butilamino)metil]piperidin-1-il)-5-[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il]benzoico,
 ácido 5-[5-cloro-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il]-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico, y
 5 ácido 5-(6-cloro-5-(fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico.
11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, que es ácido 5-(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico o una sal del mismo.
- 10 12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, que es ácido 5-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-benzotiofen-3-il)-2-((2R)-2-[(ciclobutilamino)metil]morfolin-4-il)benzoico o una sal del mismo.
13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático y fibromialgia.
- 20 15. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por artrosis, dolor neuropático y fibromialgia.