



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 339 822**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07826141 .9**

(96) Fecha de presentación : **27.08.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2059520**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

(54) Título: **Derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno como antagonistas del receptor de orexina.**

(30) Prioridad: **28.08.2006 PCT/IB2006/052984**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2010

(73) Titular/es: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es: **Aissaoui, Hamed;**
Boss, Christoph;
Gude, Markus;
Koberstein, Ralf y
Sifferlen, Thierry

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno como antagonistas del receptor de orexina.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (II) y su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (II) y, en especial, su uso como antagonistas del receptor de orexina.

Las orexinas (orexina A u OX-A, y orexina B u OX-B) son neuropéptidos nuevos descubiertos en 1998 por dos grupos de investigación; la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai, T., *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a receptores acoplados a proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor-1 de orexina (OX₁) es selectivo para OX-A, y el receptor-2 de orexina (OX₂) es capaz de unirse a OX-A así como a OX-B. Se ha descubierto que las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas, lo cual sugiere un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento de alimentación (Sakurai, T., *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). Por otra parte, también se ha observado que las orexinas regulan los estados de sueño y de insomnio, abriendo estrategias terapéuticas potencialmente nuevas para la narcolepsia, así como para el insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli, R.M., *et al.*, Cell, 1999, 98, 437-451).

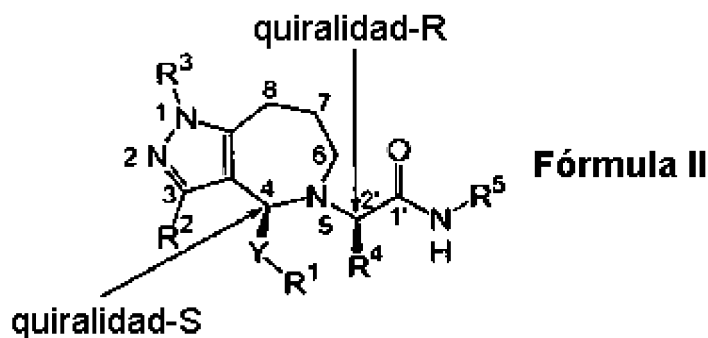
Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías, como se conoce a partir de la bibliografía.

La presente invención proporciona derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno sustituidos, que son antagonistas no peptídicos de los receptores OX₁ y OX₂ de orexina humana. En particular, estos compuestos tienen un uso potencial en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos de la alimentación, trastornos de la bebida, trastornos del sueño, o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Hasta la fecha, se conocen algunos compuestos de bajo peso molecular que tienen potencial para antagonizar de forma específica OX₁ u OX₂, o ambos receptores al mismo tiempo. En el documento WO01/85693, Banyu Pharmaceuticals reivindica derivados de N-aciltetrahydroisoquinoleína. En el documento WO02/051838 se describen otros antagonistas del receptor de orexina, tales como nuevos derivados de benzazepina.

Además, se ha indicado el uso de la química en fase de disolución para la optimización ventajosa de derivados de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína como antagonistas potenciales del receptor de orexina (Chimia, 2003, 57, 5, 270-275).

Un primer aspecto de la invención consiste en un compuesto de fórmula general II, en la que la quiralidad es como se indica a continuación, y



en la que:

Y representa -CH₂-CH₂-;

R¹ representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo;

R² representa alquilo(C₁₋₄);

R³ representa alquilo(C₁₋₄);

ES 2 339 822 T3

R⁴ representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno;

5 R⁵ representa alquilo(C₁₋₄).

También forman parte de la invención los compuestos de fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En la presente descripción, el término “halógeno” significa flúor, cloro o bromo, y preferiblemente es flúor o cloro. En otra realización preferida de la invención, el término “halógeno” significa flúor.

15 La expresión “alquilo(C₁₋₄)”, sola o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Para el sustituyente R² o R⁵, la expresión “alquilo(C₁₋₄)” significa preferiblemente metilo.

20 Para el sustituyente R³, la expresión “alquilo(C₁₋₄)” significa preferiblemente metilo, etilo o butilo, y más preferiblemente etilo.

25 El grupo fenilo, como se describe en la presente invención, puede estar mono-, di- o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo. Los ejemplos son fenilo, 3,5-difluoro-4-trifluorometilfenilo, dimetilfenilo (por ejemplo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo), 3,5-difluoro-4-metilfenilo y 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo.

30 R¹ representa preferiblemente un grupo fenilo que está mono-, di- o trisustituido independientemente (preferiblemente di- o trisustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, flúor y cloro.

35 Más preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, flúor y cloro. Los ejemplos son 3,5-difluoro-4-trifluorometilfenilo, dimetilfenilo (por ejemplo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo), 3,5-difluoro-4-metilfenilo y 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo).

R⁴ representa un grupo fenilo que no está sustituido o que está mono-, di- o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno. Para el sustituyente R⁴, el término “fenilo” significa preferiblemente fenilo no sustituido.

40 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición de bases y/o ácidos inorgánicos u orgánicos. Se puede hacer referencia a “Salts selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula II, en la que:

45 Y representa -CH₂-CH₂-;

R¹ representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de metilo, etilo, flúor, cloro y trifluorometilo;

50 R² representa alquilo(C₁₋₄);

R³ representa alquilo(C₁₋₄);

55 R⁴ representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno;

R⁵ representa alquilo(C₁₋₄).

60

Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula II, en la que:

Y representa -CH₂-CH₂-;

65 R¹ representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, flúor, cloro y trifluorometilo;

R² representa metilo;

R³ representa etilo;

R⁴ representa un grupo fenilo;

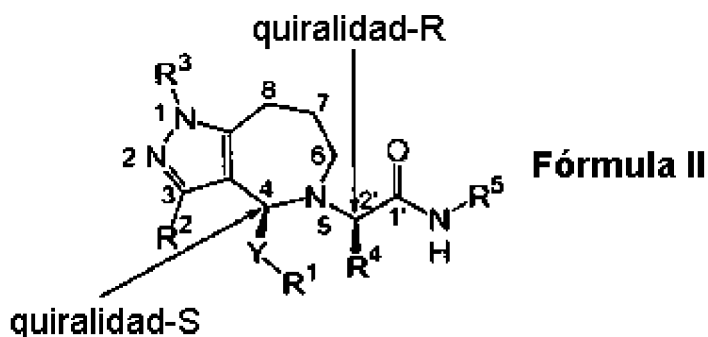
R⁵ representa metilo.

Los compuestos de fórmula II pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto, los compuestos de fórmula II pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por los expertos en la técnica.

Los compuestos específicamente mencionados anteriormente contienen dos centros de quiralidad.

15 En una realización preferida, los compuestos de fórmula general II muestran la siguiente quiralidad: (R)-2' y (S)-4, o (R)-2' y (R)-4.

Los estereoisómeros más preferidos muestra la quiralidad que aparece a continuación:



Los compuestos particularmente preferidos se listan a continuación:

(R)-2'-{(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il}-N-metil-2'-fenilacetamida:

(R)-2'-{[(S)-4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida:

(R)-2'-{1-etil-(S)-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetraidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-
45 *N*-metil-2'-fenilacetamida:

(R)-2'-{(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetraidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il}-*N*-metil-2'-fenilacetamida.

50 Los compuestos de fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica o parenteral.

Los compuestos de fórmula general II son útiles para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades men-
55 cionadas en la presente.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas en la presente, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula general II.

Los compuestos según la fórmula (II) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos, incluyendo depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectivas, todos los tipos de trastornos depresivos maníacos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia delirante, trastornos de ajuste y todos los grupos de trastornos de la personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de ansiedad, incluyendo ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ataques de pánico, todos los tipos de ansiedad fóbica y evitación; ansiedad por separación; todos los usos, los abusos, las búsquedas y las reincorporaciones

a sustancias psicoactivas; todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas, trastornos disociativos, incluyendo síndromes de la personalidad múltiple y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a los narcóticos o síndrome de abstinencia de narcóticos; mayor riesgo anestésico, respuesta anestésica; disfunciones hipotalámicas-adrenales; ritmos biológicos y circadianos alterados; trastornos del sueño asociados con enfermedades como trastornos neurológicos, incluyendo dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todos los tipos de insomnios y parasomnias idiopáticas; trastornos de la programación de sueño-vigilia, incluyendo el síndrome de inadaptación horaria; todas las demencias y las disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales del envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retraso mental grave; disquinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos del movimiento; disquinesias inducidas por medicación y espontáneas; trastornos neurodegenerativos, incluyendo las enfermedades de Huntington, de Creutzfeld-Jacob, de Alzheimer y el síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; traumatismos de la médula espinal; traumatismos cefálicos; hipoxia perinatal; pérdida de audición; tinnitus; enfermedades desmielinizantes; enfermedades del nervio espinal y craneal; lesiones oculares; retinopatía; epilepsia; trastornos de ataques; ataques de ausencia, ataques generalizados y parciales complejos; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefalea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad potenciada o exagerada al dolor, como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor de quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor dental; dolor relacionado con infecciones, por ejemplo por VIH; dolor tras una quimioterapia; dolor tras un ictus; dolor postoperatorio; neuralgia; osteoartritis; trastornos asociados con dolor visceral, como síndrome del intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos, incluyendo anoxia cerebral, neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación o de la bebida; trastornos somatoformes, incluyendo hipocondriasis; vómitos/náuseas; emesis; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman (anosmia); tolerancia alterada a la glucosa; disquinesias de la motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, ataques febriles, deficiencia del crecimiento idiopática; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; cáncer endometrial, de mama, de colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de la fertilidad; anomalías de las hormonas reproductoras; sofocos; hipergonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos de dermatitis; acné y quistes, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares; enfermedades de corazón y pulmón, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; dislipidemias, hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; ictus isquémico o hemorrágico; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares, incluyendo hemorragia subaracnoide, ictus isquémico y hemorrágico, y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer de riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones del sistema de orexina en general.

Los compuestos según la fórmula (II) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de uso y abuso de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la alimentación o de la bebida. Los trastornos de la alimentación pueden definirse como que comprenden una disfunción metabólica; un control del apetito mal regulado; obesidades compulsivas; emetobulimia o anorexia nerviosa. Una ingesta de alimentos patológicamente modificada puede ser el resultado de un apetito alterado (atracción o aversión a los alimentos); un equilibrio energético alterado (ingesta frente a gasto); una percepción alterada de la calidad de los alimentos (alto contenido en grasas o carbohidratos, alta palatabilidad); una disponibilidad de alimentos alterada (una dieta sin restricciones o con privaciones), o un equilibrio hídrico alterado. Los trastornos de la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los demás tipos de ingesta excesiva de fluidos. Los trastornos del sueño incluyen todos los tipos de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonias relacionadas con el sueño; síndrome de las piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de inadaptación horaria; síndrome de cambios en turnos laborales, síndrome de la fase de sueño retrasada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios se definen como que comprenden trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio situacional (nuevo entorno, ruidos) o insomnio a corto plazo debido al estrés; tristeza; dolor o dolencias. El insomnio también incluye síndromes relacionados con el estrés, incluyendo trastornos de estrés postraumático, así como otros tipos y subtipos de trastornos de la ansiedad, como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad fóbica y evitación; el uso, el abuso, la búsqueda y la reincorporación a sustancias psicoactivas se define como todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados. Las disfunciones cognitivas incluyen los déficits en todos los tipos de funciones de la atención, el aprendizaje y la memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o envejecida, y que se producen también de manera transitoria o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunológicos.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos según la fórmula (II) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos del sueño, que comprende todo tipo de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonias relacionadas con el sueño, síndrome de las piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de inadaptación horaria, síndrome de cambios en turnos laborales, síndrome de la fase de sueño retrasada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

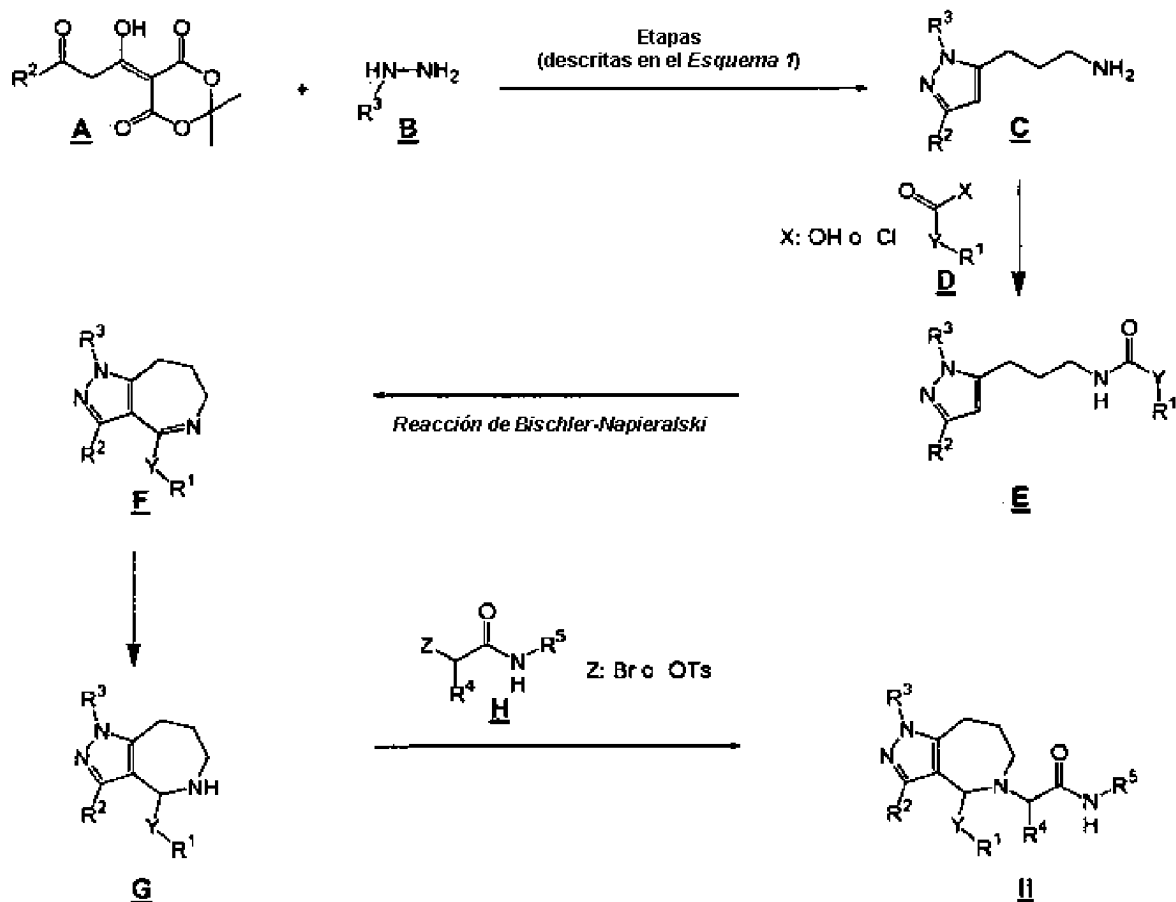
En otra realización preferida de la invención, los compuestos según la fórmula (II) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en disfunciones cognitivas, que incluyen déficits en todos los tipos de funciones de la atención, el aprendizaje y la memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o envejecida, y que se producen también de manera transitoria o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunológicos.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos según la fórmula (II) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos de la alimentación, que comprenden disfunción metabólica; control del apetito mal regulado; obesidades compulsivas; emetobulimia o anorexia nerviosa.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos según la fórmula (II) pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en el uso y abuso de sustancias psicoactivas, que comprende todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados.

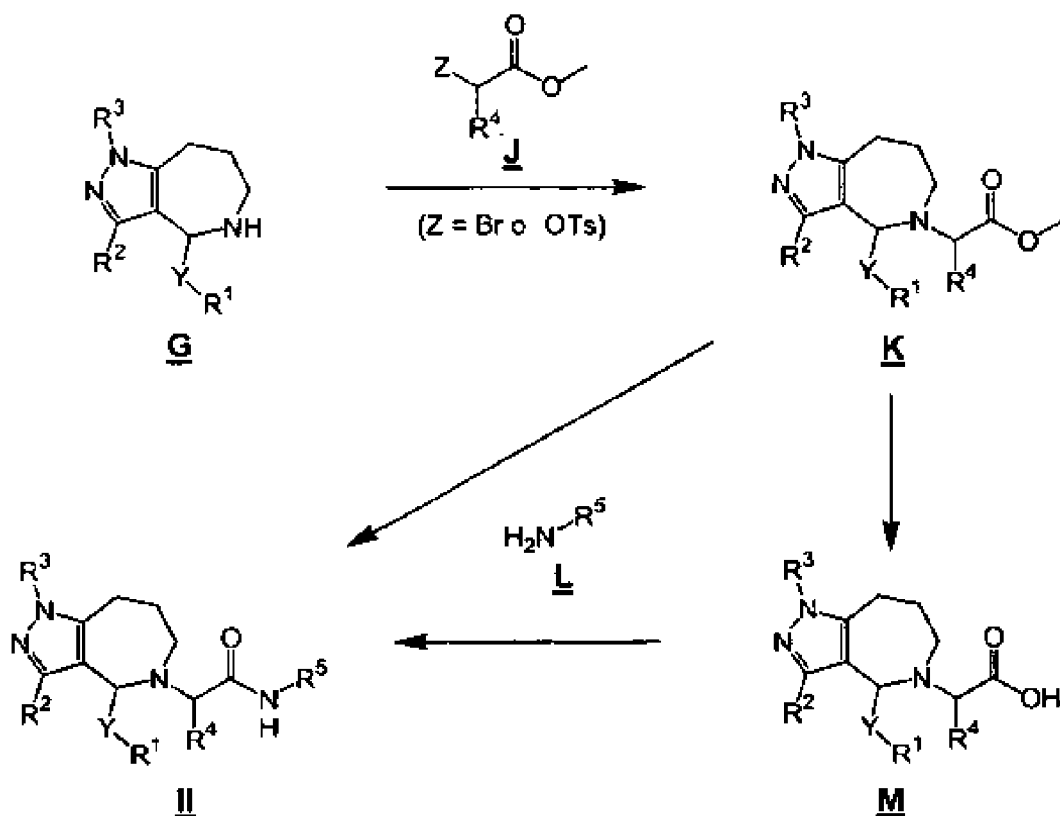
La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de una manera que es familiar para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Mark Gibson, editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, EEUU, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science; o Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) haciendo que los compuestos de fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, tomen una forma de administración galénica, junto con materiales vehículo sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes y no tóxicos adecuados y, si se desea, con adyuvantes farmacéuticos habituales.

Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula II



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ e Y son como se definió en la fórmula general II anterior, X representa OH o Cl , y Z representa Br o OTs . La preparación de un ejemplo de los intermedios **H** se describe en el documento WO05/118548.

El derivado de ácido de Meldrum acilado A se hace reaccionar con la hidrazina monosustituida B para producir, a través de una secuencia de múltiples etapas (véase el Esquema 1 y la parte experimental), la 3-(2,5-disustituido-2H-pirazol-3-il)propilamina C de una manera muy regioselectiva. La amina primaria C entonces se aciló con el derivado de ácido carboxílico D para producir la amida acíclica E que se transformó en la imina de siete miembros cíclica F a través de una reacción de Bischler-Napieralski. La posterior reducción de la imina produjo el precursor de amina secundaria G que, por último, se N-alquiló con el electrófilo H para obtener los antagonistas del receptor de orexina finales II.



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definió en la fórmula general II anterior, y Z representa Br o OTs. Para procedimientos generales, véanse también los documentos WO 00/168609, WO 02/051838 y WO 04/085403

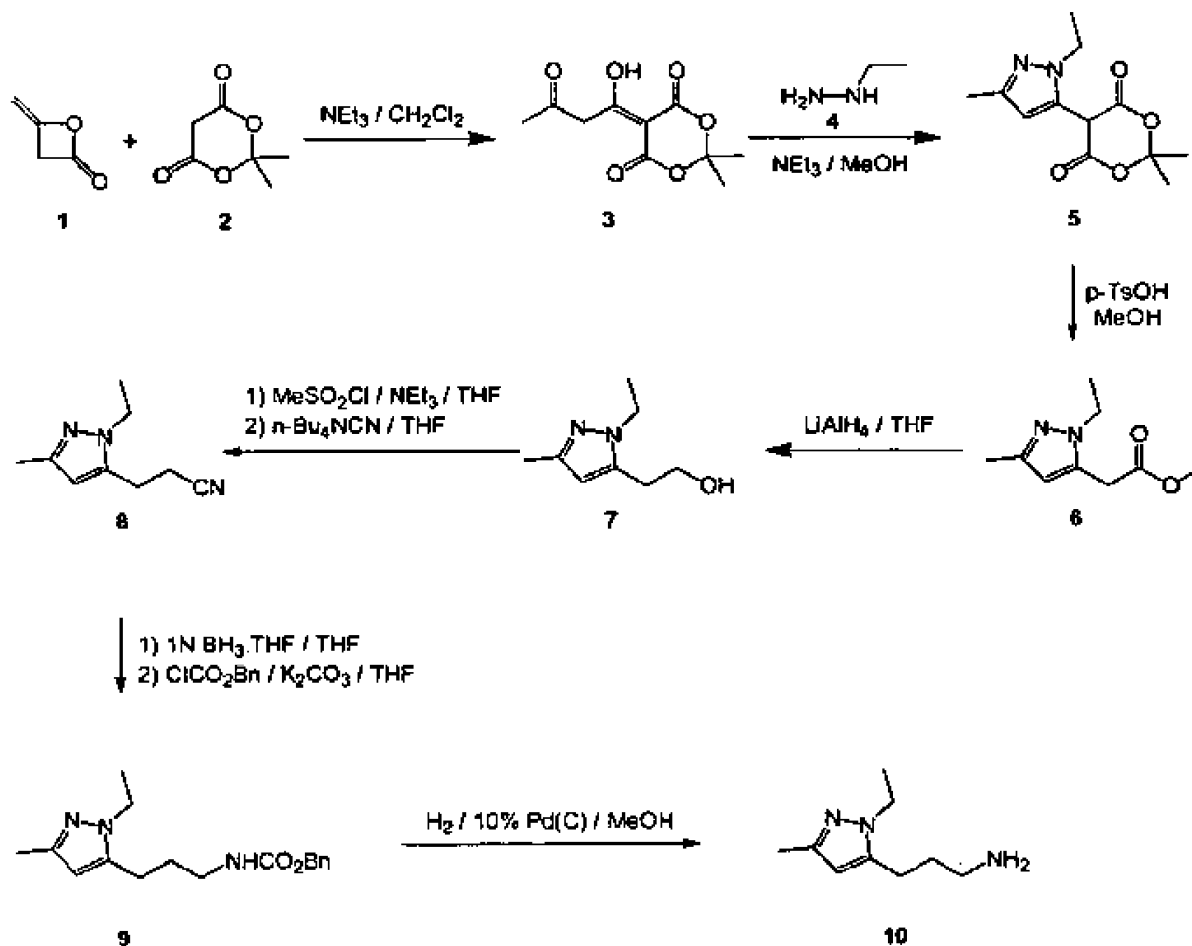
En una vía ligeramente diferente, la amina secundaria G puede N-alquilarse con el derivado de éster J (en lugar del derivado de amida H) para producir el intermedio K que puede transformarse directamente en los compuestos finales II mediante una reacción con un derivado de amina L o que puede primero hidrolizarse para producir el correspondiente ácido carboxílico M, seguido de una reacción con una amina L para producir los compuestos finales II.

En general, todas las transformaciones químicas pueden realizarse según metodologías convencionales muy conocidas, como se describe en la bibliografía o como se describe en los procedimientos que aparecen a continuación.

Preparación de compuestos de fórmula general II

Esquema 1

Síntesis de precursores de pirazol



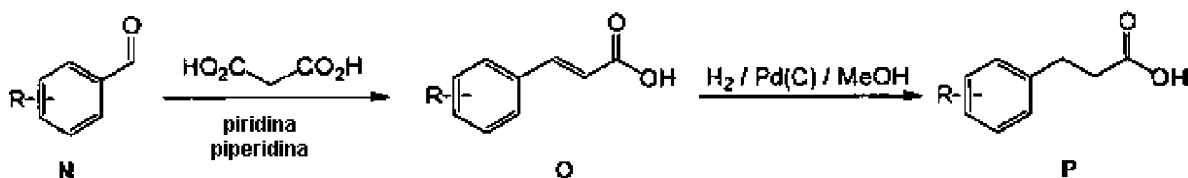
La preparación de derivados de 3-(2,5-disustituido-2H-pirazol-3-il)propilamina (*Esquema 1*) comienza con la acilación del ácido de Meldrum 2 con el diceteno 1 en presencia de trietilamina, produciendo el intermedio 3. La reacción de una disolución metanólica de 3 con un derivado de hidrazina sustituido de forma apropiada (por ejemplo, la etilhidrazina 4) en presencia de trietilamina conduce regioselectivamente a la formación del derivado de pirazolo 5. Una hidrólisis bajo condiciones ácidas (p-TsOH en metanol) dio como resultado la formación del éster metílico 6, que se redujo de manera cuantitativa con LiAlH_4 para producir el correspondiente derivado de alcohol 7. La activación del alcohol primario 7 como el correspondiente mesilato y el posterior desplazamiento nucleófilo mediado por cianuro de tetrabutilamonio produjo el derivado de nitrilo 8 esperado. Una reducción mediada por borano del nitrilo 8, seguido de la protección de la amina primaria resultante con un resto benciloxycarbonilo produjo, después de una cromatografía de resolución rápida, el compuesto protegido 9. Por último, la desprotección de la función amino mediante hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbón produjo la amina primaria esperada 10.

En el caso en que ni los ácidos cinnámicos ni los ácidos hidrocinámicos estén disponibles en el mercado, se siguieron las vías sintéticas que aparecen en el Esquema 2 para su preparación.

Esquema 2

Preparación de derivados del ácido hidrocinámico

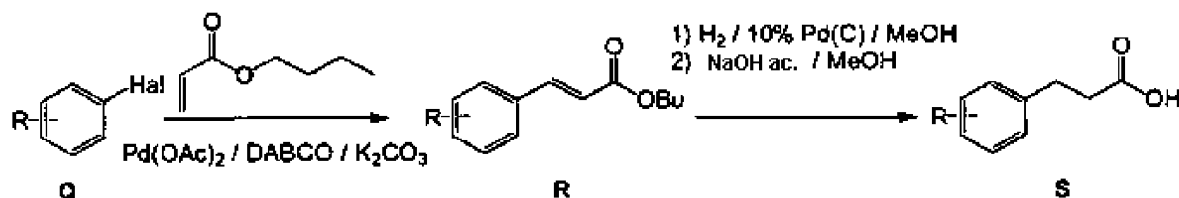
Procedimiento A para la preparación de derivados del ácido hidrocinámico a partir de derivados de benzaldehído mediante la condensación de Knoevenagel



Se prepararon los siguientes ácidos hidrocinámicos según esta secuencia:

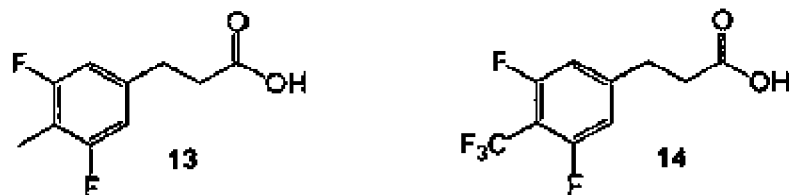


Procedimiento B para la preparación de derivados del ácido hidrocinámico a partir de haluros de arilo mediante la reacción de Heck



Hal = Br o I

Se prepararon los siguientes ácidos hidrocinámicos según esta secuencia:



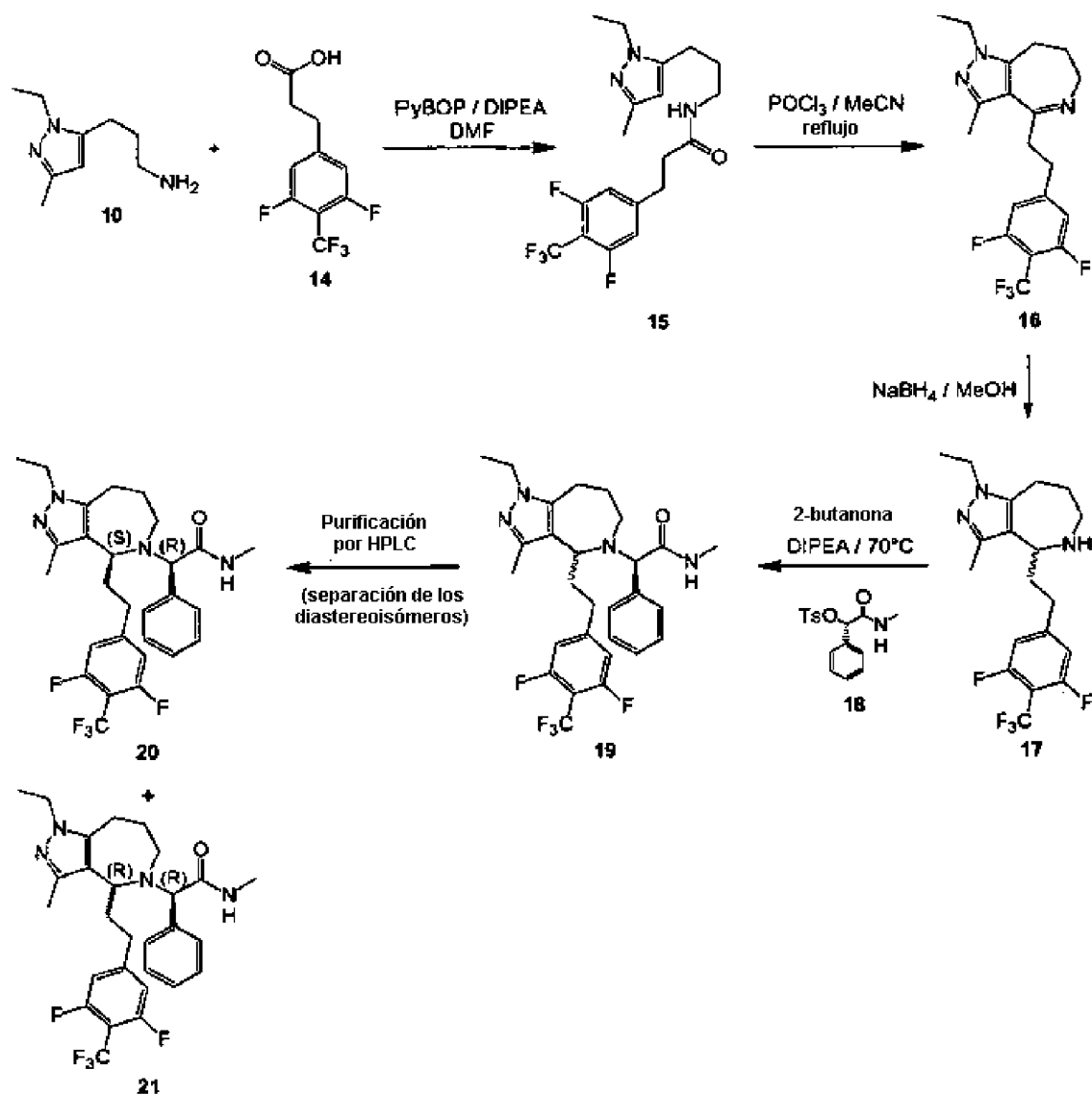
Según el procedimiento A, una condensación de Knoevenagel entre los derivados de benzaldehído N y el ácido malónico, en piridina y en presencia de piperidina, produjo, después de un tratamiento ácido, los derivados del ácido cinnámico O. Una hidrogenación catalítica bajo condiciones convencionales (1 atm. de H₂; Pd al 10%-C; en metanol; temperatura ambiente) produjo los correspondientes ácidos hidrocinámicos P. Los compuestos 11 y 12 pueden prepararse según esta secuencia sintética.

Según el procedimiento B, un acoplamiento de Heck entre el haluro de arilo Q y el acrilato de butilo utilizando Pd(OAc)₂/DABCO como sistema catalítico produjo los ésteres de butilo de los derivados del ácido cinnámico R esperados. Una posterior hidrogenación catalizada por paladio de R, seguida de una saponificación del éster butílico, condujo a los derivados del ácido hidrocinámico S diana. Los compuestos 13 y 14 pueden prepararse siguiendo esta vía sintética.

El Esquema 3 resume la secuencia aplicada para la preparación de los compuestos finales (poniendo como ejemplo el caso en que Y = -CH₂CH₂-). Por ejemplo, la 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina 10 puede acilarse con el derivado del ácido hidrocinámico 14 en presencia de PyBOP, produciendo el derivado de amida 15. El tratamiento de 15 bajo condiciones de la reacción de Bischler-Napieralski (POCl₃, en acetonitrilo; a reflujo) condujo, con un buen rendimiento, a la imina cíclica 16 que puede reducirse con borohidruro de sodio hasta la correspondiente amina secundaria 17. Una reacción de S_N2 con el tosilato 18 (descrita en el documento WO 2005/118548) en 2-butanona a 70°C condujo a una mezcla equimolar de diastereoisómeros 19. Por último, una purificación mediada por HPLC permitió el aislamiento de los diastereoisómeros puros 20 [con una configuración (S;R)] y 21 [con una configuración (R;R)].

Esquema 3

Síntesis de los compuestos finales (por ejemplo, 20 y 21)



ES 2 339 822 T3

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan su alcance.

Todas las temperaturas se indican en °C.

5 *Abreviaturas (tal como se emplean en la presente)*

AcOEt: acetato de etilo

aq.: acuoso

10

BH₃.THF: complejo de borano-tetrahidrofurano

Boc: terc-butiloxycarbonilo

15

ClCO₂Bn: cloroformiato de bencilo

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DCM: diclorometano

20

DIPEA: N-etildisopropilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

25

DMSO: dimetilsulfóxido

EDC: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

ELSD: detección de dispersión de luz evaporativa

30

Et: etilo

h: hora(s)

35

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

HV: vacío elevado

K₂CO₃: carbonato de potasio

40

LiAlH₄: hidruro de litio y aluminio

LC-MS: cromatografía líquida-espectroscopía de masas

45

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

MeSO₂Cl: cloruro de metansulfonilo

50

min: minuto(s)

MS: espectroscopía de masas

55

n-Bu₄NCN: cianuro de tetrabutilamonio

NaBH₄: borohidruro de sodio

NaOH: hidróxido de sodio

60

NEt₃: trietilamina

PBS: disolución salina tamponada con fosfato

65

Pd(C): paladio sobre carbón

Pd(OAc)₂: acetato de paladio(II)

POCl₃: oxiclórico de fósforo

p-TsOH: ácido para-toluensulfónico

5 PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidinofosfonio

ta: temperatura ambiente

sat.: saturado

10

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

15

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía en capa fina

t_R: tiempo de retención

20

UV: ultravioleta

Vis: visible

25 Procedimientos generales y ejemplos

Condiciones de HPLC:

Analítica: columna Zorbax 59 SB Aqua, 4,6 x 50 mm de Agilent Technologies. Eluyentes: A: acetonitrilo; B: H₂O + TFA al 0,04%. Gradiente: B al 90% → B al 5% a lo largo de 2 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis + MS.

Preparativa: Waters Xterra RP18 (grande), 75 x 30 mm. Eluyente: A: acetonitrilo; B: H₂O + hidróxido de amonio al 0,05% (al 25% ac.). Gradiente: B al 90% → B al 10% a lo largo de 6,5 min. Flujo: 75 ml/min. Detección: UV + ELSD.

35

Preparación de precursores e intermedios

5-(1-hidroxi-3-oxobutiliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona

40 Se disolvió ácido de Meldrum (50,0 g, 346,9 mmol) en DCM (300 ml) y se añadió NEt₃ (48,3 ml, 346,9 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C antes de la adición gota a gota de diceteno (31,9 ml, 416,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se volvió a enfriar hasta 0°C, y se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso 1 M (700 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto de 5-(1-hidroxi-3-oxobutiliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona como un sólido naranja que después se secó bajo HV (79,36 g, 100%). LC-MS: t_R = 0,55 min; [M+H]⁺: sin ionización.

45

5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona

50 La 5-(1-hidroxi-3-oxobutiliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (10,0 g, 43,8 mmol) se disolvió en metanol anhidro (140 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de la adición gota a gota en 15 min de una disolución de oxalato de etilhidrazina (7,24 g, 48,2 mmol) y NEt₃ (13,4 ml, 96,4 mmol) en metanol anhidro (60 ml). Tras terminar la adición, la mezcla se calentó lentamente hasta 60°C y se continuó la agitación durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad a presión reducida, y después se secó bajo HV para producir el producto de 5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona como un aceite naranja (11,05 g, rendimiento cuantitativo) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS: t_R = 0,52 min; [M+H]⁺: sin ionización.

55

Éster metílico del ácido (2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)acético

60 La 5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (11,05 g, 43,8 mmol) se disolvió en metanol anhidro (125 ml), seguido de la adición de p-TsOH x H₂O (36,68 g, 192,85 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 60°C durante 75 minutos, se enfrió hasta 0°C y se añadió trietilamina (26,85 ml, 192,9 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 30/1) produjo el producto puro de éster metílico del ácido (2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)acético como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (5,56 g, 70%). LC-MS: t_R = 0,62 min; [M+H]⁺: 183,18 g/mol.

65

2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)etanol

A THF enfriado en hielo (250 ml) se le añadió en una porción hidruro de litio y aluminio (2,207 g, 58,171 mmol). La suspensión gris resultante se agitó después a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió una disolución del éster metílico del ácido (2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)acético (10,0 g, 54,878 mmol) en THF anhidro (80 ml) gota a gota a lo largo de 30 min. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada en hielo entonces se trató secuencialmente con agua (2,2 ml), NaOH acuoso al 15% (2,2 ml) y agua (6,6 ml). Después de agitar más (30 min) a temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró hasta la sequedad a presión reducida y después se secó bajo HV para producir el producto de 2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)etanol como un aceite amarillo (8,45 g, 100%). LC-MS: $t_R = 0,36$ min; $[M+H]^+$: 155,16 g/mol.

3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propionitrilo

Una disolución de cloruro de metansulfonilo (1,86 ml, 23,950 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución enfriada en hielo de 2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)etanol (3,358 g, 21,775 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29,390 mmol) en THF anhidro (100 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF anhidro (60 ml). Entonces se añadió cianuro de tetrabutilamonio (14,611 g, 54,440 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La disolución naranja resultante se calentó hasta 75°C durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente antes de añadir sucesivamente agua (30 ml) y éter dietílico (100 ml). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos mezclados entonces se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 40/1) produjo el producto puro de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propionitrilo como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (3,07 g, 86%). LC-MS: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 164,39 g/mol.

Éster bencílico del ácido [3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]carbámico

A una disolución enfriada en hielo de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propionitrilo (3,070 g, 18,809 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente una disolución de complejo de $BH_3 \cdot 1 N:THF$ en THF (75 ml, 75 mmol). La disolución resultante entonces se calentó hasta 75°C durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C se añadió cuidadosamente HCl 2 N (115 ml, 230 mmol). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C se añadió K_2CO_3 sólido (20,794 g, 150,469 mmol) de forma discontinua, seguido de la adición gota a gota de cloroformato de bencilo (3,07 ml, 20,689 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se añadió éter dietílico (100 ml) y agua (100 ml), y la capa acuosa después se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 1/1 \rightarrow acetato de etilo) produjo el producto puro de éster bencílico del ácido [3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]carbámico como un aceite incoloro que después se secó bajo HV (4,21 g, 74%). LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 302,51 g/mol.

3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina

Una mezcla del éster bencílico del ácido [3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]carbámico (1,400 g, 4,645 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (280 mg) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno antes de añadir cuidadosamente metanol (25 ml). La suspensión se colocó al vacío, después bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de una filtración sobre Celite y de más lavados del Celite con metanol, el filtrado resultante se concentró hasta la sequedad a presión reducida. Después de secar bajo HV, el producto puro de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina (0,774 g, 100%), como un aceite amarillo, pudo utilizarse para la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS: $t_R = 0,21$ min (pico ancho); $[M+H]^+$: 168,39 g/mol.

Ácido 3-(3,4-dimetilfenil)acrílico

Una suspensión de 3,4-dimetilbenzaldehído (15,000 g, 111,793 mmol) y ácido malónico (22,103 g, 212,410 mmol) en piridina (85 ml) se calentó hasta 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió piperidina (8,5 ml, 86,079 mmol) gota a gota (a lo largo de 5 minutos) y la suspensión resultante se calentó hasta 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se vertió en una disolución enfriada en hielo de ácido clorhídrico concentrado (12 N, 96 ml) en agua (1200 ml). El producto incoloro precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). El resto del agua se evaporó a presión reducida, después bajo HV para producir el producto secado de ácido 3-(3,4-dimetilfenil)acrílico como un sólido incoloro (19,23 g, 98%). LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,4-dimetilfenil)propiónico

Una mezcla del ácido 3-(3,4-dimetilfenil)acrílico (19,269 g, 109,355 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (1,920 g) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno antes de añadir cuidadosamente metanol (300 ml). La suspensión resultante se colocó al vacío, después bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó

vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite y se concentró a presión reducida para producir el producto esperado de ácido 3-(3,4-dimetilfenil)propiónico como un sólido gris que después se secó bajo HV (19,070 g, 98%). LC-MS: t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$: sin ionización.

5 Ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)acrílico

Una suspensión de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (5,000 g, 26,027 mmol) y ácido malónico (5,145 g, 49,451 mmol) en piridina (20 ml) se calentó hasta 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió piperidina (2 ml, 20,040 mmol) gota a gota (a lo largo de 5 minutos) y la suspensión resultante se calentó hasta 75°C durante 3 h 20. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se vertió en una disolución enfriada en hielo de ácido clorhídrico concentrado (12 N, 32 ml) en agua (400 ml). El producto incoloro precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). El resto del agua se evaporó a presión reducida, después bajo HV para producir el producto secado de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)acrílico como un sólido incoloro (5,030 g, 82,5%). LC-MS: t_R = 0,89 min; $[M+H]^+$: sin ionización.

15

Ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico

Una mezcla de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)acrílico (5,937 g, 25,356 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (0,590 g) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno antes de añadir cuidadosamente metanol (60 ml). La suspensión resultante se colocó al vacío, después bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite y se concentró a presión reducida para producir el producto esperado de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico como un sólido gris que después se secó bajo HV (4,590 g, 77%). LC-MS: t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: sin ionización.

25

5-bromo-1,3-difluoro-2-metilbenceno

Una disolución de cloruro de metansulfonilo (4,72 ml, 60,794 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota (a lo largo de 5 min) a una disolución enfriada en hielo de alcohol 4-bromo-2,6-difluorobencílico (11,300 g, 50,669 mmol) y trietilamina (14,1 ml, 101,338 mmol) en diclorometano (200 ml). La disolución resultante se agitó a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se añadió agua (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y por último con salmuera (100 ml). La capa orgánica entonces se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta la sequedad a presión reducida para producir un sólido naranja que también se secó a HV (15,170 g, 99,5%). LC-MS para el mesilato: t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$: sin ionización.

35

A una disolución enfriada en hielo del derivado de mesilato obtenido (15,170 g, 50,381 mmol) en THF anhidro (90 ml) se le añadió gota a gota una disolución del superhidruro LiEt_3BH (1 N en THF, 106 ml, 106 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se enfrió hasta 0°C antes de la adición gota a gota de agua (100 ml) y la adición de éter dietílico (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró cuidadosamente a presión reducida (PRECAUCIÓN: el producto tiene un bajo punto de ebullición, por tanto el baño de calentamiento del evaporador rotatorio debe ajustarse a 30°C). Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (CH_2Cl_2) produjo el producto puro de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metilbenceno como un aceite incoloro (6,910 g, 66%). LC-MS: t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: sin ionización.

45

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)acrílico

A una disolución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metilbenceno (6,910 g, 33,379 mmol) en DMF anhidra (200 ml) se le añadió sucesivamente acrilato de butilo (7,15 ml, 50,062 mmol), DABCO (157 mg, 1,333 mmol), carbonato de potasio (4,612 g, 33,379 mmol) y acetato de paladio (150 mg, 0,669 mmol). La suspensión marrón resultante se agitó a 120°C durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente antes de añadir éter dietílico (400 ml). Esta mezcla entonces se lavó con agua (2 x 200 ml) y las capas acuosas mezcladas después se extrajeron con éter dietílico (150 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/heptano = 1/1 \rightarrow DCM) produjo el producto puro de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)acrílico como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (4,69 g, 55%). LC-MS: t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: sin ionización.

55

60

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)propiónico

Una mezcla del éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)acrílico (7,651 g, 30,089 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (0,760 g) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno antes de añadir cuidadosamente metanol (100 ml). La suspensión resultante se colocó al vacío, después bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h 45. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite y se concentró a presión reducida para producir el producto esperado de éster butílico del

65

ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)propiónico como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (6,960 g, 90%). LC-MS: $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)propiónico

A una disolución del éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)propiónico (6,960 g, 27,157 mmol) en metanol (150 ml) y agua (25 ml) se le añadió a temperatura ambiente NaOH 1 N acuoso (68 ml, 68 mmol). La disolución resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se retiró el metanol a presión reducida. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 N acuoso (68 ml) para alcanzar un pH = 2. Se añadió diclorometano (150 ml) y las capas se agitaron y se separaron. La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. El producto de ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)propiónico se obtuvo como un sólido amarillo pálido que después se secó bajo HV (5,090 g, 94%). LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)acrílico

A una disolución de 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)bromobenceno (10,000 g, 38,316 mmol) en DMF anhidra (235 ml) se le añadió sucesivamente acrilato de butilo (8,2 ml, 57,474 mmol), DABCO (172 mg, 1,533 mmol), carbonato de potasio (5,295 g, 38,316 mmol) y acetato de paladio(II) (172 mg, 0,766 mmol). La suspensión marrón resultante se agitó a 120°C durante 2 h 30. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente antes de añadir éter dietílico (500 ml). Esta mezcla entonces se lavó sucesivamente con agua (1 x 400 ml; 1 x 200 ml) y con salmuera (50 ml), y las capas acuosas mezcladas después se extrajeron con éter dietílico (300 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/heptano = 1/1) produjo el producto puro de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)acrílico como un sólido ligeramente beige que después se secó bajo HV (10,120 g, 86%). LC-MS: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico

Una mezcla del éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)acrílico (8,849 g, 28,710 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (0,885 g) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno antes de añadir cuidadosamente metanol (120 ml). La suspensión resultante se colocó al vacío, después bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h 30. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Celite y se concentró a presión reducida para producir el producto esperado de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (8,622 g, 97%). LC-MS: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico

A una disolución del éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico (7,658 g, 24,682 mmol) en metanol (168 ml) y agua (32 ml) se le añadió a temperatura ambiente NaOH 1 N acuoso (49,4 ml, 49,4 mmol). La disolución resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Entonces se retiró el metanol a presión reducida. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 N acuoso (50 ml) para alcanzar un pH = 2. Se añadió diclorometano (150 ml) y las capas se agitaron y se separaron. La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad a presión reducida. El producto de ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico se obtuvo como un sólido incoloro que después se secó bajo HV (6,216 g, 99%). LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)-N-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida

A una disolución del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico (1,031 g, 4,056 mmol) en DMF anhidra (17 ml) se le añadió sucesivamente PyBOP (2,322 g, 4,462 mmol), una disolución de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina (0,678 g, 4,056 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y, por último, N-etildiisopropilamina (1,74 ml, 10,140 mmol). La disolución resultante después se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la disolución resultante se lavó con una mezcla 1/1 de salmuera y agua (3 x 70 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El aceite naranja bruto (2,737 g) se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 20/1) para producir el producto puro de 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)-N-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida como un sólido beige que después se secó bajo HV (1,384 g, 85%). LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 404,53 g/mol.

3-(3,4-dimetilfenil)-N-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida

A una disolución del ácido 3-(3,4-dimetilfenil)propiónico (0,796 g, 4,470 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añadió sucesivamente PyBOP (2,558 g, 4,917 mmol), una disolución de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina (0,747 g, 4,470 mmol) en DMF anhidra (10 ml) y, por último, *N*-etildiisopropilamina (1,91 ml, 11,175 mmol). La disolución resultante después se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la disolución resultante se lavó con una mezcla 1/1 de salmuera y agua (3 x 30 ml), y con agua (30 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 15/1) para producir el producto puro de 3-(3,4-dimetilfenil)-*N*-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida como un sólido beige que después se secó bajo HV (1,250 g, 85%). LC-MS: t_R = 0,82 min; $[M+H]^+$: 328,24 g/mol.

N-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)propionamida

A una disolución del ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)propiónico (0,776 g, 3,286 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añadió sucesivamente PyBOP (1,880 g, 3,614 mmol), una disolución de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina (0,549 g, 3,286 mmol) en DMF anhidra (10 ml) y, por último, *N*-etildiisopropilamina (1,40 ml, 8,215 mmol). La disolución resultante después se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la disolución resultante se lavó con una mezcla 1/1 de salmuera y agua (3 x 30 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 15/1) para producir el producto puro de *N*-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)propionamida como un sólido beige que después se secó bajo HV (0,950 g, 75%). LC-MS: t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 386,38 g/mol.

3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-N-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida

A una disolución del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)propiónico (0,928 g, 4,640 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añadió sucesivamente PyBOP (2,656 g, 5,104 mmol), una disolución de 3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propilamina (0,776 g, 4,640 mmol) en DMF anhidra (10 ml) y, por último, *N*-etildiisopropilamina (2,0 ml, 11,600 mmol). La disolución resultante después se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la disolución resultante se lavó con una mezcla 1/1 de salmuera y agua (3 x 30 ml), y con agua (30 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 15/1) para producir el producto puro de 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-*N*-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida como un sólido incoloro que después se secó bajo HV (1,320 g, 81%). LC-MS: t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 350,53 g/mol.

4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

Una disolución de 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)-*N*-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida (0,919 g, 2,278 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,05 ml, 11,391 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se calentó a reflujo (90°C) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 45. Se dejó que la disolución amarilla se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en metanol (5 ml), se concentró de nuevo hasta la sequedad a presión reducida y esta coevaporación con metanol se repitió dos veces más (2 x 5 ml de MeOH). La imina bruta resultante (LC-MS: t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 386,42 g/mol) se redujo hasta la correspondiente amina sin más purificación. Una disolución de esta imina bruta (0,882 g, 2,278 mmol) en metanol anhidro (18 ml) se enfrió hasta 0°C antes de la adición discontinua de borohidruro de sodio (0,431 g, 11,390 mmol). La disolución amarilla resultante después se agitó a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de una concentración hasta la sequedad a presión reducida se añadieron sucesivamente diclorometano (75 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos mezclados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante (aceite amarillo, 0,919 g) se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH ac. al 25% = 15/1/0,1 → DCM/MeOH/NH₄OH ac. = 9/1/0,1) para producir el producto puro de 4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno como un sólido beige que después se secó bajo HV (0,473 g, 54%). LC-MS: t_R = 0,79 min; $[M+1]$: 388,46 g/mol.

4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

Una disolución de 3-(3,4-dimetilfenil)-*N*-[3-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)propil]propionamida (1,250 g, 3,817 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,75 ml, 19,086 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) se calentó a reflujo (90°C) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 15. Se dejó que la disolución resultante se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en metanol (5 ml), se concentró de nuevo hasta la sequedad a presión reducida y esta coevaporación con metanol se repitió dos veces más (2 x 5 ml de MeOH). La imina bruta resultante (aceite amarillo, LC-MS: t_R = 0,76 min; $[M+H]^+$: 310,47 g/mol) se redujo hasta la correspondiente amina sin más purificación. Una disolución de esta imina bruta (1,181 g, 3,817 mmol) en metanol anhidro (45 ml) se enfrió hasta 0°C antes de la adición discontinua de borohidruro de sodio (0,752 g, 19,085

mmol). La disolución resultante después se agitó a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 15. Después de una concentración hasta la sequedad a presión reducida se añadieron sucesivamente diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (25 ml). Los extractos orgánicos mezclados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH ac. al 25% = 9/1/0,1) para producir el producto puro de 4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (0,980 g, 82%). LC-MS: t_R = 0,76 min; [M+1]: 312,51 g/mol.

1-etil-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

Una disolución de *N*-[3-(2-etil-5-metil-2*H*-pirazol-3-il)propil]-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)propionamida (1,020 g, 2,647 mmol) y oxocloruro de fósforo (1,21 ml, 13,233 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) se calentó a reflujo (90°C) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 15. Se dejó que la disolución resultante se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en metanol (5 ml), se concentró de nuevo hasta la sequedad a presión reducida y esta coevaporación con metanol se repitió dos veces más (2 x 5 ml de MeOH). La imina bruta resultante (sólido amarillo, LC-MS: t_R = 0,79 min; [M+H]⁺: 368,40 g/mol) se redujo hasta la correspondiente amina sin más purificación. Una disolución de esta imina bruta (0,972 g, 2,647 mmol) en metanol anhidro (25 ml) se enfrió hasta 0°C antes de la adición discontinua de borohidruro de sodio (0,521 g, 13,228 mmol). La disolución resultante después se agitó a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 15. Después de una concentración hasta la sequedad a presión reducida se añadieron sucesivamente diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (25 ml). Los extractos orgánicos lechosos mezclados se concentraron directamente a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH ac. al 25% = 9/1/0,1) para producir el producto puro de 1-etil-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno como un aceite amarillo que después se secó bajo HV (0,453 g, 46%). LC-MS: t_R = 0,77 min; [M+1]: 370,50 g/mol.

4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno

Una disolución de 3-(3,5-difluoro-4-metilfenil)-*N*-[3-(2-etil-5-metil-2*H*-pirazol-3-il)propil]propionamida (1,320 g, 3,778 mmol) y oxocloruro de fósforo (1,73 ml, 18,888 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) se calentó a reflujo (90°C) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 15. Se dejó que la disolución resultante se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en metanol (5 ml), se concentró de nuevo hasta la sequedad a presión reducida y esta coevaporación con metanol se repitió dos veces más (2 x 5 ml de MeOH). La imina bruta resultante (aceite amarillo, LC-MS: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺: 332,46 g/mol) se redujo hasta la correspondiente amina sin más purificación. Una disolución de esta imina bruta (1,250 g, 3,772 mmol) en metanol anhidro (45 ml) se enfrió hasta 0°C antes de la adición discontinua de borohidruro de sodio (0,743 g, 18,859 mmol). La disolución resultante después se agitó a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h 15. Después de una concentración hasta la sequedad a presión reducida se añadieron sucesivamente diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (25 ml). Los extractos orgánicos lechosos mezclados se concentraron directamente a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₄OH ac. al 25% = 9/1/0,1) para producir el producto puro de 4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno como un sólido amarillo que después se secó bajo HV (0,958 g, 76%). LC-MS: t_R = 0,75 min; [M+1]: 334,50 g/mol.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

*2'-[4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida*

A una disolución de 4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno (0,470 g, 1,213 mmol) en 2-butanona (6 ml) se le añadió sucesivamente a temperatura ambiente metilcarbamóil fenil metil éster del ácido (S)-toluen-4-sulfónico (0,426 g, 1,335 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,41 ml, 2,426 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 23 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, se añadió diclorometano (80 ml) y la disolución se lavó con salmuera (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 20/1) produjo una mezcla de los dos epímeros (R)-2'-[(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida y (R)-2'-[(R)-4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida (sólido amarillo, 0,450 g, 69%). LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺: 535,57 g/mol.

Los isómeros ópticamente puros (R)-2'-[(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida (83 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺: 535,57 g/mol) y (R)-2'-[(R)-4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida (75 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺: 535,56 g/mol) entonces se obtuvieron después de una purificación mediante HPLC preparativa de esta mezcla de epímeros.

Ejemplo 2

2'-[4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida

5

A una disolución de 4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno (0,980 g, 3,146 mmol) en 2-butanona (10 ml) se le añadió sucesivamente a temperatura ambiente metilcarbamoil fenil metil éster del ácido (S)-toluen-4-sulfónico (1,105 g, 3,461 mmol) y N-etildiisopropilamina (1,07 ml, 6,293 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 23 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, se añadió diclorometano (80 ml) y la disolución se lavó con salmuera (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 20/1) produjo una mezcla de los dos epímeros (R)-2'-{(S)-4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida y (R)-2'-{(R)-4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (sólido amarillo, 1,100 g, 76%). LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 459,62 g/mol.

Los isómeros ópticamente puros (R)-2'-{(S)-4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (76 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 459,62 g/mol) y (R)-2'-{(R)-4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (70 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 459,63 g/mol) entonces se obtuvieron después de una purificación mediante HPLC preparativa de esta mezcla de epímeros.

25 Ejemplo 3

2'-[1-etil-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida

A una disolución de 1-etil-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno (0,453 g, 1,226 mmol) en 2-butanona (5 ml) se le añadió sucesivamente a temperatura ambiente metilcarbamoil fenil metil éster del ácido (S)-toluen-4-sulfónico (0,430 g, 1,349 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,42 ml, 2,453 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, se añadió diclorometano (50 ml) y la disolución se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 20/1) produjo una mezcla de los dos epímeros (R)-2'-{1-etil-(S)-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida y (R)-2'-{1-etil-(R)-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (sólido amarillo, 0,343 g, 54%). LC-MS: t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$: 517,62 g/mol.

Los isómeros ópticamente puros (R)-2'-{1-etil-(S)-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (82 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$: 517,62 g/mol) y (R)-2'-{1-etil-(R)-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (90 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$: 517,63 g/mol) entonces se obtuvieron después de una purificación mediante HPLC preparativa de esta mezcla de epímeros.

Ejemplo 4

50

2'-[4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida

A una disolución de 4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno (0,958 g, 2,873 mmol) en 2-butanona (10 ml) se le añadió sucesivamente a temperatura ambiente metilcarbamoil fenil metil éster del ácido (S)-toluen-4-sulfónico (1,009 g, 3,161 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,98 ml, 5,746 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 23 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, se añadió diclorometano (80 ml) y la disolución se lavó con salmuera (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, DCM/MeOH = 20/1) produjo una mezcla de los dos epímeros (R)-2'-{(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida y (R)-2'-{(R)-4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (sólido amarillo, 1,09 g, 79%). LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 481,62 g/mol.

65

Los isómeros ópticamente puros (R)-2'-{(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida (83 mg, sólido incoloro; LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 481,62 g/mol) y (R)-2'-{(R)-4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azu-

ES 2 339 822 T3

len-5-il}-N-metil-2'-fenilacetamida (76 mg, sólido incoloro; LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 481,64 g/mol) entonces se obtuvieron después de una purificación mediante HPLC preparativa de esta mezcla de epímeros.

Ensayos biológicos

Ensayo *in vitro*

Se determinó la actividad antagonista del receptor de orexina de los compuestos de fórmula (II) según el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental

- Mediciones del calcio intracelular:

Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor-1 de orexina humana y el receptor-2 de orexina humana, respectivamente, se cultivan en un medio de cultivo (Ham F-12 con L-glutamina) que contenía G418 300 $\mu\text{g/ml}$, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 $\mu\text{g/ml}$ y suero de ternera fetal (FCS) inactivado al 10%. Las células se siembran a 80.000 células/pocillo en placas estériles de fondo transparente negras de 96 pocillos (Costar) que habían sido prerrevestidas con gelatina al 1% en disolución salina equilibrada de Hank (HBSS). Todos los reactivos se obtuvieron de Gibco BRL. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%.

Se preparó orexina-A humana como agonista en forma de una disolución madre 1 mM en metanol:agua (1:1) diluida en HBSS que contenía albúmina de suero bovina (BSA) al 0,1% y HEPES 2 mM para su uso en el ensayo a una concentración final de 10 nM.

Se preparan antagonistas como una disolución madre 10 mM en DMSO, después se diluyen en placas de 96 pocillos, primero en DMSO, después en HBSS que contenía albúmina de suero bovina (BSA) al 0,1% y HEPES 2 mM.

En el día del ensayo, se añaden a cada pocillo 100 μl de medio de carga (HBSS que contenía FCS al 1%, HEPES 2 mM, probenecid 5 mM (Sigma) y 3 μM del indicador de calcio fluorescente Fluo-3 AM (disolución madre 1 mM en DMSO con ácido plurónico al 10%) (Molecular Probes).

Las placas de 96 pocillos se incuban durante 60 min a 37°C en CO₂ al 5%. La disolución de carga entonces se aspira y las células se lavan 3 veces con 200 μl de HBSS que contenía probenecid 2,5 mM, BSA al 0,1% y HEPES 2 mM. En cada pocillo se dejan 100 μl de este mismo tampón.

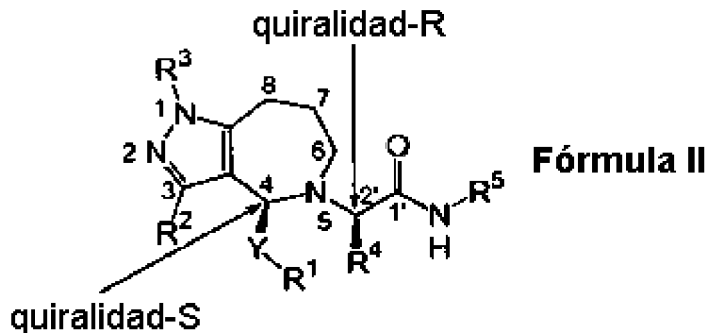
Dentro del lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices) se añaden los antagonistas a la placa en un volumen de 50 μl , se incuba durante 20 min y por último se añaden 100 μl de agonista. Se mide la fluorescencia para cada pocillo en intervalos de 1 sg, y se compara la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A 10 nM con tampón en lugar del antagonista. Para cada antagonista se determina el valor de CI_{50} (la concentración de compuesto necesaria para inhibir un 50% de la respuesta agonista). Las actividades antagonistas de los compuestos están en el intervalo nanomolar con respecto a los receptores OX₁ y OX₂. Los compuestos seleccionados se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

Producto nº (configuración absoluta)	CI_{50} (OX1) (en nM)	CI_{50} (OX2) (en nM)
Ejemplo 1 (4S;2'R)	22	12
Ejemplo 2 (4S;2'R)	36	6
Ejemplo 3 (4S;2'R)	138	18
Ejemplo 4 (4S;2'R)	26	6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), en la que la quiralidad es como se indica a continuación, y



en la que:

Y representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^1 representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), halógeno y trifluorometilo;

R^2 representa alquilo(C_{1-4});

R^3 representa alquilo(C_{1-4});

R^4 representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}) y halógeno;

R^5 representa alquilo(C_{1-4});

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 representa un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, flúor, cloro y trifluorometilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 y 2, en el que:

R^2 representa metilo;

R^3 representa etilo;

R^4 representa un grupo fenilo;

R^5 representa metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-2'-[(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-metilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triazol-5-il]-N-metil-2'-fenilacetamida;

(R)-2'-{(S)-4-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida;

5 (R)-2'-{1-etil-(S)-4-[2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida; y

(R)-2'-{(S)-4-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)etil]-1-etil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,5-triaza-azulen-5-il]-*N*-metil-2'-fenilacetamida;

10 o su sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento.

15 6. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos, incluyendo depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectivas, todos los tipos de trastornos depresivos maníacos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia delirante, trastornos de ajuste y todos los grupos de trastornos de la personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de ansiedad, incluyendo
20 ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ataques de pánico, todos los tipos de ansiedad fóbica y evitación; ansiedad por separación; todos los usos, los abusos, las búsquedas y las reincorporaciones a sustancias psicoactivas; todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas, trastornos disociativos, incluyendo síndromes de la personalidad múltiple y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a los narcóticos o síndrome de abstinencia de narcóticos; mayor riesgo anestésico, respuesta anestésica; disfunciones hipotalámicas-adrenales; ritmos biológicos y circadianos alterados; trastornos del sueño asociados con enfermedades como trastornos neurológicos, incluyendo dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todos los tipos de insomnios y parasomnias idiopáticas; trastornos de la programación de sueño-vigilia, incluyendo el síndrome de inadaptación horaria; todas las demencias y las disfunciones cognitivas en
30 la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales del envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retraso mental grave; disquinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos del movimiento; disquinesias inducidas por medicación y espontáneas; trastornos neurodegenerativos, incluyendo las enfermedades de Huntington, de Creutzfeld-Jacob, de Alzheimer y el síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; traumatismos de la médula espinal; traumatismos cefálicos; hipoxia perinatal; pérdida de audición; tinnitus; enfermedades desmielinizantes; enfermedades del nervio espinal y craneal; lesiones oculares; retinopatía; epilepsia; trastornos de ataques; ataques de ausencia, ataques generalizados y parciales complejos; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefalea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad potenciada o exagerada al dolor, como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor de quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor dental; dolor relacionado con infecciones, por ejemplo por VIH; dolor tras una quimioterapia; dolor tras un ictus; dolor postoperatorio; neuralgia; osteoartritis; trastornos asociados con dolor visceral, como síndrome del intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos, incluyendo anoxia cerebral, neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación o de la bebida; trastornos somatoformes, incluyendo hipocondrias; vómitos/náuseas; emesis; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman (anosmia); tolerancia alterada a la glucosa; disquinesias de la motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, ataques febriles, deficiencia del crecimiento idiopática; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; cáncer endometrial, de mama, de colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de la fertilidad; anomalías de las hormonas reproductoras; sofocos; hipergonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos de dermatitis; acné y quistes, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares; enfermedades de corazón y pulmón, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; dislipidemias, hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; ictus isquémico o hemorrágico; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares, incluyendo hemorragia subaracnoide, ictus isquémico y hemorrágico, y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer de riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones del sistema de orexina en general.

65 7. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de uso y abuso de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la alimentación o de la bebida.