

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 982 217**

(51) Int. Cl.:

C07C 235/56 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 327/48 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2019 PCT/JP2019/036725**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2020 WO20059790**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2019 E 19862361 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 3854781**

(54) Título: **Antagonistas de DP**

(30) Prioridad:

20.09.2018 JP 2018175758

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

15.10.2024

(73) Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

(72) Inventor/es:

ASADA, MASAKI;
HANADA, KEISUKE;
HIGUCHI, SATONORI;
NAGANAWA, ATSUSHI y
TAKEDA, YASUHIRO

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 982 217 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de DP

5 **Campo técnico**

Esta solicitud de patente reivindica prioridad con respecto a la solicitud de patente japonesa n.º 2018-175758.

10 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene actividad antagonista de receptores de DP, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y a un medicamento que los contiene como principio activo. Más detalladamente, se proporciona un compuesto, que es ácido {4-cloro-3-[{2,6-dimetil-4-{2-[(2R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino}fenil}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medicamento que los contiene como principio activos.

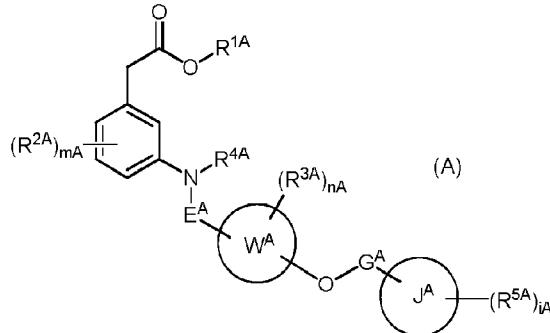
15 **Antecedentes de la técnica**

La prostaglandina D2 (abreviada como PGD2) se conoce como metabolito de la cascada del ácido araquidónico y se sabe que está implicada en las enfermedades alérgicas, el sueño, la secreción hormonal, el dolor, la agregación plaquetaria, el metabolismo del glicógeno, la regulación de la presión intraocular, y similares (documentos no de patente 1 a 11). Se sabe que los receptores de DP y los receptores de CRTH2 están presentes como receptores de PGD2, y se sabe que, entre los receptores de DP que están presentes en el cerebro, especialmente en un espacio subaracnoideo en una región ventral del prosencéfalo basal rostral, están relacionados con una acción de inducción del sueño de PGD2 (documento no de patente 12). Es decir, con el fin de inhibir la acción de inducción del sueño de PGD2 y para usarse como fármaco terapéutico para trastornos del ciclo de sueño y vigilia, es necesario disponer de un fármaco que no sólo tenga actividad antagonista de DP, sino también capacidad de transferencia al sistema nervioso central.

Por otro lado, el documento de patente 1 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula general (A) que se une específicamente a, y antagoniza, el receptor de DP.

30

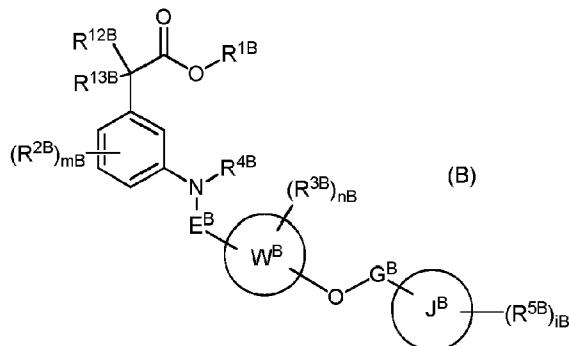
[Fórmula química 2]



35 en la que R^{1A} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, etc., E^A representa -C(=O)-, etc., R^{2A} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, etc., R^{3A} representa (1) un átomo de halógeno, 2) un grupo alquilo C1-6, etc., WA representa un carbociclo monocíclico o bicíclico C5-12 o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, R^{4A} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, etc., R^{5A} representa un grupo alquilo C1-6, etc., (1) GA representa (1) un grupo alquieno C1-6 que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, JA representa un carbociclo monocíclico o bicíclico C5-12 o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, mA representa un número entero de 0 ó 1 a 4, nA representa un número entero de 0 ó 1 a 4 e iA representa un número entero de 0 ó 1 a 11.

40 45 Además, el documento de patente 2 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (B) es un compuesto que se une específicamente a, y antagoniza, el receptor de DP.

[Fórmula química 3]



- 5 en la que R^{1B} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, etc., E^B representa un grupo -CO-, etc., R^{2B} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, etc., R^{3B} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, etc., R^{4B} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-6, etc., R^{5B} representa un grupo alquilo C1-6, etc., W^B representa un carbociclo monocíclico o bicíclico C5-12 o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, G^B representa (1) un grupo alquieno C1-6 que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, J^B es un carbociclo monocíclico o bicíclico C5-12 o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, mB representa un número entero de 0 ó 1 a 4, nB representa un número entero de 0 ó 1 a 4, iB representa un número entero de 0 ó 1 a 11 y R^{12B} y R^{13B} representan cada uno independientemente (1) un grupo alquilo C1-4 que puede estar oxidado, (2) un átomo de hidrógeno, etc.
- 10
- 15 Maki Iwahashi et al., Discovery of new orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, volumen 19, número 22, 15 de noviembre de 2011, páginas 6935-6948 y Maki Iwahashi et al., Design and synthesis of new prostaglandin D₂ receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, volumen 19, número 18, 15 de septiembre de 2011, páginas 5361-5371 dan a conocer antagonistas de receptores de prostaglandina D₂ (DP). Los documentos EP 1 666 473 A1, EP 1 486 491 A1 y EP 2 177 513 A1 se refieren a antagonistas de DP.
- 20
- 25 Sin embargo, estos documentos de la técnica anterior no describen ni sugieren nada sobre la capacidad de transferencia al sistema nervioso central.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

- 30 Documento de patente 1: documento WO 2003/078409 A
Documento de patente 2: documento WO 2005/028455 A
- 35 Documento no de patente 1: The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE, vol. 303, 1400-1404, 1980
Documento no de patente 2: American Review of Respiratory Disease, vol. 128, 597-602, 1983
- 40 Documento no de patente 3: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 88, 33-42, 1991
Documento no de patente 4: Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, vol. 113, 179-83, 1987
- 45 Documento no de patente 5: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 82, 869-77, 1988
Documento no de patente 6: The Journal of Immunology, vol. 146, 671-676, 1991
Documento no de patente 7: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 83, 905-912, 1989
- 50 Documento no de patente 8: The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE, vol. 315, 800-804, 1986
Documento no de patente 9: American Review of Respiratory Disease, vol. 142, 126-132, 1990
Documento no de patente 10: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 87, 540-548, 1991

Documento no de patente 11: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 78, 458-461, 1986

Documento no de patente 12: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 98, 11674-11679, 2001

Sumario de la invención

Problemas técnicos

Un objeto de la presente invención es hallar un compuesto que tenga tanto una fuerte actividad antagonista contra receptores de DP como una buena capacidad de transferencia central, y proporcionar un compuesto útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades provocadas por la activación de receptores de DP, particularmente, un agente terapéutico para el trastorno del ciclo de sueño y vigilia.

Soluciones a los problemas

Como resultado de intensas investigaciones, los presentes inventores han hallado que el compuesto representado por la fórmula general (I) descrita más adelante resuelve los problemas mencionados anteriormente, y han completado la presente invención mediante investigaciones adicionales.

La presente invención se describe en las reivindicaciones adjuntas. No debe entenderse que cualquier contenido dado a conocer en la siguiente descripción que no se encuentre dentro del contenido reivindicado forme parte de la invención. La invención no incluye métodos de tratamiento.

La presente divulgación se refiere a:

[1] Un compuesto, que es ácido {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[(2R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El compuesto según la reivindicación 1, que es ácido {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[(2R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético.

[3] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [1].

[4] El compuesto según cualquiera de los puntos [1]-[2] o la composición farmacéutica según el punto [3], para su uso en terapia.

[5] El compuesto representado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [1], para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores de DP.

Preferiblemente, la enfermedad mediada por receptores de DP es enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastorno por activación mastocitaria sistémica, choque anafiláctico, constricción de las vías respiratorias, urticaria, eccema, acné, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis por hipersensibilidad, eosinofilia, dermatitis de contacto, una enfermedad acompañada de prurito, una enfermedad provocada de manera secundaria como resultado de la conducta acompañada de prurito, una enfermedad acompañada de rubefacción, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, traumatismo cerebral, trastorno hepático, rechazo de injerto, artritis reumatoide, pleuritis, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis, cáncer, leucemia, infección viral, esclerosis múltiple, trastorno del ciclo de sueño y vigilia o agregación plaquetaria.

Efectos ventajosos de la invención

Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad antagonista contra receptores de DP y también tiene una buena capacidad de transferencia central, es útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades provocadas por la activación de receptores de DP, particularmente, un agente terapéutico para el trastorno del ciclo de sueño y vigilia. Además, el compuesto de la presente invención es excelente en cuanto a seguridad porque antagoniza selectivamente un receptor de DP.

Descripción de las realizaciones

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

En la presente memoria descriptiva, un símbolo

[Fórmula química 6]



- 5 indica que está unido al otro lado de un papel (es decir, configuración α), un símbolo

[Fórmula química 7]



- 10 indica que está unido al lado delantero de un papel (es decir, configuración β) y un símbolo

[Fórmula química 8]

- 15

indica una configuración α , una configuración β o una mixture de las mismas en cualquier proporción.

- 20 Isómero

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se abarcan todos los isómeros. Por ejemplo, los grupos alquilo, grupos alcoxilo, grupos alquieno, y similares, incluyen los de cadena lineal y los ramificados. Además, la presente invención abarca todos los isómeros (isómeros E, Z, cis, trans) en un doble enlace, anillo o anillo condensado, los isómeros debidos a la presencia de un carbono asimétrico o similar (forma R, S, configuración α , β , enantiómeros, diastereómeros), las sustancias ópticamente activas con propiedades racémicas (formas D, L, d, l), los compuestos polares obtenidos mediante separación cromatográfica (compuestos de alta polaridad, compuestos de baja polaridad), los compuestos en equilibrio, los isómeros rotacionales y las mezclas en cualquier proporción y las mezclas racémicas de los mismos en cualquier proporción. Además, en la presente invención, también se incluyen todos los isómeros debidos a tautomerismo.

En la presente invención, todas las referencias al compuesto de la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo, N-óxidos del mismo, solvatos del mismo o cocristales del mismo.

- 35 Sal

El compuesto de la invención se convierte en una sal mediante un método conocido.

La sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

- 40 La sal es preferiblemente soluble en agua.

Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de adición de ácido, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina, y similares.

- 45 Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos y nitratos, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, lactatos, tartratos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, trifluoroacetatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos y gluconatos.

- 50 Los ejemplos de la sal de metal alcalino incluyen sales de potasio, sales de sodio, y similares.

Los ejemplos de la sal de metal alcalinotérreo incluyen sales de calcio, sales de magnesio, y similares.

- 55 Los ejemplos de la sal de amonio incluyen sales de tetrametilamonio, y similares.

Los ejemplos de la sal de amina incluyen sales de trietilamina, sales de metilamina, sales de dimetilamina, sales de ciclopentilamina, sales de bencilamina, sales de fenetilamina, sales de piperidina, sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina, sales de tris(hidroximetil)aminometano, sales de lisina, sales de arginina, sales de

- 60 N-metil-D-glucamina, y similares.

N-Óxido

El compuesto de la invención puede convertirse en un N-óxido mediante cualquier método. El N-óxido representa un compuesto en el que el átomo de nitrógeno del compuesto está oxidado. El N-óxido del compuesto puede ser una sal.

Solvato

El compuesto de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el N-óxido del mismo pueden existir en una forma no solvatada o pueden existir en una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua o etanol. El compuesto de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el N-óxido del mismo pueden convertirse en un solvato mediante un método conocido.

El solvato es preferiblemente no tóxico y soluble en agua. Los ejemplos de un solvato adecuado incluyen solvatos como hidratos o disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol, etc.).

Cocrystal

El compuesto de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el N-óxido del mismo pueden formar cocróstales con un agente de formación de cocróstales adecuado. El agente de formación de cocróstales es preferiblemente uno que es farmacéuticamente aceptable. Un cocrystal se define normalmente como un cristal en el que se forman dos o más moléculas diferentes mediante interacciones intermoleculares que difieren de los enlaces iónicos. Además, el cocrystal puede ser un complejo de una molécula neutra y una sal. El cocrystal puede ajustarse mediante métodos conocidos, tales como mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización a partir de un disolvente o mediante pulverización física conjunta de un componente. El agente de formación de cocróstales incluye los descritos en el documento WO 2006/007448 A.

Profármaco

El compuesto de la invención puede administrarse como profármaco. Un profármaco del compuesto de la invención se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto de la invención mediante una reacción con una enzima, ácido gástrico, o similares, *in vivo*. Los ejemplos del profármaco del compuesto de la invención incluyen, cuando el compuesto de la invención tiene un grupo carboxilo, compuestos en los que el grupo carboxilo está esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxilo del compuesto de la invención es etilo esterificado, fenilo esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilaminometilo esterificado, pivaloiloimetilo esterificado, 1-{(etoxicarbonil)oxi}etilo esterificado, ftalidilo esterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo esterificado, 1-{{(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}etilo esterificado, metilo amidado, etc.), y similares. Estos compuestos pueden producirse mediante un método conocido por sí mismo. Además, el profármaco del compuesto de la invención puede cambiarse al compuesto de la invención en las condiciones fisiológicas descritas en "Development of Drug" publicado en 1990 por Hirokawa Shoten, vol. 7, "Molecular Design", págs. 163-198. El profármaco del compuesto de la invención puede ser una sal o un solvato, o puede formar un cocrystal con un agente de formación de cocróstales adecuado.

Compuesto marcado

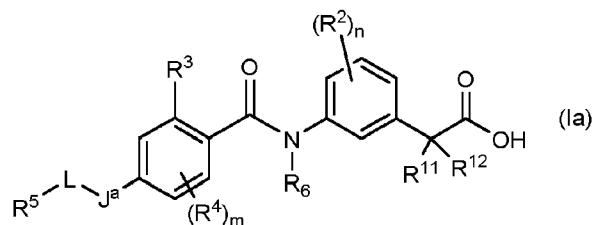
El compuesto de la presente invención también incluye los denominados compuestos marcados en los que parte o la totalidad de los átomos que los constituyen se reemplazan por sus isótopos. Estos compuestos marcados pueden producirse mediante un método conocido por sí mismo. Como isótopos usados para el marcaje, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶C1, ⁷⁷Br, ¹²⁵I, y similares, pero no se limitan a los mismos.

Método para producir el compuesto de presente invención

El compuesto de la presente invención de la invención puede producirse mediante un método conocido, por ejemplo, un método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2^a edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 2018), un método mostrado a continuación, un método equivalente a los mismos o un método mostrado en los ejemplos. En cada uno de los siguientes métodos de producción, puede usarse un compuesto de materia prima como sal. Como sal de este tipo, son preferibles las descritas como sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención de la invención.

Un compuesto en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, J es -O- o -S- y Q es un átomo de oxígeno, es decir, el compuesto representado por la fórmula general (Ia), mostrado con fines ilustrativos:

[Fórmula química 25]

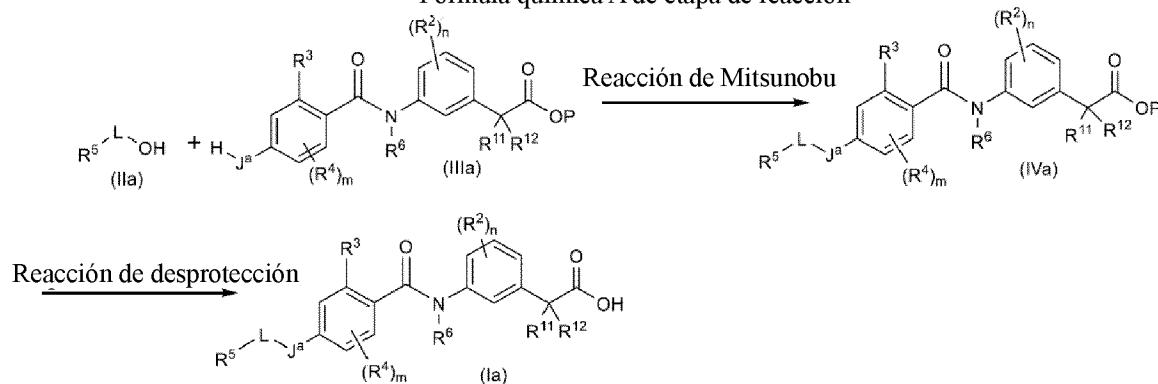


- 5 (en la que J^a representa -O- o -S- y los demás símbolos tienen el mismo significado que antes) puede producirse según la siguiente fórmula A de etapa de reacción.

[Fórmula química 26]

10

Fórmula química A de etapa de reacción



(en la que P representa un grupo protector para un grupo carboxilo y los demás símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente).

15

Es decir, se someten un compuesto representado por la fórmula general (IIa) y un compuesto representado por la fórmula general (IIIa) a una reacción de Mitsunobu para producir un compuesto representado por la fórmula general (IVa), y luego se lleva a cabo una reacción de desprotección de un grupo carboxilo, mediante lo cual puede producirse el compuesto representado por la fórmula general (Ia).

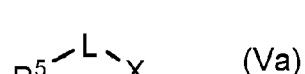
20

La reacción de Mitsunobu se conoce y se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol con un derivado de fenol o un derivado de tiofenol a de 0 a 60 °C en un disolvente orgánico (dclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.) en presencia de un combinación de un reactivo de Mitsunobu (compuesto diazoico (ácido dietilazodicarboxílico (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-

25

(cianometilentrimetilfosforano (CMMF), cianometilentributilfosforano (CMBP), etc.).

representado por la fórmula



25

(en la que X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo tosiloxilo (TsO^-) o un grupo mesiloxilo (MsO^-) y los demás símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIa) a una reacción de alquilación.

40

Esta reacción de alquilación se conoce y se lleva a cabo haciendo reaccionar a de 0 a 100 °C, por ejemplo, en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter, etc.), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.) un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un

carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.) o una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos.

5 En la fórmula A de etapa de reacción, la reacción de desprotección de un grupo carboxilo se conoce y puede llevarse a cabo de la siguiente manera.

10 Los ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo alilo, un grupo t-butilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo fenacilo, y similares. El grupo protector para un grupo carboxilo no está particularmente limitado siempre que sea un grupo que pueda desorberse de manera fácil y selectiva distinto de los descritos anteriormente. Por ejemplo, se usan los descritos en Peter G. M. Wuts, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, quinta edición, Wiley, Nueva York, 2014.

La reacción de desprotección de un grupo carboxilo se conoce bien, y los ejemplos de la misma incluyen:

15 (1) hidrólisis alcalina,

(2) reacción de desprotección en condiciones ácidas,

(3) reacción de desprotección mediante hidrogenólisis,

20 (4) reacción de desprotección de un grupo sililo,

(5) reacción de desprotección usando un metal,

25 (6) reacción de desprotección usando un complejo metálico, y similares.

A continuación en el presente documento se describen específicamente estos métodos.

30 (1) La reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), usando un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.) o una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 60 °C.

35 (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.), en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico, etc.) o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.) a una temperatura de 0 a 100 °C.

40 (3) La reacción de desprotección mediante hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), bencenos (benceno, tolueno, etc.), cetonas (acetona, metil etil cetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo, etc.), amidas (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los mismos, etc.), en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de paladio, níquel Raney, etc.), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada o en presencia de formiato de amonio a una temperatura de 0 a 200 °C.

45 (4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.), usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40 °C.

50 (5) La reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una disolución mixta de los mismos con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano), en presencia de polvo de zinc, con aplicación de ultrasonidos si es necesario, a una temperatura de 0 a 40 °C.

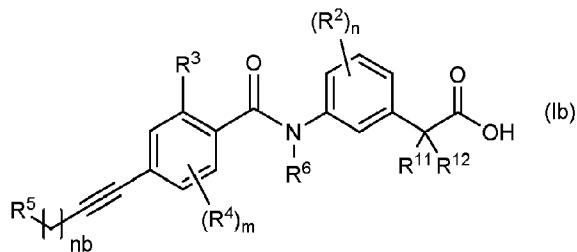
55 (6) La reacción de desprotección usando un complejo metálico se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (hidruro de tributilestaño, triethylsilano, dimedona, morfolina, diethylamina, pirrolidina, etc.), en presencia de un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-ethylhexanoico, etc.) y/o una sal de un ácido orgánico (2-ethylhexanoato de sodio, 2-ethylhexanoato de potasio, etc.), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina, etc.), usando un complejo metálico (tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), acetato de paladio(II), cloruro de tris(trifenilfosfina)-rodio(I), etc.) a una temperatura de 0 a 40 °C.

Además de lo anterior, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Peter G. M. Wuts, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, quinta edición, Wiley, Nueva York, 2014.

- 5 Tal como pueden entender fácilmente los expertos en la técnica, el compuesto objetivo de la presente invención puede producirse fácilmente usando de manera apropiada estas reacciones de desprotección.

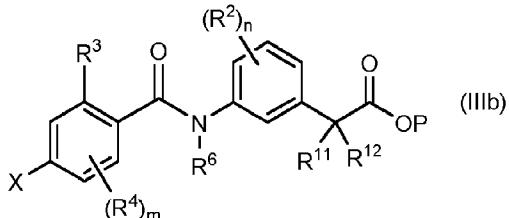
10 Un compuesto en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, Q es un átomo de oxígeno, J es un enlace y L es un grupo alquinileno, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (Ib), mostrado con fines ilustrativos:

[Fórmula química 28]



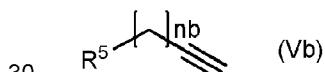
15 (en la que nb representa un número entero de 0 a 4 y los demás símbolos tienen el mismo significado que antes) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IIIb):

20 [Fórmula química 29]



25 (en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfoniloxilo (TfO-) y los demás símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula general (Vb):

[Fórmula química 30]



30 (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que antes)

a una reacción de acoplamiento y luego llevando a cabo una reacción de desprotección de los grupos carboxilo. 35 Esta reacción de acoplamiento se conoce, y el compuesto puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (IIIb) y el compuesto representado por la fórmula general (Vb), por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, etc.), en presencia de un catalizador de paladio (cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), etc.), en presencia de un catalizador de cobre (yoduro de cobre(I), etc.) y en presencia de una base (triethylamina, etc.), a de temperatura ambiente a 40 temperatura de refluxo.

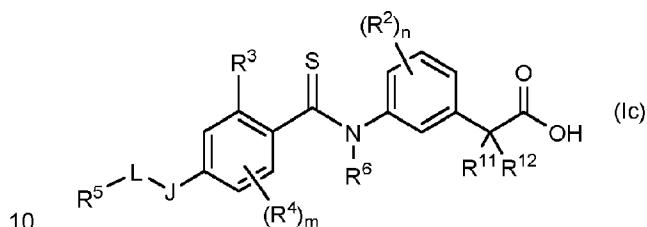
45 Un compuesto en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, Q es un átomo de oxígeno, J es un enlace y L es un grupo alquenileno o alquileno puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (Ib) a una reacción de reducción.

La reacción de reducción se conoce y se lleva a cabo, por ejemplo, en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, 1,2-dimetoxietano o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos, etc.) o un

disolvente mixto de los disolventes orgánicos y agua, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono, hidróxido de paladio, catalizador de Lindlar, etc.) a una temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C.

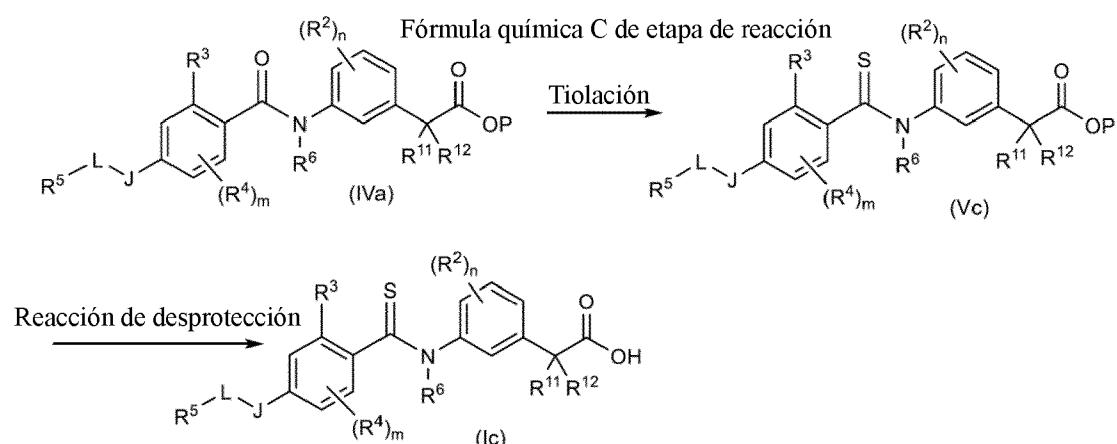
- 5 Un compuesto en el que R¹ es un átomo de hidrógeno y Q es un átomo de azufre, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (Ic):

[Fórmula química 31]



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente) puede producirse según la siguiente fórmula C de etapa de reacción.

- 15 [Fórmula química 32]



(en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que antes).

- 20 (en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que arriba).

Es decir, se somete el compuesto representado por la fórmula general (IVa) a una reacción de tiolación para producir un compuesto representado por la fórmula general (Vc), y luego se lleva a cabo una reacción de desprotección de un grupo carboxilo, mediante lo cual puede producirse el compuesto representado por la fórmula general (Ic).

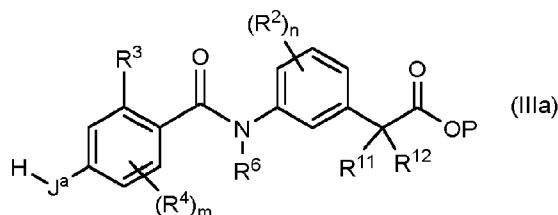
25 En la fórmula C de etapa de reacción, la reacción de tiolación se conoce, y el compuesto puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de amida en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, acetonitrilo, diclorometano, piridina, etc.), en presencia o ausencia de una base (bicarbonato de sodio, etc.), en presencia o ausencia de un reactivo de tiolación (por ejemplo, reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfeto-2,4-disulfuro), decasulfuro de tetrafósforo, pentasulfuro de difósforo, sulfuro de hidrógeno, azufre, etc.) y un reactivo de fosfina (por ejemplo, triclorofosfato, etc.) a de temperatura ambiente a temperatura de refluxo.

30

En cada una de las reacciones anteriores, el compuesto usado como material de partida se conoce o puede producirse fácilmente mediante un método conocido.

Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (IIIa):

[Fórmula química 33]

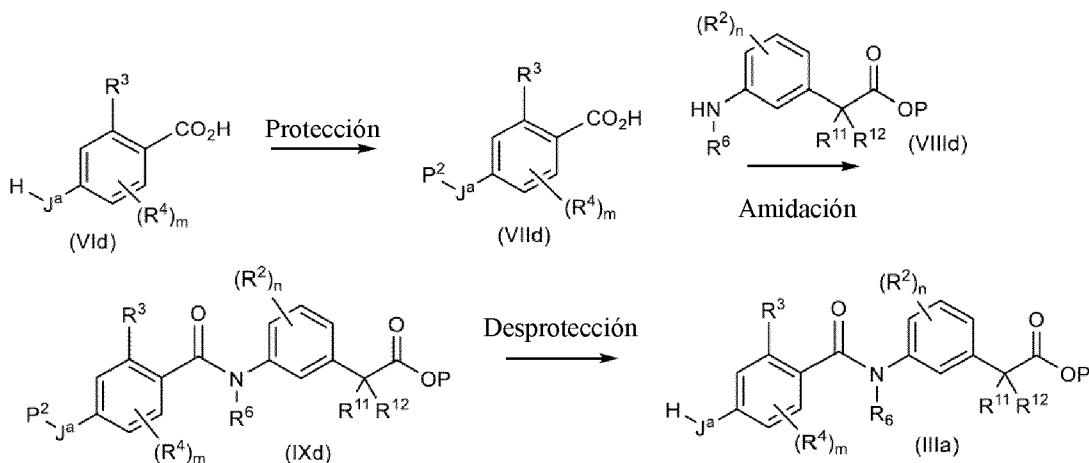


- 5 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente) puede producirse llevando a cabo una reacción de protección/desprotección según sea necesario según la siguiente fórmula D de etapa de reacción.

[Fórmula química 34]

10

Fórmula química D de etapa de reacción



(en la que P² representa un grupo protector para un grupo hidroxilo o un grupo tiol y los demás símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente).

15

Es decir, se somete un compuesto representado por la fórmula general (VId) a una reacción de protección de un grupo hidroxilo o un grupo tiol para producir un compuesto representado por la fórmula general (VIIId) y luego se somete a una reacción de amidación con un compuesto representado por la fórmula general (VIIIId), mediante lo cual puede producirse un compuesto representado por la fórmula general (IXd). Luego, se somete el compuesto

20 representado por la fórmula general (IXd) a una reacción de desprotección de un grupo hidroxilo o un grupo tiol, mediante lo cual puede producirse el compuesto representado por la fórmula general (IIIa).

25 Los ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetsiloso (TBDMS), un grupo t-butildifenilsiloso (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloílo, un grupo benzoílo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo alloxicarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-trcloroetoxicarbonilo (Troc), y similares.

30 Los ejemplos del grupo protector para un grupo tiol incluyen un grupo bencilo, un grupo metoxibencilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo difenilmetilo y un grupo acetilo (Ac).

35 El grupo protector para un grupo hidroxilo o un grupo tiol no está particularmente limitado siempre que sea un grupo que pueda desorberse de manera fácil y selectiva distinto de los descritos anteriormente. Por ejemplo, se usan los descritos en Peter G. M. Wuts, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, quinta edición, Wiley, Nueva York, 2014.

En la fórmula D de etapa de reacción, la reacción de amidación se conoce, y los ejemplos de la misma incluyen:

40

- (1) un método que usa un haluro de ácido,
- (2) un método que usa un anhídrido de ácido mixto,

(3) un método que usa un agente de condensación, y similares.

A continuación en el presente documento se describen específicamente estos métodos.

- 5 (1) El método que usa un haluro de ácido se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un agente de halogenación de ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia de un disolvente a de -20 °C a temperatura de refluxo y haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido con amina en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) a una temperatura de 0 a 80 °C. Alternativamente, también puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido con amina en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahidrofurano, etc.) usando una disolución acuosa alcalina (disolución de bicarbonato de sodio, disolución de hidróxido de sodio, etc.) a de 0 a 40 °C.
- 10 15 (2) El método que usa un anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de ácido (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.) a de 0 a 40 °C en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia de un disolvente y haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto obtenido con amina a de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.).
- 20 25 (3) El método que usa un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia de un disolvente a de 0 a 80 °C en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, etc.), usando un agente de condensación (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, T₃P), etc.) en presencia o ausencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).
- 30 Es deseable que todas las reacciones (1), (2) y (3) se lleven a cabo bajo una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.
- 35 La reacción de desprotección de un grupo hidroxilo o un grupo tiol en la fórmula D de etapa de reacción se conoce y puede llevarse a cabo de la misma manera que la reacción de desprotección de un grupo carboxilo en la fórmula A de etapa de reacción.
- 40 Tal como pueden entender fácilmente los expertos en la técnica, el compuesto objetivo de la presente invención puede producirse fácilmente usando de manera apropiada estas reacciones de desprotección.
- 45 Los compuestos usados como otros materiales de partida y los compuestos usados como reactivos se conocen por sí mismos o pueden producirse fácilmente usando métodos en combinación con un método conocido, por ejemplo, un método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2^a edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 2018), o similares.
- 50 En las reacciones en la presente memoria descriptiva, cada grupo puede protegerse cuando se requiere protección, y el compuesto protegido por un grupo protector puede someterse de manera apropiada a una reacción de desprotección conocida.
- 55 En las reacciones en la presente memoria descriptiva, las reacciones que implican calentamiento pueden llevarse a cabo, tal como resulta evidente para los expertos en la técnica, usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.
- 60 En las reacciones en la presente memoria descriptiva, puede usarse un reactivo soportado en fase sólida que está soportado sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).
- 65 En las reacciones en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse según un medio de purificación convencional tal como destilación a presión normal o reducida, cromatografía de líquidos de alta resolución usando gel de sílice, silicato de magnesio, o similares, cromatografía en capa fina, resinas de intercambio iónico, resinas depuradoras, cromatografía en columna o lavado y recristalización. La purificación puede llevarse a cabo después de cada reacción o después de algunas reacciones.
- Toxicidad

El compuesto de la presente invención tiene una toxicidad muy baja y es lo suficientemente seguro para su uso como medicamento.

Aplicación a productos farmacéuticos

5 Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad antagonista de receptores de DP, es útil para la enfermedad mediada por receptores de DP, por ejemplo, enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastorno por activación mastocitaria sistémica, choque anafiláctico, constricción de las vías respiratorias, urticaria, eccema, acné, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, 10 vasculitis por hipersensibilidad, eosinofilia, dermatitis de contacto, una enfermedad acompañada de prurito, una enfermedad provocada de manera secundaria como resultado de la conducta acompañada de prurito, una enfermedad acompañada de rubefacción, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, traumatismo cerebral, trastorno hepático, rechazo de injerto, artritis reumatoide, pleuritis, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, 15 síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis, cáncer, leucemia, infección viral, esclerosis múltiple, trastorno del ciclo de sueño y vigilia o agregación plaquetaria. Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene una excelente capacidad de transferencia al sistema nervioso central, es particularmente útil para el trastorno del ciclo de sueño y vigilia, por ejemplo, hipersomnia (por ejemplo, narcolepsia, hipersomnia repentina, hipersomnia recurrente y síndrome de Kleine-Levin, etc.), insomnio, 20 somnolencia residual de síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano de sueño y vigilia (por ejemplo, trastorno del ritmo circadiano asociado al trabajo por turnos, trastorno del ritmo de sueño y vigilia irregular, etc.), hipersomnia asociada con enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y demencia de Alzheimer, etc.), hipersomnia asociada con enfermedad mental (por ejemplo, depresión y trastorno bipolar, etc.) y apnea del sueño patológica diurna.

25 25 El compuesto de la presente invención puede combinarse con otro fármaco para administrarse como fármaco concomitante con el fin de:

- 30 1) complementar y/o potenciar un efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto;
- 2) mejorar la cinética y la captación y reducir la dosis del compuesto; y/o
- 3) disminuir los efectos secundarios del compuesto.

35 35 El fármaco concomitante del compuesto de la presente invención y el otro fármaco pueden administrarse en forma de un agente combinado que contiene ambos componentes en una preparación o pueden administrarse en forma de preparaciones independientes. Cuando se administran como preparaciones independientes, se incluyen la administración simultánea y la administración escalonada. Además, para la administración escalonada, puede administrarse primero el compuesto de la presente invención y puede administrarse después 40 el otro fármaco, o puede administrarse primero el otro fármaco y puede administrarse después el compuesto de la presente invención. Cada método de administración puede ser igual o diferente.

45 45 La enfermedad sobre la que se ejerce un efecto preventivo y/o terapéutico mediante el fármaco concomitante no está particularmente limitada, y puede usarse cualquier enfermedad que complemente y/o potencie el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención.

50 Los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre los trastornos del ciclo de sueño y vigilia de los compuestos de la presente invención incluyen psicoestimulantes (por ejemplo, modafinilo, metilfenidato (clorhidrato), metanfetamina (clorhidrato), pemolina, etc.), agentes terapéuticos para la narcolepsia (por ejemplo, ácido γ-hidroxibutírico, clomipramina, etc.), inhibidores de acetilcolina esterasas (por ejemplo, donepezilo (clorhidrato), fisostigmina, rivastigmina (tartrato), galantamina (bromhidrato), zanapezilo (fumarato); TAK-147, tacrina, metrifonato, etc.), antagonistas de receptores de NMDA (por ejemplo, ketamina, memantina, bromhidrato de dextrometorfano, etc.), agonistas de receptores de dopamina (por ejemplo, levodopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol (clorhidrato) (hidrato), cabergolina, amantadina (clorhidrato), etc.), 55 antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de imipramina, etc.), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, paroxetina, escitalopram, etc.), tratamientos contra episodios maníacos (por ejemplo, carbonato de litio, etc.), antipsicóticos (por ejemplo, Clofekton, espiperona, sulpirida, zotepina, timiperona, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina, haloperidol, pimozida, procerizazina, bromperidol, perfenazina, maleato de levomepromazina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de tioridazina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de mosapramina, risperidona, olanzapina, etc.), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (por ejemplo, atomoxetina, etc.), y similares.

60 65 La razón en masa del compuesto de la presente invención con respecto al otro fármaco no está particularmente limitada.

65 65 El otro fármaco puede administrarse en combinación de cualesquiera dos o más tipos.

Además, otro agente que complementa y/o potencia el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención incluye los que se han hallado hasta la fecha basándose en el mecanismo anterior, pero también los que se hallarán en el futuro.

5 Con el fin de usar el compuesto de la presente invención como agente único o en combinación con otro agente como fármaco concomitante, con el fin de prevención y/o tratamiento de las enfermedades anteriores, la sustancia como principio activo se formula habitualmente con diversos aditivos o un portador farmacéuticamente aceptable tal como un disolvente y luego se administra por vía sistémica o tópica en forma oral o parenteral. En
10 este caso, el portador farmacéuticamente aceptable significa una sustancia distinta del principio activo que se usa generalmente en la preparación de productos farmacéuticos. El portador farmacéuticamente aceptable preferiblemente no tiene acción farmacológica a una dosis de la preparación, es inocuo y no interfiere con el efecto terapéutico del principio activo. Además, el portador farmacéuticamente aceptable también puede usarse con el fin de potenciar la utilidad del principio activo y la preparación, facilitar la formulación, estabilizar la calidad, 15 mejorar la usabilidad, o similares. Específicamente, según el propósito, pueden seleccionarse de manera apropiada sustancias tales como las descritas en "Encyclopedia of Pharmaceutical Additives" (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan) publicado en 2016 por Yakuji Nippo, Limited.

20 Los ejemplos de una forma de dosificación usada para la administración incluyen preparaciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos y disoluciones para administración oral, jarabes, gelatinas para administración oral, etc.), preparaciones para aplicación oromucosa (por ejemplo, comprimidos para aplicación oromucosa, pulverizaciones para aplicación oromucosa, preparaciones semisólidas para aplicación oromucosa, preparaciones para gárgaras, etc.), preparaciones para inyección (por ejemplo, inyecciones, etc.), preparaciones para diálisis (por ejemplo, agentes de diálisis, etc.), 25 preparaciones para inhalación (por ejemplo, inhalatorios, etc.), preparaciones para aplicación oftálmica (por ejemplo, disoluciones y líquidos oftálmicos, pomadas oftálmicas, etc.), preparaciones para aplicación ótica (por ejemplo, preparaciones para los oídos, etc.), preparaciones para aplicación nasal (por ejemplo, preparaciones nasales, etc.), preparaciones para aplicación rectal (por ejemplo, supositorios para aplicación rectal, preparaciones semisólidas para aplicación rectal, enemas para aplicación rectal, etc.), preparaciones para aplicación vaginal (por ejemplo, comprimidos para uso vaginal, supositorios para uso vaginal, etc.), 30 preparaciones para aplicación cutánea (por ejemplo, preparaciones sólidas para aplicación cutánea, líquidos y disoluciones para aplicación cutánea, pulverizaciones para aplicación cutánea, pomadas, cremas, geles, parches, etc.), y similares.

35 Preparaciones para administración oral

Los ejemplos de las preparaciones para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos y disoluciones para administración oral, jarabes, gelatinas para administración oral, y similares. Además, las preparaciones para administración oral incluyen preparaciones de disgregación rápida en las que la liberación del/de los principio(s) activo(s) a partir de la preparación no está particularmente ajustada y preparaciones de liberación controlada en las que la liberación se ajusta según el propósito mediante un diseño de formulación y un método de fabricación singulares, por ejemplo, preparaciones con recubrimiento entérico, preparaciones de liberación sostenida, y similares. La preparación con recubrimiento entérico se refiere a una preparación diseñada de modo que el/los principio(s) activo(s) no se libere(n) en el estómago, sino principalmente en el intestino delgado con el propósito de prevenir la descomposición del/de los principio(s) activo(s) en el estómago o reducir un efecto irritante del/de los principio(s) activo(s) en el estómago, y puede producirse habitualmente mediante la aplicación de una película usando una base entérica insoluble en ácido. La preparación de liberación sostenida se refiere a una preparación en la que se ajustan la tasa de liberación, el tiempo de liberación y el sitio de liberación del/de los principio(s) activo(s) a partir de la preparación con el propósito de reducir el número de administraciones, reducir los efectos secundarios, o similares, y puede producirse habitualmente mediante el uso de un agente de liberación sostenida apropiado. De las preparaciones para administración oral, las cápsulas, los gránulos, los comprimidos, etc., también pueden estar recubiertos con agentes de recubrimiento apropiados tales como azúcares, alcoholes de azúcares o compuestos poliméricos, con el propósito de facilitar la administración o prevenir la descomposición del principio activo.

55 (1) Comprimidos

Los comprimidos son preparaciones sólidas que tienen un tamaño y una forma determinados, destinados para administración oral, y se incluyen comprimidos de disgregación rápida intraoral, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos solubles, y similares, además de los generalmente denominados comprimidos tales como comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos de múltiples capas y comprimidos recubiertos en seco. Los comprimidos no recubiertos se producen habitualmente usando el siguiente método (a), (b) o (c):

65 (a) mezclar homogéneamente el/los principio(s) activo(s) con aditivos tales como excipientes, aglutinantes y disgregantes, granular la mezcla con agua o una disolución que contiene un aglutinante mediante un método

apropiado, luego mezclar con un lubricante, y similares, y moldear por compresión la mezcla;

(b) mezclar homogéneamente el/los principio(s) activo(s) con aditivos tales como excipientes, aglutinantes y disgregantes, y moldear por compresión directamente la mezcla, o mezclar homogéneamente gránulos previamente preparados con aditivos con el/los principio(s) activo(s), un lubricante, y similares, y luego moldear por compresión la mezcla; y

(c) mezclar homogéneamente el/los principio(s) activo(s) con aditivos tales como excipientes y aglutinantes, verter el producto amasado humedecido con un disolvente en un molde determinado para el moldeo y luego secar el producto moldeado mediante un método apropiado.

Los comprimidos recubiertos con película pueden producirse habitualmente mediante el recubrimiento con películas delgadas de comprimidos no recubiertos usando agentes de recubrimiento apropiados tales como compuestos poliméricos. Los comprimidos recubiertos con azúcar pueden producirse habitualmente mediante el

recubrimiento de comprimidos no recubiertos usando agentes de recubrimiento que incluyen azúcares o alcoholos de azúcares. Los comprimidos de múltiples capas pueden producirse mediante el apilamiento en capas de materiales particulados que tienen composiciones diferentes y el moldeo por compresión de los mismos mediante un método apropiado. Los comprimidos recubiertos en seco pueden producirse mediante el cubrimiento de comprimidos de núcleo interno con capas externas que tienen composiciones diferentes.

Además, los comprimidos también pueden prepararse como comprimidos con recubrimiento entérico o comprimidos de liberación sostenida usando un método conocido apropiado. Los comprimidos de disgregación rápida intraoral, los comprimidos masticables, los comprimidos efervescentes, los comprimidos dispersables y los comprimidos solubles son comprimidos que se han dotado de funciones singulares mediante la selección apropiada de aditivos y pueden producirse según el método para producir comprimidos descrito anteriormente.

Los comprimidos de disgregación rápida intraoral se refieren a comprimidos que pueden disolverse o disgregarse rápidamente en la cavidad oral e ingerirse; los comprimidos masticables se refieren a comprimidos que se mastican y se ingieren; los comprimidos efervescentes se refieren a comprimidos que se disuelven o dispersan mientras burbujean rápidamente en agua; los comprimidos dispersables se refieren a comprimidos que se dispersan en agua y se ingieren; y los comprimidos solubles se refieren a comprimidos que se disuelven en agua y se ingieren. Los comprimidos efervescentes pueden producirse mediante el uso de una sustancia ácida apropiada, carbonato, hidrogenocarbonato, o similares, como aditivos.

(2) Cápsulas

Las cápsulas son preparaciones llenas en cápsulas o moldeadas por encapsulación con bases para cápsulas, y se incluyen cápsulas duras, cápsulas blandas, y similares. Las cápsulas duras pueden producirse mediante un método en el que, con una mezcla homogénea obtenida mezclando el/los principio(s) activo(s) con aditivos tales como excipientes, o gránulos o el producto moldeado obtenido mediante un método apropiado, se rellena una cápsula como tal o después de moldearse ligeramente. Las cápsulas blandas pueden producirse mediante un método en el que una mezcla obtenida añadiendo aditivos al/a los principio(s) activo(s) se moldea por encapsulación para dar una forma determinada con bases para cápsulas apropiadas tales como gelatina plastificada mediante la adición de glicerina, D-sorbitol, o similares. Las cápsulas pueden prepararse como cápsulas con recubrimiento entérico o cápsulas de liberación sostenida usando un método conocido apropiado, y también pueden añadirse a la base para cápsulas un agente colorante, un conservante, o similares.

(3) Gránulos

Los gránulos son preparaciones granuladas en gránulos, y se incluyen gránulos efervescentes, y similares, además de los generalmente denominados gránulos. Los gránulos se producen habitualmente usando el siguiente método (a), (b) o (c):

(a) mezclar homogéneamente el/los principio(s) activo(s) en forma de polvo con un excipiente, un aglutinante, un disgregante u otros aditivos y luego granular la mezcla mediante un método apropiado;

(b) mezclar homogéneamente el/los principio(s) activo(s) previamente preparados en gránulos con aditivos tales como excipientes; y

(c) mezclar el/los principio(s) activo(s) previamente preparados en gránulos con aditivos tales como excipientes y granular la mezcla mediante un método apropiado.

Los gránulos también pueden estar recubiertos si es necesario y también pueden prepararse como gránulos con recubrimiento entérico o gránulos de liberación sostenida usando un método conocido apropiado. Los gránulos efervescentes pueden producirse mediante el uso de una sustancia ácida apropiada, carbonato, hidrogenocarbonato, o similares, como aditivos. Los gránulos efervescentes se refieren a gránulos que se disuelven o dispersan mientras burbujean rápidamente en agua. Los gránulos también pueden prepararse como gránulos finos mediante el ajuste del tamaño de partícula.

(4) Polvos

5 Los polvos son preparaciones en forma de polvo y pueden producirse habitualmente mediante el mezclado homogéneo del/de los principio(s) activo(s) con un excipiente u otros aditivos.

(5) Líquidos y disoluciones para administración oral

10 Los líquidos y las disoluciones para administración oral son preparaciones líquidas o fluyentes, viscosas y gelatinosas, y se incluyen elixires, suspensiones, emulsiones y limonadas, y similares, además de las generalmente denominadas disoluciones orales. Los líquidos y las disoluciones para administración oral pueden producirse habitualmente mezclando el/los principio(s) activo(s) con aditivos y agua purificada, disolviendo, emulsionando o suspendiendo homogéneamente la mezcla y filtrando la mezcla si es necesario. Los elixires se refieren a líquidos y disoluciones transparentes, edulcorados y aromáticos para administración oral en forma líquida que contienen etanol y pueden producirse habitualmente añadiendo etanol, agua purificada, un agente aromático y sacarosa, otros azúcares o agentes edulcorantes al/a los principio(s) activo(s) sólido(s) o a un exudado del/de los mismo(s) y disolviéndolo(s) y clarificando la disolución mediante filtración u otros métodos. Las suspensiones se refieren a líquidos y disoluciones para administración oral del/de los principio(s) activo(s) suspendido(s) de manera fina y homogénea y pueden producirse habitualmente mediante la adición de un agente de suspensión u otros aditivos y agua purificada o aceite al/a los principio(s) activo(s) sólido(s) y suspendiéndolo(s) mediante un método apropiado para homogeneizar toda la suspensión. Las emulsiones se refieren a líquidos y disoluciones para administración oral del/de los principio(s) activo(s) emulsionado(s) de manera fina y homogénea y pueden producirse habitualmente mediante la adición de un agente emulsionante y agua purificada al/a los principio(s) activo(s) líquido(s) y emulsionándolo(s) mediante un método apropiado para homogeneizar toda la suspensión. Además, las limonadas se refieren a líquidos y disoluciones transparentes de sabor dulce o amargo para administración oral en forma líquida.

(6) Jarabes

30 Los jarabes son preparaciones sólidas o líquidas viscosas que contienen azúcares o agentes edulcorantes, y se incluyen preparaciones para jarabes, y similares. Los jarabes pueden producirse habitualmente añadiendo el/los principio(s) activo(s) a una disolución de jarabe, otros azúcares o agentes edulcorantes o un jarabe sencillo, y sometiéndolos a disolución, mezclado, suspensión o emulsión y, si es necesario, ebullición y luego filtrando la mezcla mientras está caliente. Las preparaciones para jarabes se refieren a preparaciones en forma de gránulos o polvos que se convierten en jarabes mediante la adición de agua, y también pueden denominarse jarabes secos. Las preparaciones para jarabes pueden producirse habitualmente mediante el uso de azúcares o agentes edulcorantes como aditivos, según el método de producción de los gránulos o polvos.

(7) Gelatinas para administración oral

40 Las gelatinas para administración oral son preparaciones gelatinosas moldeadas no fluyentes y pueden producirse habitualmente mezclando el/los principio(s) activo(s) con aditivos y una base de gel de polímero y gelatinizando y moldeando la mezcla en una forma determinada mediante un método apropiado.

45 Preparaciones para inyección

(1) Inyecciones

50 Las inyecciones son preparaciones estériles que van a administrarse por vía subcutánea, intramuscular, intraarticular o directamente en tejidos u órganos corporales tales como los vasos sanguíneos, en forma de disolución, suspensión o emulsión, o sólido que va a disolverse o suspenderse antes de su uso, y se incluyen inyecciones liofilizadas, polvos para inyecciones, jeringas precargadas para inyecciones, cartuchos para inyecciones, infusiones parenterales, implantes/microgránulos, inyecciones de liberación prolongada, y similares. Las inyecciones se producen habitualmente usando el siguiente método (a) o (b):

55 (a) disolver, suspender o emulsionar homogéneamente el/los principio(s) activo(s), como tal(es) o con aditivos añadidos, en agua para inyección, otro disolvente acuoso o disolvente no acuoso, o similares, llenar un recipiente para inyección con la mezcla, sellar y esterilizar; y

60 (b) disolver, suspender o emulsionar homogéneamente el/los principio(s) activo(s), como tal(es) o con aditivos añadidos, en agua para inyección, otro disolvente acuoso o disolvente no acuoso, o similares, y filtrar asépticamente la mezcla, o preparar asépticamente un líquido homogéneo, llenar un recipiente para inyección con la mezcla y sellar.

65 Las inyecciones liofilizadas pueden producirse habitualmente disolviendo el/los principio(s) activo(s) como tal(es) o el/los principio(s) activo(s) con aditivos tales como excipientes en agua para inyección, filtrando asépticamente

la disolución, rellenando un recipiente para inyección con el filtrado y luego liofilizándolo, o liofilizando el filtrado en recipientes especiales y luego llenando recipientes para inyección individuales con el mismo. Los polvos para inyecciones pueden producirse habitualmente filtrando asépticamente el/los principio(s) activo(s), añadiendo polvos obtenidos mediante cristalización o polvos con aditivos esterilizando añadidos y llenando un recipiente para inyección con los polvos. Las jeringas precargadas para inyecciones pueden producirse habitualmente llenando las jeringas con el/los principio(s) activo(s) como tal(es) o con una disolución, suspensión o emulsión preparada usando el/los principio(s) activo(s) y aditivos. Los cartuchos para inyecciones se refieren a inyecciones usadas mediante la fijación de un cartucho lleno con una disolución química en un inyector para uso exclusivo. El cartucho lleno con una disolución química puede producirse habitualmente llenando un cartucho con el/los principio(s) activo(s) como tal(es) o con una disolución, suspensión o emulsión preparada usando el/los principio(s) activo(s) y aditivos. Las infusiones parenterales se refieren habitualmente a inyecciones de 100 ml o más destinadas para administración intravenosa. Los implantes/microgránulos se refieren a inyecciones sólidas o similares a un gel aplicadas por vía subcutánea, intramuscular, etc., usando un dispositivo de implante o por medio de un tratamiento operativo con el propósito de liberar el/los principio(s) activo(s) durante un largo periodo de tiempo. Los implantes/microgránulos pueden producirse habitualmente en forma de microgránulo, microesfera o gel usando compuestos poliméricos biodegradables. Las inyecciones de liberación prolongada se refieren a inyecciones que van a aplicarse por vía intramuscular o intraarticular con el propósito de liberar el/los principio(s) activo(s) durante un largo periodo de tiempo y pueden producirse habitualmente mediante la disolución o suspensión del/de los principio(s) activo(s) en aceite vegetal, o similar, o mediante la preparación de una suspensión de microesferas usando compuestos poliméricos biodegradables.

La dosis del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante del compuesto de la presente invención y otro fármaco varía dependiendo de la edad, el peso, los síntomas, el efecto terapéutico, el método de administración, la duración del tratamiento, y similares. Sin embargo, el compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante del compuesto de la presente invención y otro fármaco se administra por vía oral, habitualmente en un intervalo de 1 ng a 1000 mg de una sola vez por adulto, de una a varias veces al día, o se administra por vía parenteral, en un intervalo de 0,1 ng a 100 mg de una sola vez por adulto, de una a varias veces al día, o se administra continuamente por vía intravenosa, en un intervalo de 1 a 24 horas al día. Tal como se describió anteriormente, puesto que la dosis varía dependiendo de diversas condiciones, puede ser suficiente una dosis más pequeña que la dosis anterior o puede ser necesaria la administración más allá del intervalo.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos, términos científicos y términos abreviados usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

35 Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle con referencia a los ejemplos. La presente invención se limita al contenido reivindicado.

40 Ejemplo de síntesis

Los disolventes entre paréntesis mostrados en la parte de separación cromatográfica y CCF indican los disolventes de elución o disolventes de desarrollo usados y la proporción representa una razón en volumen.

45 Un disolvente entre paréntesis mostrado en la parte de RMN indica un disolvente usado en la medición.

Los nombres de compuestos usados en esta memoria descriptiva se nombraron usando un programa informático que nombra generalmente según las reglas de la IUPAC, ACD/Name (marca registrada) o Chemdraw Ultra (versión 12.0, fabricado por Cambridge Soft) o se nombraron según la nomenclatura de la IUPAC.

La CL-EM/ELSD se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

55 Columna: Waters Triart C₁₈ (diámetro de partícula: 1,9 × 10⁻⁶ m; longitud de columna: 30 × 2,0 mm de D.I.); velocidad de flujo: 1,0 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; fase móvil (A): disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil (B): disolución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetonitrilo; gradiente (razón de fase móvil (A):fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; detectores: UV (PDA), ELSD, EM.

60 El tiempo de retención de HPLC indica un tiempo de retención en las condiciones descritas en la CL-EM/ELSD, a menos que se especifique lo contrario.

La cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

65 Columna: CHIRALPAK IC/SFC (Daicel Corporation), 20 mm de diámetro interno × 250 mm de longitud, 5 μm de diámetro de partícula; velocidad de flujo: 100 ml/min: codisolvente/CO₂ = 12/88: ISOCRÁTICO 21 min

(codisolvente: MeCN/MeOH = 9/1); contrapresión: 120 bar.

Ejemplo de referencia 1: ácido 4-(acetoxi)-2-(trifluorometil)benzoico

- 5 Se añadieron piridina (0,392 ml) y anhídrido acético (0,573 ml) a una disolución de ácido 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoico (n.º CAS 320-32-1, 500 mg) en acetato de etilo (7,5 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadieron agua y ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción, luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (528 mg) que tenía los siguientes 10 valores de propiedades físicas.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,34, 7,56, 7,70, 7,91, 13,66.

Ejemplo de referencia 2: acetato de 4-(clorocarbonil)-3-(trifluorometil)fenilo

- 15 Se añadió cloruro de tionilo (0,17 ml) a una disolución en tolueno (1,6 ml)-acetonitrilo (0,26 ml) del compuesto (1,0 g) producido en el ejemplo de referencia 1 y se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 horas. Se usó el compuesto obtenido concentrando la disolución de reacción a presión reducida para la siguiente reacción sin purificación.

- 20 Ejemplo de referencia 3: {3-[4-(acetoxi)-2-(trifluorometil)benzamido]-4-clorofenil}acetato de metilo

- 25 Se añadieron piridina (0,342 ml) y 2-(3-amino-4-clorofenil)acetato de metilo (n.º CAS 59833-69-1, 422 mg) a una disolución en tolueno (1,6 ml)-acetonitrilo (1,6 ml) del compuesto producido en el ejemplo de referencia 2 y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30) para obtener el compuesto del título (715 mg) que tenía los siguientes 30 valores de propiedades físicas.

30 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,37, 3,68, 3,72, 7,07, 7,37, 7,43, 7,53, 7,71, 7,93, 8,45.

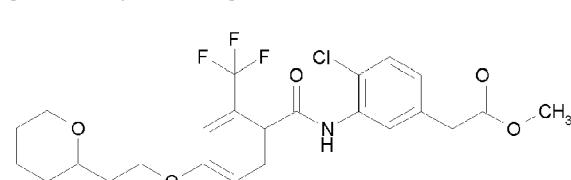
Ejemplo de referencia 4: {4-cloro-3-[4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzamido]fenil}acetato de metilo

- 35 Se añadió carbonato de potasio (404 mg) a una disolución del compuesto (1,75 g) producido en el ejemplo de referencia 3 en metanol (8,8 ml)-tetrahidrofurano (8,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 mol/l a la mezcla de reacción, luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,36 g) que tenía los siguientes 40 valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,63, 3,75, 7,12-7,16, 7,19, 7,49, 7,52, 7,59, 10,07, 10,52.

- 45 Ejemplo 1 (referencia): (4-cloro-3-{4-[2-(oxan-2-il)etoxi]-2-(trifluorometil)benzamido}fenil)acetato de metilo
[Fórmula química 35]



- 50 Se añadió cianometilentriifenilfosfina (0,507 ml) a una disolución en tolueno (5 ml) del compuesto (500 mg) producido en el ejemplo de referencia 4, 2-(tetrahidropiran-2-il)etanol (n.º CAS 38786-79-7, 218 mg), y se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, luego se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (564 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

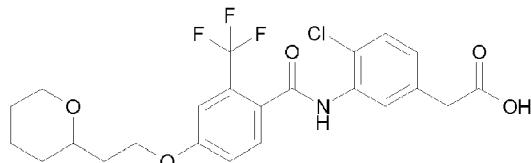
Tiempo de retención de HPLC (min): 1,15;

- 60 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,37, 1,47-1,68, 1,86, 1,94, 3,40-3,53, 3,67, 3,72, 3,98, 4,13, 4,20, 7,04, 7,13, 7,29, 7,36, 7,62, 7,93, 8,47.

Ejemplo 2 (referencia): ácido (4-cloro-3-{4-[2-(oxan-2-il)etoxi]-2-(trifluorometil)benzamido}fenil)acético

[Fórmula química 36]

5



Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 mol/l (0,12 ml) a una disolución en dimetoxietano (0,4 ml) del compuesto (40,0 mg) producido en el ejemplo 1 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora.

10 del compuesto ($40,5\text{ mg}$) producido en el ejemplo 1 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Despues de añadir ácido clorhídrico 1 mol/l a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (29 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,03;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,41-1,53, 1,63, 1,77, 1,83-1,89, 3,45, 3,63, 3,88, 4,14-4,23, 7,19, 7,32, 7,35, 7,48, 7,51, 7,68, 10,14, 12,46.

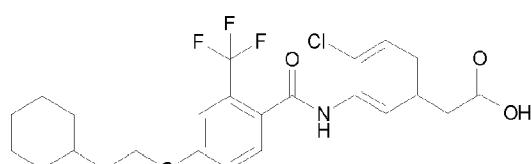
20 Ejemplos 2-1 a 2-3:

Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo 1 → el ejemplo 2 usando una forma de alcohol correspondiente en lugar de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etanol, para obtener los compuestos del título que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

25 Ejemplo 2.1 (referencia): ácido [4-cloro-3-[4-(2-ciclobutoxeto)-2-(trifluorometil)benzamido]fenil]acético

[Fórmula química 37]

25



CCE: Rf 0.60 (acetato de etilo:metanol = 9:1).

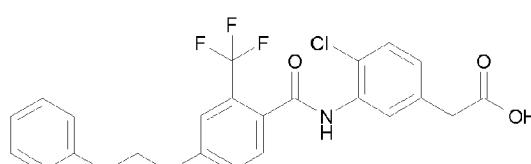
¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.85-1.10, 1.13-1.35, 1.52, 1.63-1.83, 3.71, 4.08, 7.05, 7.10, 7.38, 7.62, 7.94, 8.49

35

Ejemplo 2-2 (referencia): ácido {4-cloro-3-[4-(2-feniletoxi)-2-(trifluorometil)benzamido]fenil}acético

[Fórmula química 38]

40



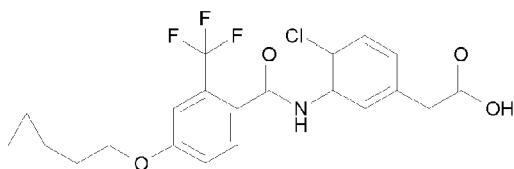
Tiempo de retención de HPLC (min): 1.07

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 3.09, 3.63, 4.36, 7.18, 7.24, 7.31-7.37, 7.48, 7.51, 7.68, 10.14, 12.45

45

Ejemplo 2-3 (referencia): ácido {4-cloro-3-[4-(2-ciclopropiletoxi)-2-(trifluorometil)benzamido]fenil}acético

[Fórmula química 39]

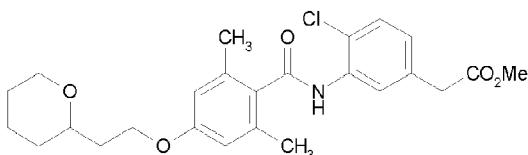


5 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,05;

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ -0,02-0,01, 0,28-0,32, 0,70, 1,51, 3,48, 4,02, 7,03, 7,16, 7,20, 7,33, 7,36, 7,53, 9,99, 12,29.

10 Ejemplo 3 (referencia): (4-cloro-3-{2,6-dimetil-4-[2-(oxan-2-il)etoxi]benzamido}fenil)acetato de metilo

[Fórmula química 40]



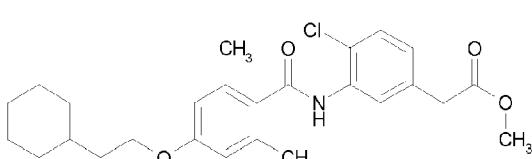
15 Se llevó a cabo la misma reacción que en el ejemplo 1 usando {4-cloro-3-[(4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoil)amino]fenil}acetato de metilo (n.º CAS 1351163-96-6, Bioorganic & Medicinal Chemistry 19 (2011) 6935-6948, compuesto 44) en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 4, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

20 CCF: Rf 0,75 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

^1H -RMN (CDCl_3): δ 1,33, 1,51, 1,63, 1,85, 1,91, 2,38, 3,43, 3,50, 3,68, 3,73, 3,97, 4,08, 6,63, 7,03, 7,35, 7,74, 8,49.

25 Ejemplo 3-1 (referencia): {4-cloro-3-[4-(2-ciclohexiletoxi)-2,6-dimetilbenzamido]fenil}acetato de metilo

[Fórmula química 41]



30 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1 usando {4-cloro-3-[(4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoil)amino]fenil}acetato de metilo en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 4 y usando 2-ciclohexiletanol (n.º CAS 28438-52-0) en lugar de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etanol, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

40 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0,80-1,05, 1,10-1,35, 1,40-1,55, 1,65-1,80, 2,35, 3,53, 3,68, 3,73, 4,00, 4,19, 6,61, 7,04, 7,36, 7,74, 8,50.

Ejemplo 4 (referencia): ácido (4-cloro-3-{2,6-dimetil-4-[2-(oxan-2-il)etoxi]benzamido}fenil)acético

[Fórmula química 42]



- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el ejemplo 2 usando el compuesto producido en el ejemplo 3 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

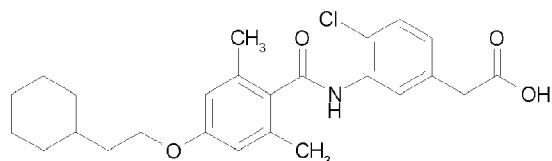
Tiempo de retención de HPLC (min): 1,02;

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆): δ 1,16-1,83, 2,32, 3,39, 3,61, 3,86, 4,02, 6,66, 7,15, 7,45, 7,49, 9,95, 12,44.

Ejemplos 4-1 a 4-2:

- 15 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo 1 → el ejemplo 2 usando una forma de alcohol correspondiente en lugar de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etanol y usando {4-cloro-3-[4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoil]amino}fenilacetato de metilo en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 4, para obtener los compuestos del título que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.
- 20 Ejemplo 4-1 (referencia): ácido {4-cloro-3-[4-(2-ciclohexiletoxi)-2,6-dimetilbenzamido]fenil}acético

[Fórmula química 43]

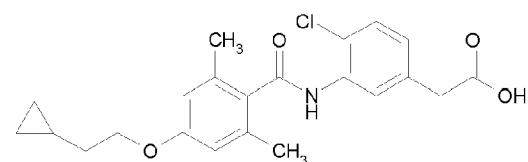


25 CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

 $^1\text{H-RMN}$ (CD₃OD): δ 0,83-1,08, 1,13-1,38, 1,42-1,59, 1,60-1,91, 2,41, 3,64, 4,01, 6,65, 7,19, 7,43, 7,72.

30 Ejemplo 4-2 (referencia): ácido {4-cloro-3-[4-(2-ciclopropiletoxi)-2,6-dimetilbenzamido]fenil}acético

[Fórmula química 44]



35 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,05;

EM (ESI, pos.): 402 (M+H)⁺;

40 Ejemplo 5 (referencia): ácido (3-{4-[2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi}-2,6-dimetilbenzamido)-4-fluorofenil)acético

[Fórmula química 45]



45 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo de referencia 1 → el ejemplo de referencia 2 → el

ejemplo de referencia 3 → el ejemplo de referencia 4 → el ejemplo 1 → el ejemplo 2 usando 2-(3-amino-4-fluorofenil)acetato de metilo (n.º CAS 257632-77-2) en lugar de 2-(3-amino-4-clorofenil)acetato de metilo, usando ácido 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoico (n.º CAS 75056-97-2) en lugar de ácido 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoico y usando 2-indanol (n.º CAS 4254-29-9) en lugar de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etanol, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

5 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,02;

10 ^1H -RMN (DMSO-d₆): δ 2,29, 3,02, 3,39, 3,60, 5,27, 6,70, 7,13-7,28, 7,57, 10,07, 12,38.

15 Ejemplo de referencia 5: (4-cloro-3-{2,6-dimetil-4-[trifluorometanosulfonil]oxi}benzamido)fenil)acetato de metilo

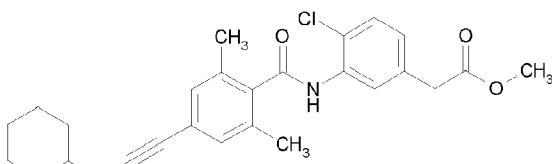
15 Se añadieron trietilamina (0,52 ml) y N,N-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (1,23 g) a una disolución en diclorometano (15 ml) de [4-cloro-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilbenzamido)fenil]acetato de metilo (1,00 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 → 7:3) para obtener el compuesto del título (1,38 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

20 CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

25 ^1H -RMN (CDCl₃): δ 1,55, 2,45, 3,69, 3,73, 7,02, 7,08, 7,37, 7,40, 7,73, 8,43.

Ejemplo 6 (referencia): {4-cloro-3-[4-(3-ciclohexilprop-1-in-1-il)-2,6-dimetilbenzamido]fenil}acetato de metilo

[Fórmula química 46]



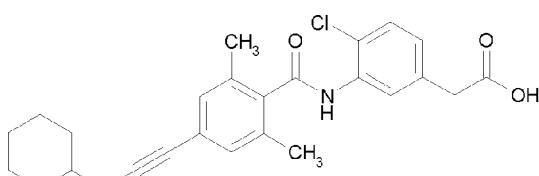
30 Se añadieron 3-ciclohexil-1-propino (1,26 ml) y trietilamina (8,1 ml) a una disolución en N,N-dimetilformamida (12 ml) del compuesto (1,38 g) producido en el ejemplo de referencia 5 y se cambió la atmósfera a una atmósfera de argón. Se le añadieron yoduro de cobre (55 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (204 mg) y se agitó la mezcla durante la noche a 50 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 → 7:3) para obtener el compuesto del título (1,46 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

45 ^1H -RMN (CDCl₃): δ 0,95-1,40, 1,45-1,78, 1,85-1,90, 2,30, 2,37, 3,68, 3,73, 7,05, 7,14, 7,35, 7,38, 7,71, 8,47.

Ejemplo 7 (referencia): ácido {4-cloro-3-[4-(3-ciclohexilprop-1-in-1-il)-2,6-dimetilbenzamido]fenil}acético

[Fórmula química 47]



50 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 usando el compuesto producido en el ejemplo 6 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

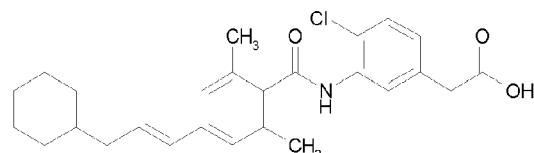
CCF: Rf 0,61 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,98-1,35, 1,56, 1,65-1,80, 1,82-1,90, 2,30, 2,38, 3,72, 7,06, 7,14, 7,36, 7,39, 7,71, 8,48.

Ejemplo 8 (referencia): ácido (4-cloro-3-{4-[{(E)-3-ciclohexilprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilbenzamido}fenil]acético

5

[Fórmula química 48]



- 10 Se añadieron 2-[{(E)-3-ciclohexilpropen-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (626 mg), fosfato de potasio (884 mg) y aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano a una disolución en dioxano (12 ml) del compuesto (1000 mg) producido en el ejemplo de referencia 5 y se agitó la mezcla a 50 °C durante 18 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, luego se filtró la mezcla a través de Celite (nombre comercial). Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y
- 15 solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un compuesto de éster metílico (533 mg) del compuesto del título. Usando el compuesto de éster metílico obtenido, se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

20

CCF: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo:ácido acético = 14:5:1);

Tiempo de retención de HPLC (min): 1,31;

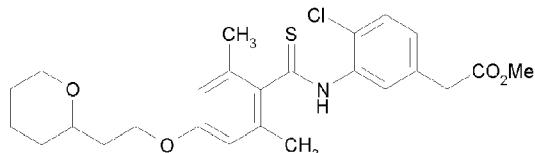
25

EM (ESI, pos.): 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: [4-cloro-3-{2,6-dimetil-4-[2-(oxan-2-il)etoxi]benceno-1-carbotioil}amino]fenil]acetato de metilo

[Fórmula química 49]

30



- 35 Se añadió reactivo de Lawesson (n.º CAS 19172-47-5, 21 mg) a una disolución en tolueno (0,4 ml) del compuesto (40 mg) producido en el ejemplo 3 y se agitó la mezcla a 100 °C durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 4:1) para obtener el compuesto del título (40 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40

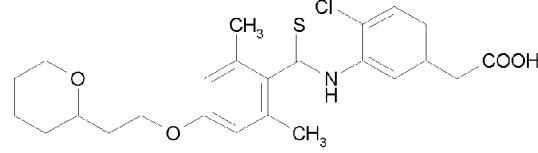
CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,46, 1,62, 1,81, 2,37, 3,44, 3,64, 3,80, 3,87, 4,02, 6,68, 7,30, 7,42, 7,55, 11,74.

Ejemplo 10: ácido [4-cloro-3-{2,6-dimetil-4-[2-(oxan-2-il)etoxi]benceno-1-carbotioil}amino]fenil]acético

45

[Fórmula química 50]



- 50 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 usando el compuesto producido en el ejemplo 9 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (dclorometano:metanol = 9: 1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,47, 1,62, 1,80, 2,37, 3,42, 3,67, 3,87, 4,04, 6,68, 7,29, 7,39, 7,54, 11,74, 12,46.

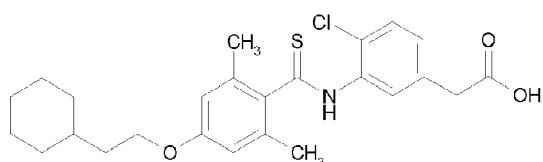
5

Ejemplos 10-1 a 10-5:

Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo 9 → el ejemplo 2 usando los compuestos producidos en el ejemplo 1 y el ejemplo 3-1 y los compuestos de éster metílico de los compuestos producidos en los ejemplos 2-1 a 2-3 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 3, para obtener los compuestos del título que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 10-1: ácido (4-cloro-3-{[4-(2-ciclohexiletoxi)-2,6-dimetilbenceno-1-carbotioil]amino}fenil)acético

15 [Fórmula química 51]



CCF: Rf 0,46 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

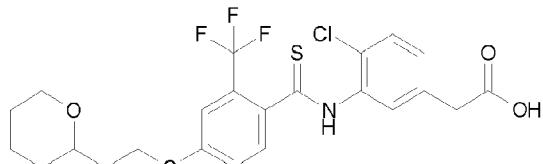
20

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,85-1,02, 1,10-1,30, 1,43, 1,55-1,75, 2,35, 3,65, 3,99, 6,67, 7,28, 7,36, 7,51, 7,54, 11,71, 12,44.

Ejemplo 10-2: ácido [4-cloro-3-{[4-[2-(oxan-2-il)etoxi]-2-(trifluorometil)benceno-1-carbotioil]amino}fenil]acético

25

[Fórmula química 52]

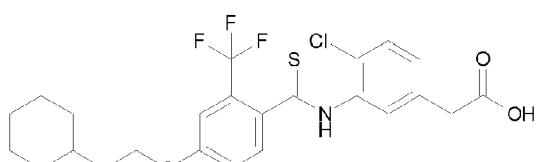


30 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,05;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,42-1,51, 1,63, 1,77, 1,83-1,89, 3,45, 3,67, 3,88, 4,12-4,21, 7,25, 7,29-7,32, 7,35, 7,47, 7,55, 11,90, 12,46.

35 Ejemplo 10-3: ácido (4-cloro-3-{[4-(2-ciclohexiletoxi)-2-(trifluorometil)benceno-1-carbotioil]amino}fenil)acético

[Fórmula química 53]



40

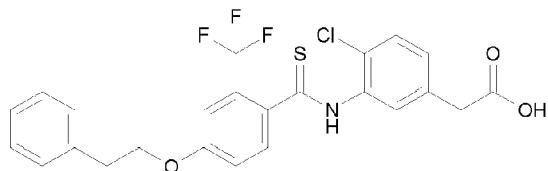
Tiempo de retención de HPLC (min): 1,21;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,92-1,02, 1,13-1,29, 1,49, 1,63-1,77, 3,66, 4,14, 7,24, 7,29-7,32, 7,34, 7,46, 7,54, 11,89, 12,46.

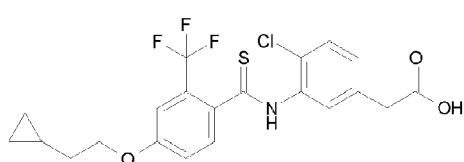
45

Ejemplo 10-4: ácido (4-cloro-3-{[4-(2-feniletoxi)-2-(trifluorometil)benceno-1-carbotioil]amino}fenil)acético

[Fórmula química 54]



5 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,09;

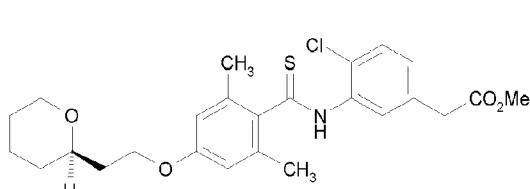
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 3,08, 3,66, 4,34, 7,23-7,27, 7,29-7,37, 7,46, 7,55, 11,90, 12,50.10 Ejemplo 10-5: ácido {4-cloro-3-[(4-(2-ciclopropiletoxi)-2-(trifluorometil)benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético
[Fórmula química 55]

15 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,06;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ -0,02-0,01, 0,28-0,32, 0,70, 1,51, 3,50, 4,00, 7,08, 7,13-7,18, 7,31, 7,38, 11,74, 12,30.

20 Ejemplo 11:

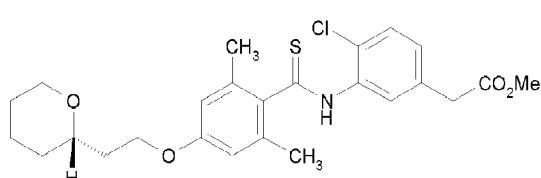
Usando el compuesto producido en el ejemplo 9, se realizó resolución óptica mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 Ejemplo 11-1: {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[2(R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acetato de metilo
[Fórmula química 56]

30 Tiempo de retención de HPLC (min): 13,2 (CHIRAL PAK IC, hexano:isopropanol = 70:30);

Ejemplo 11-2: {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[2(S)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acetato de metilo

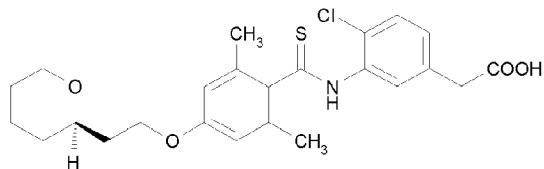
35 [Fórmula química 57]



Tiempo de retención de HPLC (min): 11,8 (CHIRAL PAK IC, hexano:isopropanol = 70:30);

40 Ejemplo 12: ácido {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[2(R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético - compuesto de la presente invención

[Fórmula química 58]



- 5 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 usando el compuesto producido en el ejemplo 11-1 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (dclorometano:metanol = 9: 1);

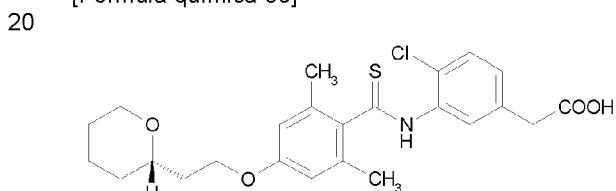
10 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,05;

EM (ESI, pos.): 462 (M+H)⁺,

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,47, 1,62, 1,80, 2,37, 3,42, 3,67, 3,87, 4,04, 6,68, 7,29, 7,39, 7,54, 11,74, 12,46.

Ejemplo 13: ácido {4-cloro-3-[{2,6-dimetil-4-[2-(2S)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil]amino}fenil}acético

[Fórmula química 59]



- 25 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 usando el compuesto producido en el ejemplo 11-2 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (dclorometano:metanol = 9: 1);

30 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,05;

EM (ESI, pos.): 462 (M+H)⁺;

1H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,47, 1,62, 1,80, 2,37, 3,42, 3,67, 3,87, 4,04, 6,68, 7,29, 7,39, 7,54, 11,74, 12,46.

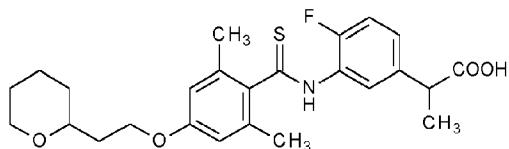
35 Ejemplo de referencia 6: 2-(3-amino-4-fluorofenil)propanoato de metilo

Se añadió una disolución en ácido acético (5 ml) de 2-(4-fluoro)-3-nitrofenil)propanoato de metilo (n.º CAS 1428790-43-5, 3,9 g) producido mediante un método descrito en el documento WO 2013/045451 A a una mezcla obtenida añadiendo polvo de hierro (4,8 g) a ácido acético (34 ml) y agua (4,0 ml) y calentando hasta 65 °C y se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite (nombre comercial), y se enfrió el filtrado hasta 0 °C. Después de eso, se vertió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (345 ml) al mismo y se filtró nuevamente la mezcla a través de Celite (nombre comercial). Se extrajo el filtrado dos veces con terc-butil metil éter y se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 → 65:35) para obtener el compuesto del título (3,4 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,45, 3,60, 3,63, 3,71, 6,60, 6,73, 6,91.

45 Ejemplo 14: ácido 2-{3-[{2,6-dimethyl-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etoxi}fenil]carbotioil}amino]-4-fluorofenil}propanoico

[Fórmula química 60]



- 5 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo de referencia 2 → el ejemplo de referencia 3 → el ejemplo de referencia 4 → el ejemplo 1 → el ejemplo 9 → el ejemplo 2 usando el compuesto producido en el ejemplo de referencia 6 en lugar de 2-(3-amino-4-clorofenil)acetato de metilo y ácido 4-acetoxi-2,6-dimetilbenzoico (n.º CAS 1351163-93-3) producido mediante un método descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 19, 6935-6948, 2011, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
- 10 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,07;

- 15 EM (ESI, pos., 20 V): 460 ($M + H$)⁺;
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,18, 1,19-1,29, 1,38, 1,39-1,55, 1,62, 1,71-1,87, 2,32, 3,26-3,52, 3,77, 3,87, 4,04, 6,69, 7,26-7,43, 11,64, 12,44.
- 20 Ejemplo 15: ácido 1-{3-[{2,6-dimethyl-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-yl)ethoxy]fenil}carbotioil]amino}-4-fluorofenylciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 61]



- 25 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo de referencia 6 → el ejemplo de referencia 2 → el ejemplo de referencia 3 → el ejemplo de referencia 4 → el ejemplo 1 → el ejemplo 9 → el ejemplo 2 usando 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (n.º CAS, 2260554-65-0) producido mediante un método descrito en el documento WO 2019/003143 A y ácido 4-acetoxi-2,6-dimetilbenzoico en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 30 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,09;
- 35 EM (ESI, pos., 20 V): 472 ($M + H$)⁺;
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,12-1,31, 1,38-1,54, 1,61, 1,71-1,86, 2,32, 3,27-3,47, 3,87, 4,03, 6,68, 7,26, 7,36, 7,43, 11,64, 12,42.
- 40 Ejemplo 16: 2-[4-cloro-3-{2,6-dimethyl-4-[2-(oxan-2-yl)ethoxy]benceno-1-carbotioil}amino]fenil]-2-metilpropanoato de metilo

[Fórmula química 62]



- 45 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo de referencia 2 → el ejemplo de referencia 3 → el ejemplo de referencia 4 → el ejemplo 1 → el ejemplo 9 usando 2-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de metilo (n.º CAS 343326-75-0) producido mediante el método descrito en Bioorganic Medicinal Chemistry, 2011, vol. 19, 6935-6948, y ácido 4-acetoxi-2,6-dimetilbenzoico en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,20-1,28, 1,42-1,50, 1,53, 1,58-1,65, 1,72-1,85, 2,36, 3,28-3,48, 3,61, 3,85-3,90, 4,00-4,08, 6,68, 7,35, 7,43, 7,58 11,75.

Ejemplo 17: ácido 2-{4-cloro-3-[{(2,6-dimetil-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etoxi]fenil}carbotioil)amino]fenil}-2-metilpropanoico

[Fórmula química 63]



Usando el compuesto producido en el ejemplo 16, se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Tiempo de retención de HPLC (min): 1,14;

EM (ESI, pos., 20 V): 490 (M+H)⁺,

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,20-1,25, 1,43-1,49, 1,49, 1,58-1,65, 2,36, 3,26-3,48, 3,77, 4,00-4,08, 6,68, 7,38, 7,46, 7,58 11,74, 12,57.

Ejemplo 18: 2-{4-cloro-3-[{(2,6-dimetil-4-[2-(2S)-oxan-2-il)etoxi]benceno-1-carbotioil)amino]fenil}-2-metilpropanoato de metilo y 2-{4-cloro-3-[{(2,6-dimetil-4-[2-(2R)-oxan-2-il)etoxi]benceno-1-carbotioil)amino]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 16, se realizó resolución óptica mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Condiciones de separación: columna: CHIRALPAK IC 5 μm 20 mm × 250 (fabricada por Daicel Corporation); CO₂:acetato de etilo/metanol = 78/22

Ejemplo 18-1: (primer pico)

Tiempo de retención de SFC (min): 3,69 (CHIRALPAK IC 5 μm 20 mm × 250 (fabricada por Daicel Corporation)); CO₂:acetato de etilo/metanol = 9:1) = 78:22)

Ejemplo 18-2: (segundo pico)

Tiempo de retención de SFC (min): 5,32 (CHIRALPAK IC 5 μm 20 mm × 250 (fabricada por Daicel Corporation)); CO₂:acetato de etilo/metanol = 9:1) = 78:22)

Ejemplo 19: ácido 2-{4-cloro-3-[{(2,6-dimetil-4-[2-(2S)-oxan-2-il)etoxi]benceno-1-carbotioil)amino]fenil}-2-metilpropanoico y ácido 2-{4-cloro-3-[{(2,6-dimetil-4-[2-(2R)-oxan-2-il)etoxi]benceno-1-carbotioil)amino]fenil}-2-metilpropanoico

Usando el compuesto obtenido en el ejemplo 18-1 o el ejemplo 18-2, se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 19-1: (compuesto producido usando el compuesto producido en el ejemplo 18-1)

Tiempo de retención de HPLC (min): 1,14;

EM (ESI, pos., 20 V): 490 (M+H)⁺,

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,20-1,25, 1,43-1,49, 1,49, 1,58-1,65, 2,36, 3,26-3,48, 3,77, 4,00-4,08, 6,68, 7,38, 7,46, 7,58 11,74, 12,57.

Ejemplo 19-2: (compuesto producido usando el compuesto producido en el ejemplo 18-2)

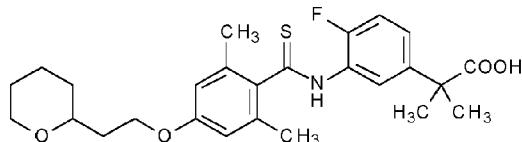
Tiempo de retención de HPLC (min): 1,14;

EM (ESI, pos., 20 V): 490 (M+H)⁺;

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,20-1,25, 1,43-1,49, 1,49, 1,58-1,65, 2,36, 3,26-3,48, 3,77, 4,00-4,08, 6,68, 7,38, 7,46, 7,58 11,74, 12,57.

- 5 Ejemplo 20: ácido 2-{3-[{(2,6-dimetil-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etoxi]fenil}carbotioil]amino]-4-fluorofenil}-2-metilpropanoico

[Fórmula química 64]



Se llevaron a cabo las mismas operaciones que en el ejemplo de referencia 6 → el ejemplo de referencia 2 → el ejemplo de referencia 3 → el ejemplo de referencia 4 → el ejemplo 1 → el ejemplo 9 → el ejemplo 2 usando 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo producido mediante un método descrito en el documento WO 15 2018/116107 A y ácido 4-acetoxi-2,6-dimetilbenzoico en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

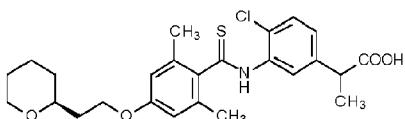
Tiempo de retención de HPLC (min): 1,09;

- 20 EM (ESI, pos., 20 V): 474 (M+H)⁺,

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25, 1,41-1,48, 1,49, 1,62, 1,71-1,85, 2,31, 3,32, 3,43, 3,87, 3,99-4,08, 6,68, 7,31, 7,38, 7,44, 11,65, 12,51.

- 25 Ejemplo 21: ácido 2-(4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[2(R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]etoxi}fenil)carbotioil]amino)propanoico

[Fórmula química 65]



Se añadieron DIPEA (2,2 ml) y cloruro de metoximetilo (0,57 ml) a una disolución en diclorometano (25 ml) del compuesto (1200 mg) producido en el ejemplo 11-1 a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 35:65) para obtener un producto en bruto (1300 mg). Se añadieron carbonato de cesio (4,1 g) y yoduro de metilo (0,78 ml) a una disolución en dimetilacetamida (10 ml) del producto en bruto y se agitó la mezcla de reacción a 35 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se vertió una disolución acuosa de cloruro de amonio a la misma. Se extrajo la mezcla dos veces con terc-butil metil éter y se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 0:100) para obtener un producto en bruto (410 mg). Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 mol/l (5 ml) a una disolución en dioxano (10 ml) del producto en bruto y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con terc-butil metil éter y se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 0:100) para obtener un producto en bruto (320 mg). Se añadieron metanol (4 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (4 ml) a una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) del producto en bruto y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 mol/l a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla dos veces con terc-butil metil éter y se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 0:100) para obtener el compuesto del título (275 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 55 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,10;

EM (ESI, pos., 20 V): 476 (M+H)⁺;

¹H-RMN (CDCl_3): δ 0,78-0,84, 1,30-1,90, 2,17-2,25, 2,39, 3,39-3,60, 3,90-4,12, 4,54, 6,37, 6,52-6,65, 7,01-7,04, 7,25-7,30, 7,42-7,45, 8,71, 8,88, 9,70.

Ejemplo 22: [4-cloro-3-(4-(2-ciclohexiletoxi)-2,6-dimetilfenil)carbotioil]amino)fenil]acetato de sodio

5

[Fórmula química 66]



- 10 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (0,13 ml) a una disolución en dioxano (2 ml) del compuesto (60 mg) producido en el ejemplo 10-1 y luego se liofilizó la mezcla para obtener el compuesto del título (49 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 Tiempo de retención de HPLC (min): 1,38;

EM (ESI, pos., 20 V): 460 ($\text{M}+\text{H}-\text{Na}$)⁺;

¹H-RMN (DMSO-d_6): δ 0,87-1,02, 1,10-1,28, 1,47, 1,67-1,79, 2,36, 3,26, 3,99, 6,65, 7,12-7,28, 7,38, 11,70.

- 20 Ejemplos farmacológicos

Ejemplo biológico 1: Medición de la actividad antagonista de receptores de DP usando células que expresan receptores de DP humanos

- 25 Se usó el kit cAMP-HTRF (SCETI MEDICAL LABO K.K., 62AM6PEJ) para medir la actividad antagonista de receptores de DP. A una placa de 384 pocillos se le añadieron 10 μl /pocillo del compuesto de la presente invención preparado a diversas concentraciones y prostaglandina D2 (concentración final de 10 nmol/l). Se suspendieron células que expresaban receptores de DP humanos en tampón fosfato que contenía diclofenaco 2 $\mu\text{mol/l}$ e IBMX (3-isobutil-1-metixantina) 1 mmol/l y se sembraron a 5000 células/10 μl /pocillo. Después de la siembra de células, se incubaron las células a temperatura ambiente durante 1 hora. Despues de eso, se añadieron conjugado de criptato-anticuerpo anti-cAMP y una disolución de cAMP-d2 según un método del kit de medición y se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se cuantificó la concentración de cAMP en la muestra.

- 35 Se representó la intensidad de la acción antagonista de receptores de DP por el compuesto de la presente invención mediante el valor de IC_{50} (concentración del compuesto de la presente invención requerida para inhibir el 50 % de la producción de cAMP en ausencia del compuesto de la presente invención) calculado a partir de una razón de inhibición con respecto a la producción de cAMP aumentada mediante la estimulación con prostaglandina D2 10 nmol/l. La tabla 1 muestra la actividad antagonista de receptores de DP de los compuestos de la presente divulgación.

40 [Tabla 1]

Número de ejemplo	IC_{50} de actividad antagonista de DP (μM)
2-1	0,034
4	0,058
4-1	0,011
5	0,010
7	0,016
8	0,0037
10	0,0096
10-1	0,0017
10-4	0,0051
12	0,0048
20	0,035

21	0,0078
----	--------

Los compuestos de la presente invención mostraron una fuerte actividad antagonista contra receptores de DP.

5 Prueba farmacocinética 1: Medición de la concentración de compuesto de la presente invención en líquido cefalorraquídeo (a continuación en el presente documento, LCR)

(1) Recogida de LCR

10 Se mezclaron cinco sustancias de prueba y se preparó una disolución de sustancias de prueba de modo que la dosis de cada sustancia de prueba fuera de 3 mg/5 ml/kg. El medio usado fue DMSO al 5 % con Kolliphor HS15 al 20 %/propilenglicol (7:3). Se administró por vía oral la disolución de sustancias de prueba a ratas Wistar macho de 8 a 10 semanas de edad adquiridas de Charles River Japan. Tres horas después de la administración, se anestesieron las ratas y se recogió LCR mediante punción suboccipital. Se tomó la misma cantidad de etanol (Wako) que de LCR con una jeringa usada para la recogida y se recuperó el compuesto adsorbido en la jeringa mediante lavado.

(2) Medición

20 Se usó candesartán (TRC) como sustancia patrón interna, se añadieron 40 µl de acetonitrilo y 160 µl de acetonitrilo/etanol (7:3) que contenía candesartán a 10 µl de la muestra de LCR obtenida y se agitó la mezcla. Para preparar una curva de calibración, se añadieron 40 µl de la disolución de compuesto y 160 µl de acetonitrilo/etanol (7:3) que contenía candesartán a 10 µl de plasma y se agitó la mezcla. Se transfirió toda la cantidad de cada disolución a una placa de filtro de desproteinización y se filtró por succión. Se diluyó de manera apropiada el filtrado obtenido con acetonitrilo/agua (1:1) y se usó para la medición. En la medición, se prepararon muestras patrón para la curva de calibración en la misma matriz y se analizaron de la misma manera. Se realizó la medición en las siguientes condiciones.

Sistema de cromatografía de líquidos: Prominance UFCXR (Shimadzu Corporation),

30 Columna: Shim-pack XR-ODSII 2,0 mm de DI × 75 mm (Shimadzu Corporation),

Temperatura de columna: 40 °C,

35 Fase móvil: A: disolución acuosa de acetato de amonio 5 mmol/l con ácido fórmico al 0,2 %, B: acetonitrilo,

Programa de gradiente:

Tiempo (fase móvil B (%)): 0 min (10) → 1,5 min (90) → 3,0 min (90) → 3,1 min (10) → 4 min (10),

40 Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Sistema de espectrometría de masas: API4000, API5000 (AB SCIEX)

(3) Análisis

45 Se calculó una ecuación de regresión a partir de la razón de áreas de pico (área de pico de la sustancia de prueba/área de pico de la sustancia patrón interna) obtenida midiendo las muestras patrón para la curva de calibración usando el software de análisis Analyst ver. 1.5.2 (AB SCIEX). También se obtuvo la razón de áreas de pico para una muestra de medición y se sustituyó en la ecuación de regresión para calcular un valor cuantitativo. En el cálculo del valor medio y la desviación estándar, los puntos por debajo del límite inferior de cuantificación se calcularon como 0.

Los resultados se muestran en la tabla 2.

55 [Tabla 2]

Número de ejemplo	Concentración de compuesto en LCR (ng/ml)
4-1	29
7	45
8	28
10	43

10-1	36
10-2	55
10-4	34
12	48
20	52
21	66

Usando el compuesto descrito en el ejemplo 13-24 en el documento de patente 2 de los documentos de la técnica anterior como compuesto comparativo, se midió la concentración de compuesto en LCR y se halló que era de 4,8 ng/ml. La concentración de compuesto en LCR de los compuestos de la presente invención fue mayor que la del compuesto comparativo y mostró una buena capacidad de transferencia central.

Ejemplo biológico 2: Efecto de prolongación del tiempo de despertar en ratas normales

Se colocaron electrodos crónicos en el cerebro y los músculos cervicales de las ratas para preparar ratas en las que pueda medirse el electroencefalograma y el electromiograma. Después de un periodo de recuperación de una semana o más, se conectaron la rata y un amplificador de señales biológicas en una caja de blindaje que bloqueaba el sonido y el ruido eléctrico. Después de la aclimatación en una jaula de medición durante 1 hora o más, a las ratas se les administraron por vía oral diversas dosis del compuesto de la presente invención en una dosis única y se registraron el electroencefalograma y el electromiograma 6 horas después de la administración oral. Después de completarse la medición, se devolvieron las ratas a una jaula de cría cada vez y se evaluaron un vehículo y cada compuesto con un periodo de reposo farmacológico de una semana o más.

Se analizaron el electroencefalograma y el electromiograma registrados usando SleepSign ver. 3 y se dividieron en tramos cada 10 segundos, y se determinó la fase para cualquiera de despertar, sueño no REM o sueño REM, con referencia a las características del electroencefalograma y el electromiograma y los resultados de análisis espectral de cada componente de frecuencia de la onda cerebral. Se determinó la fase como "despertar" cuando se observó un electromiograma de alta amplitud, "sueño no REM" cuando se observaron una onda lenta de alta amplitud y un electromiograma de baja amplitud y "sueño REM" cuando se observaron un electroencefalograma de baja amplitud incluyendo el componente de onda theta y un electrocardiograma de baja amplitud. Un tramo cuya fase fue difícil de determinar debido al ruido y similares se basó en un resultado de determinación de un tramo previo.

Después de determinar el estado de ciclo de sueño y vigilia, una diferencia entre el tiempo de despertar total de 6 horas después de la administración del grupo al que se le administró el compuesto de la presente invención y el tiempo de despertar total de 6 horas después de la administración del grupo al que se le administró el vehículo se expresó como índice de efecto de prolongación del tiempo de despertar.

Como resultado de evaluar el efecto de prolongación del tiempo de despertar del compuesto de la presente invención, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 8 y el compuesto del ejemplo 12 mostraron efectos de prolongación del tiempo de despertar de 48 minutos y 60 minutos a una dosis de 3 mg/kg, respectivamente, y se ha demostrado que el compuesto de la presente invención es útil como agente terapéutico para trastornos del ciclo de sueño y vigilia.

Ejemplo de formulación

A continuación se muestra un ejemplo de formulación típico usado en la presente invención.

Se mezclan ácido {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[(2R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético (100 g), carboximetilcelulosa de calcio (20 g), estearato de magnesio (10 g) y celulosa microcristalina (870 g) mediante un método convencional y luego se comprimen para obtener aproximadamente 10.000 comprimidos que contienen 10 mg de principio activo por comprimido.

Aplicabilidad industrial

Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad antagonista de receptores de DP y una excelente capacidad de transferencia central, es útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por receptores de DP, particularmente, trastornos del ciclo de sueño y vigilia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuesto, que es ácido {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[(2R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético, una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo; o compuesto mencionado anteriormente en el que parte o la totalidad de los átomos que lo constituyen se reemplazan por sus isótopos.
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido {4-cloro-3-[(2,6-dimetil-4-{2-[(2R)-oxan-2-il]etoxi}benceno-1-carbotioil)amino]fenil}acético.
- 15 3. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable, el N-óxido o el análogo isotópico del mismo según la reivindicación 1.
- 20 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o composición farmacéutica según la reivindicación 3, para su uso en terapia.
- 25 5. Compuesto representado, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o análogo isotópico del mismo según la reivindicación 1, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores de DP.
- 30 6. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o análogo isotópico del mismo para su uso según la reivindicación 5, en el que la enfermedad mediada por receptores de DP es enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastorno por activación mastocitaria sistémica, choque anafiláctico, constricción de las vías respiratorias, urticaria, eccema, acné, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, migraña, pólipos nasales, vasculitis por hipersensibilidad, eosinofilia, dermatitis de contacto, una enfermedad acompañada de prurito, una enfermedad provocada de manera secundaria como resultado de la conducta acompañada de prurito, una enfermedad acompañada de rubefacción, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, traumatismo cerebral, trastorno hepático, rechazo de injerto, artritis reumatoide, pleuritis, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, distrofia muscular, polimiositis, cáncer, leucemia, infección viral, esclerosis múltiple, trastorno del ciclo de sueño y vigilia o agregación plaquetaria.
- 35 7. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o análogo isotópico del mismo para su uso según la reivindicación 6, en el que la enfermedad mediada por receptores de DP es trastorno del ciclo de sueño y vigilia, y el trastorno del ciclo de sueño y vigilia es una enfermedad basada en hipersomnia, insomnio, somnolencia residual de síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano de sueño y vigilia, hipersomnia asociada con enfermedad neurodegenerativa, hipersomnia asociada con enfermedad mental o apnea del sueño patológica diurna.