(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 704 709**

(51) Int. CI.:

C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2015 PCT/JP2015/063154**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15170693**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2015 E 15789561 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3141541**

(54) Título: **Derivado de ciclohexil-piridina**

(30) Prioridad:

07.05.2014 JP 2014095776

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2019

(73) Titular/es:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP

(72) Inventor/es:

SHIMIZU, KAZUO;
OHNO, KOHSUKE;
MIYAGI, TAKASHI;
UENO, YASUNORI y
SUZUKI, HIKARU

(74) Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

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

Derivado de ciclohexil-piridina

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a derivados de ciclohexil piridina útiles como medicamentos.

Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de ciclohexil piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad antagonista de los receptores de sustancia P/neuroquinina 1 (NK_1) y que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de la náusea y vómitos (CINV) inducidos por la quimioterapia contra el cáncer y así sucesivamente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CINV se produce cuando el centro del vómito situado en la formación reticular lateral del bulbo raquídeo recibe un estímulo. El área postrema y el núcleo solitario del bulbo raquídeo contienen receptores de NK_1 y los receptores de NK_1 se cree que están estrechamente implicados en el vómito.

La administración de un agente antineoplásico facilita la secreción de serotonina de las células enterocromafinas (CE) en el tracto digestivo y la serotonina estimula directamente el centro del vómito a través de receptores de 5-hidroxitriptamina$_3$ (5-HT_3) en el tracto digestivo. Además, cuando la serotonina estimula el centro del vómito a través de la zona gatillo quimiorreceptora (CTZ) localizada en el área postrema del ventrículo cuarto, se producen náuseas y vómitos. La sustancia P, como la serotonina, se encuentra en las células CE en el tracto digestivo y su secreción se promueve por la administración de un agente antineoplásico. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la sustancia P induce vómitos a través de los receptores de NK_1 en la CTZ o mediante la unión a los receptores de NK_1 en el sistema nervioso central y por lo tanto los receptores de NK_1 han estado atrayendo la atención como diana para el desarrollo de agentes antieméticos (bibliografía no de patente 1).

Aprepitant es el primer antagonista de los receptores NK_1 selectivos en el mundo que fue aprobado como un agente preventivo para las náuseas y vómitos asociados con la administración de agentes antineoplásicos. En cuanto al mecanismo de acción de aprepitant, se cree que el aprepitant inhibe selectivamente la unión de la sustancia P y los receptores de NK_1 en el sistema nervioso central, que es una de las vías que inducen CINV y por lo tanto evita CINV. Aprepitant se ha lanzado como un agente preventivo para CINV (bibliografía no de patente 2).

Se sabe que el aprepitant se metaboliza por el citocromo P450 (CYP) 3A4. También, se sabe que el aprepitant tiene un efecto inhibidor dependiente de la dosis en CYP3A4, un efecto inductor de CYP3A4 y un efecto inductor de CYP2C9. Por consiguiente, el aprepitant puede causar las interacciones fármaco-fármaco con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4 o con fármacos que son metabolizados por CYP3A4 o CYP2C9. Por ejemplo, se describe que el efecto inhibidor de aprepitant sobre CYP3A4 a veces inhibe el metabolismo de la dexametasona y que la dosis debe por tanto ajustarse cuando se combina aprepitant con dexametasona (bibliografía no de patente 3).

Por lo tanto, cuando se utiliza aprepitant, debe tenerse suficiente cuidado con las interacciones fármaco-fármaco basadas en el efecto inhibidor de aprepitant sobre CYP3A4.

Por las razones anteriores, se requiere un antagonista del receptor de NK_1 con un menor número de interacciones fármaco-fármaco en la prevención o el tratamiento de CINV.

Los compuestos con actividad antagonista del receptor de NK_1, tales como casopitant, netupitant, ezlopitant, rolapitant, vestipitant, vofopitant y así sucesivamente, son conocidos.

Sin embargo, se ha descrito que el casopitant tiene un efecto inhibidor sobre CYP3A4 y causa las interacciones fármaco-fármaco debido al efecto (bibliografía no de patente 4). Los ensayos clínicos sobre el casopitant, como un agente preventivo para las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer, se habían llevado a cabo en los EE.UU. y Europa; sin embargo, su desarrollo se interrumpió después de la aplicación. El Netupitant está actualmente en desarrollo como un agente preventivo para las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer; sin embargo, se ha descrito que el netupitant tiene un efecto inhibidor sobre CYP3A4 y causa las interacciones fármaco-fármaco debido al efecto (bibliografía no de patente 5). Los ensayos clínicos sobre el ezlopitant, como un agente preventivo para las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer, se habían llevado a cabo en los EE.UU.; sin embargo, se interrumpió su desarrollo. Los ensayos clínicos sobre el vofopitant, como un agente preventivo para las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer, se habían llevado a cabo en Europa; sin embargo, se interrumpió su desarrollo.

Muchos de los compuestos anteriores se suspendieron. Todos los compuestos anteriores tienen aún no están en el mercado.

Los derivados de piridina que pretenden tener actividad antagonista del receptor de NK_1 se describen en la bibliografía de patente 1 a 16. Y, profármacos de derivados de piridina se describen en la bibliografía de Patentes 17 y 18.

Sin embargo, los derivados de ciclohexil piridina de la presente invención no se describen en las publicaciones anteriores.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patente 1: Patente de Estados Unidos No. 6.479.483
Bibliografía de patente 2: Patente de Estados Unidos No. 6.770.637
bibliografía de patente 3: Patente de Estados Unidos No. 7.939.533
Bibliografía de patente 4: Patente Europea Nº 1103545
Bibliografía de patente 5: Patente de Estados Unidos No. 7.211.579
Bibliografía de patente 6: Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0030600
Bibliografía de patente 7: Patente de Estados Unidos No. 6.576.762
Bibliografía de patente 8: Patente de Estados Unidos No. 6.225.316
Bibliografía de patente 9: Patente de Estados Unidos No. 7.683.056
Bibliografía de patente 10: Patente de Estados Unidos nº 8344005
Bibliografía de patente 11: Publicación Internacional nº . WO2011/054773
Bibliografía de patente 12: Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2007/0071813
Bibliografía de patente 13: Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2003/0083345
Bibliografía de patente 14: Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2003/0004157
Bibliografía de patente 15: Patente de Estados Unidos No. 6.849.624
Bibliografía de patente 16: Patente de Estados Unidos No. 6.297.375
Bibliografía de patente 17: Patente de Estados Unidos Nº 6593472
Bibliografía de patente 18: Patente de Estados Unidos No. 8.426.450

Bibliografía no de patente

Bibliografía no de patente 1: P.J. Hesketh et al, European Journal of Cancer, 2003, Vol. 39, pág. 1074-1080
Bibliografía no de patente 2: Toni M. Dando et al, Drugs, 2004, Vol.. 64, No. 7, pág 777-794
Bibliografía no de patente 3: Jacqueline B. McCrea et al, CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, 2003, Vol. 74, No. 1, Pág. 17-24
Bibliografía no de patente 4: Stefano Zamuner et al, British Journal of Clinical Pharmacology, 2010, vol. 70, No. 4, pág. 537-546
Bibliografía no de patente 5: Corinna Lanzarotti et al, Support Care Cancer, 2013, vol. 21, No. 10, pág. 2783-2791

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

Problema a ser resuelto por la invención

Un problema de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga actividad antagonista del receptor de NK_1, cuya actividad inhibidora de CYP3A4 se reduce en comparación con aprepitant y que sea útil para la prevención o tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer. Un problema de la presente invención es preferiblemente proporcionar el compuesto anterior cuya propiedad de transporte central y efecto medicinal de acción prolongada es excelente.

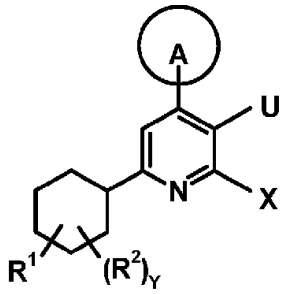
Medios para resolver el problema

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [12] y similares.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):

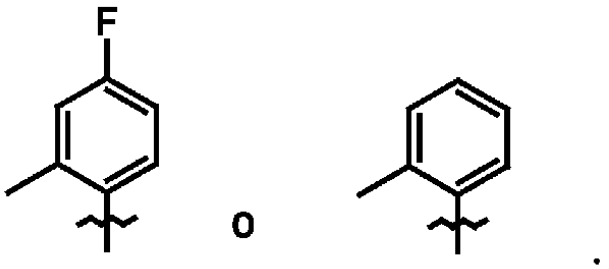
[Fórmula química 1]



(I)

en la que
el anillo A es un grupo representado por la siguiente fórmula:

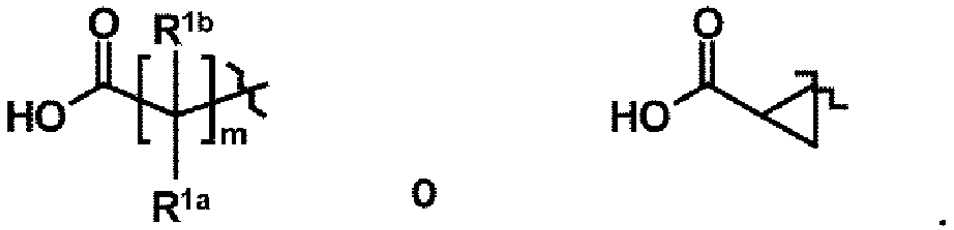
[Fórmula química 2]



;

X es un átomo de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} o hidroximetilo;
R^1 es un grupo representado por la siguiente fórmula:

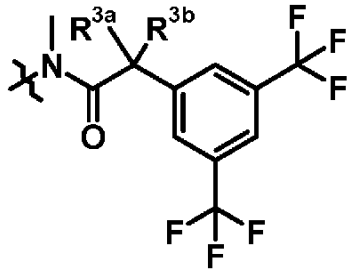
[Fórmula química 3]



;

en la que
R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o alquilo C_{1-6};
m es 0, 1 o 2;
cuando m es 2, éstos R^{1a} y R^{1b} son opcionalmente diferentes entre sí;
R^2 es alquilo C_{1-6}, un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-6};
U es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 4]

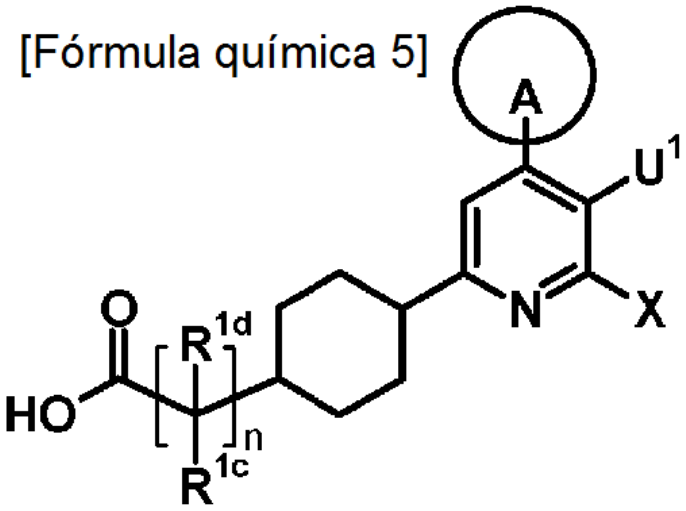


;

en la que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6};
Y es 0, 1 o 2;
cuando Y es 2, dos R^2 son opcionalmente diferentes entre sí;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El compuesto representado por la fórmula (Ia) de acuerdo con el punto [1] anterior:

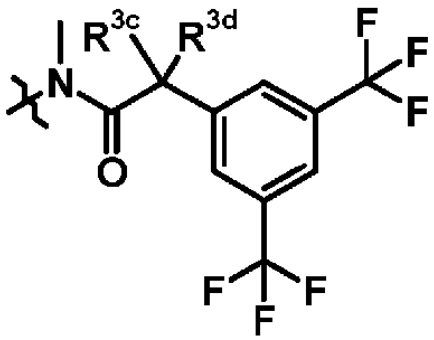
[Fórmula química 5]



(Ia)

en la que
el anillo A y X tienen el mismo significado como se describe en el punto [1] anterior;
R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;
U^1 es un grupo representado por la siguiente fórmula:

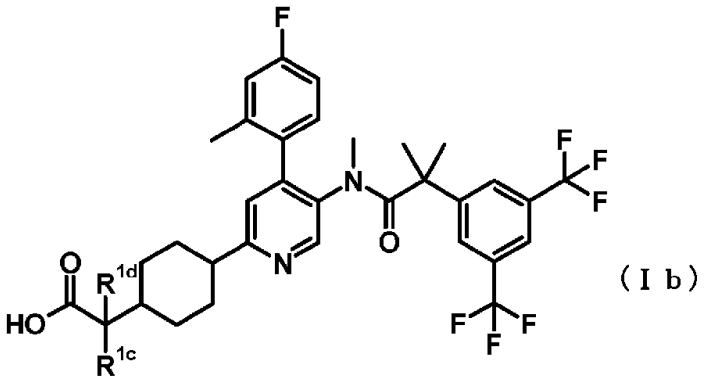
[Fórmula química 6]



en la que
R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
n es 0, 1 o 2;
cuando n es 2, estos R^{1c} y R^{1d} son opcionalmente diferentes entre sí;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[3] El compuesto representado por la fórmula (Ib) de acuerdo con el punto [2] anterior:

[Fórmula química 7]

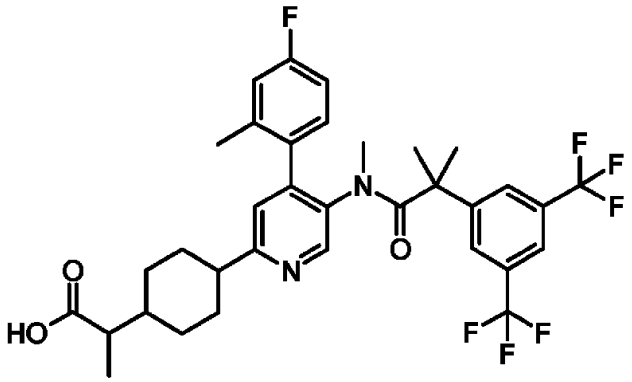


(I b)

en la que R^{1c} y R^{1d} tienen el mismo significado como se describe en el punto [2] anterior;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[4] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1] anterior:

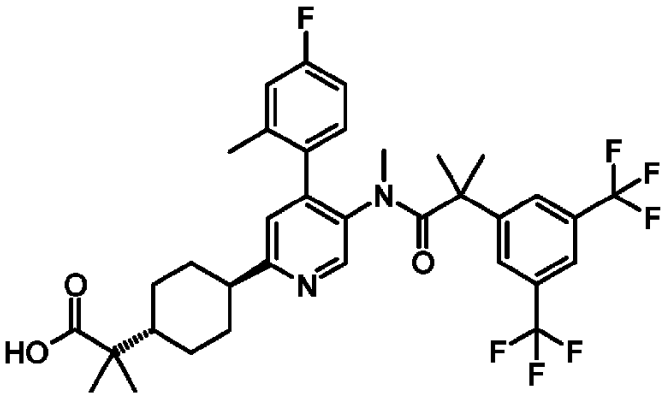
[Fórmula química 8]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1] anterior:

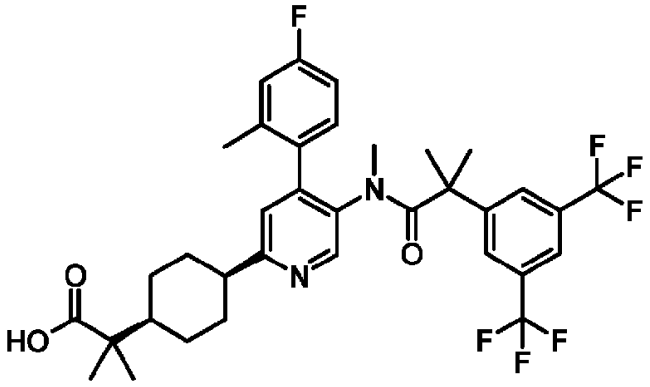
[Fórmula química 9]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[6] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1]:

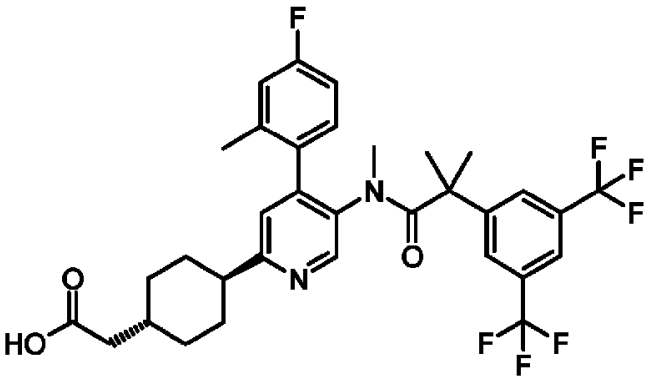
[fórmula química 10]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1] anterior:

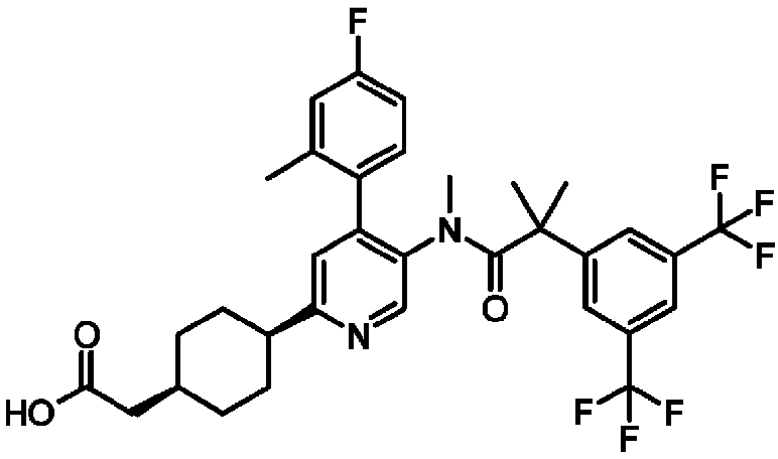
[Fórmula química 11]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[8] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1] anterior:

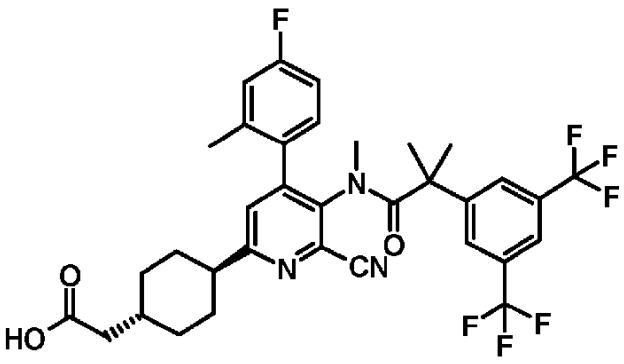
[Fórmula química 12]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[9] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1] anterior:

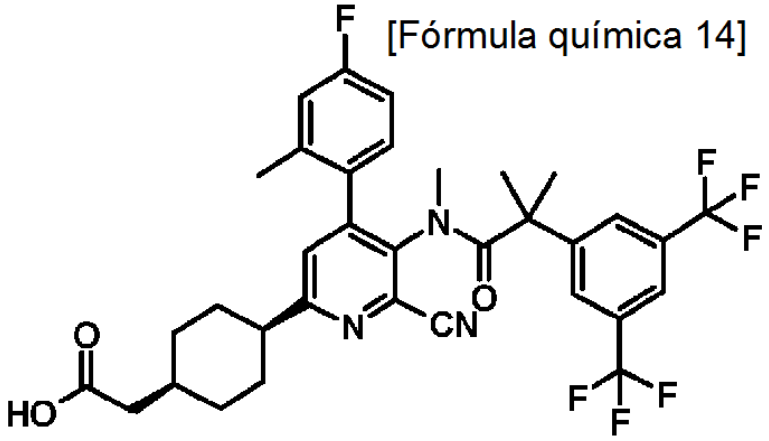
[Fórmula química 13]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[10] El compuesto representado por la siguiente fórmula de acuerdo con el punto [1] anterior:

[Fórmula química 14]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[11] Una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de los puntos [1] a [10] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[12] La composición farmacéutica de acuerdo con el punto [11] anterior, para utilizar en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

Efecto de la invención

Los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor NK_1. Y la actividad inhibidora de CYP3A4 de los compuestos de la presente invención se reduce en comparación con aprepitant. Los compuestos preferibles de la presente invención destacan en la propiedad de transporte central. Los compuestos más preferibles de la presente invención destacan en la propiedad de transporte central y de efecto medicinal de acción prolongada.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como un agente para la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 muestra el efecto sobre la respuesta emética aguda y retardada inducida por cisplatino en el ejemplo de ensayo 6. En la figura, cada gráfico de barras muestra un valor de grupo de control (Control), el grupo administrado por vía intravenosa con 0,01 mg/kg del compuesto del Ejemplo 13 (Ej. No 13, 0,01 mg/kg, iv) y el grupo administrado por vía intravenosa con 0,1 mg/kg del compuesto del Ejemplo 13 (Ej. No 13, 0,1 mg/kg, iv) en la fase aguda y un valor de grupo de control, el grupo administrado por vía intravenosa con 0,01 mg/kg del compuesto del Ejemplo 13 (Ej. No 13, 0,01 mg/kg, iv) y el grupo administrado por vía intravenosa con 0,1 mg/kg del compuesto del Ejemplo 13 (Ej. No 13, 0,1 mg/kg, iv) en la fase retardada desde la izquierda, respectivamente. Los ejes verticales muestran el número de arcadas y vómitos (Arcadas + Vómitos) (el promedio + error estándar de 3 ejemplos del grupo de control, el promedio + error estándar de 3 ejemplos del grupo administrado por vía intravenosa con 0,01 mg/kg y el promedio + error estándar de 3 ejemplos del grupo administrado por vía intravenosa con 0,1 mg/kg).

Modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, las realizaciones de la presente invención se describirán con más detalle.

En la presente invención, cada término tiene el siguiente significado a menos que se especifique lo contrario.

El término "alquilo C_{1-6}" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y por ejemplo, se pueden ilustrar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

El término "alcoxi C_{1-6}" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono

y por ejemplo, se pueden ilustrar metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

El término "hidroxil alquilo C_{1-6}" significa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo, tal como un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-1,1-dimetilmetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 3-hidroxipropilo y similares.

El término "alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}" significa el alquilo C_{1-6} anterior sustituido por el alcoxi C_{1-6} anterior.

En el caso en que los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos, todos los estereoisómeros en la configuración *R* o *S* en cada uno de los carbonos asimétricos y sus mezclas se incluyen en la presente invención. En tales casos, los compuestos racémicos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales y mezclas de diastereómeros están incluidos en el alcance de la presente invención. En el caso en que los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención tienen los isómeros cis-trans, todos los isómeros cis-trans están incluidos en la presente invención.

En la presente invención, la determinación estereoquímica también se puede determinar de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, véase también "Tokuron RMN rittai kagaku ", Kodansha, 2012, pág. 59.

Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención también se puede convertir en sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con un procedimiento general. Como tales, se pueden ilustrar sales, sales con adición de ácido y sales con una base.

Como la sal con adición de ácido, se pueden ilustrar una sal con adición de ácido con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares y una sal con adición de ácido con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

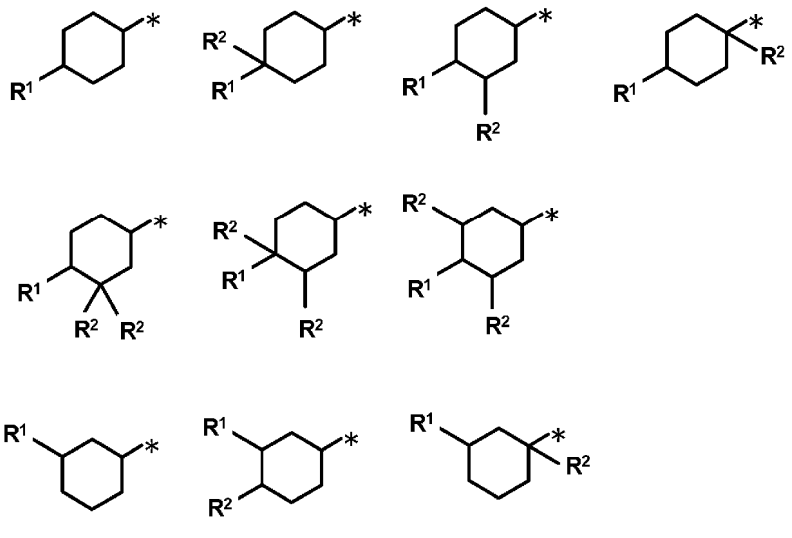
Como la sal con una base, una sal formada con una base inorgánica, tal como una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio y similares y una sal formada con una base orgánica, tal como N-metil-D-glucamina, N, N'-dibenciletilendiamina, trietilamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, arginina, lisina, colina y similares.

En la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable también incluye un solvato del mismo con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol o similares.

En los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención, el símbolo R^1 y R^2 significa un sustituyente del anillo de ciclohexano.

En una realización del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, como anillo de ciclohexano que tiene un sustituyente en el anillo, se puede ilustrar un grupo representado por la siguiente fórmula

[Fórmula química 15]

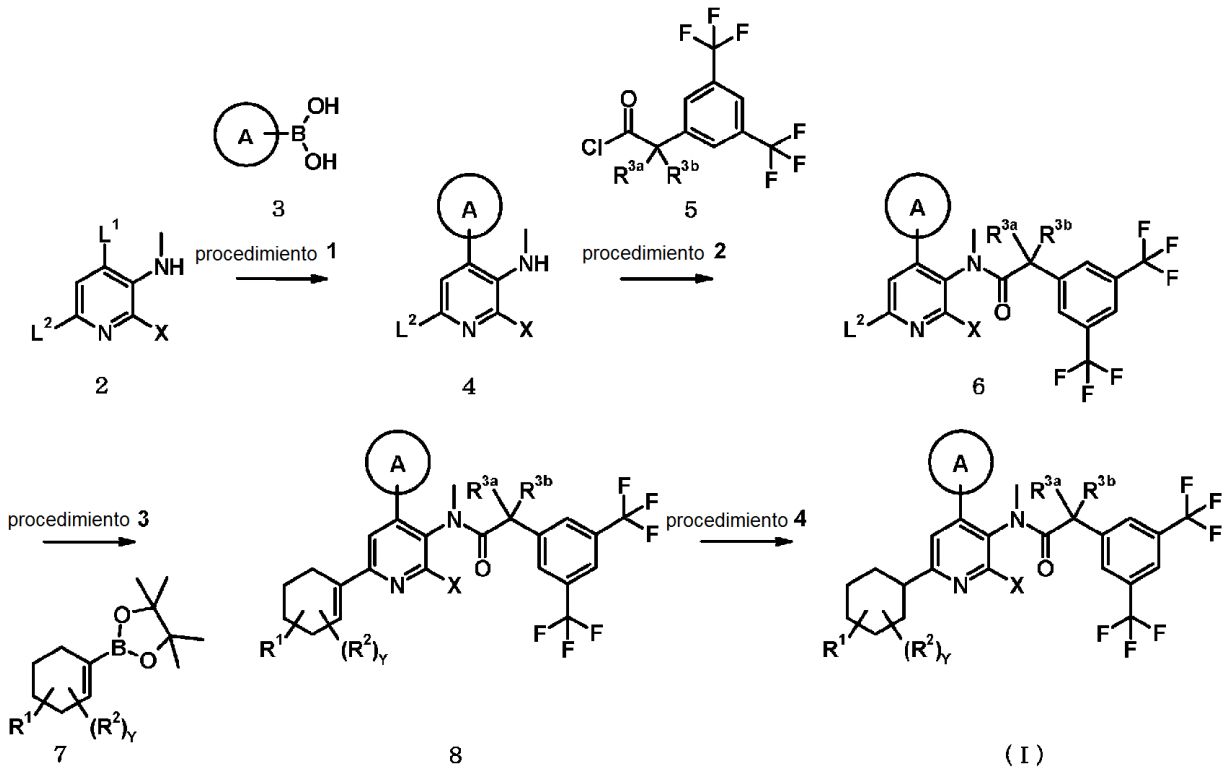


en la que los enlaces con (*) son puntos de unión al anillo de piridina y R^1 y R^2 tienen el mismo significado que el descrito en el punto [1] anterior.

Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención también se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito a continuación o un procedimiento similar al mismo, o un procedimiento descrito en la bibliografía o un procedimiento similar al mismo.

Esquema 1

[Fórmula química 16]



En la fórmula, L^1 y L^2 son cada uno independientemente un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o similar y el anillo A, X, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} e Y tienen los mismos significados definidos anteriormente.

Procedimiento 1

El compuesto (4) se puede preparar también mediante la realización de la reacción de acoplamiento del compuesto (2) con el Compuesto (3) en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio.

Procedimiento 2

El compuesto (6) se puede preparar también mediante la realización de una reacción de condensación del compuesto (4) con el compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base.

Procedimiento 3

El compuesto (8) se puede preparar también mediante la realización de la reacción de acoplamiento del compuesto (6) con el Compuesto (7) en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio.

Como disolvente inerte, por ejemplo, se pueden ilustrar N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, etanol, agua y un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno. Como catalizador de paladio, pueden ilustrarse el complejo (1:1) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-

diclorometano, tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) y similares. La temperatura de reacción es normalmente a 0°C hasta temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando basado en el material de partida, disolvente y temperatura de reacción utilizados o similares.

La reacción de acoplamiento anterior también puede llevarse a cabo mediante el uso de un reactor de microondas (Biotage). Cuando se utiliza un reactor de microondas, la reacción se lleva a cabo en el intervalo de presión: 1 a 30 bar, intervalo de potencia: 1 a 400 W, la temperatura de reacción: temperatura ambiente a 300°C y el tiempo de reacción: de un minuto a 1 día, variando basado en el material de partida usado, el disolvente y el modelo.

Además, cuando se requiere un grupo protector para el grupo funcional de R^1 o R^2, la reacción de acoplamiento anterior se puede también llevar a cabo después de la introducción de grupo protector.

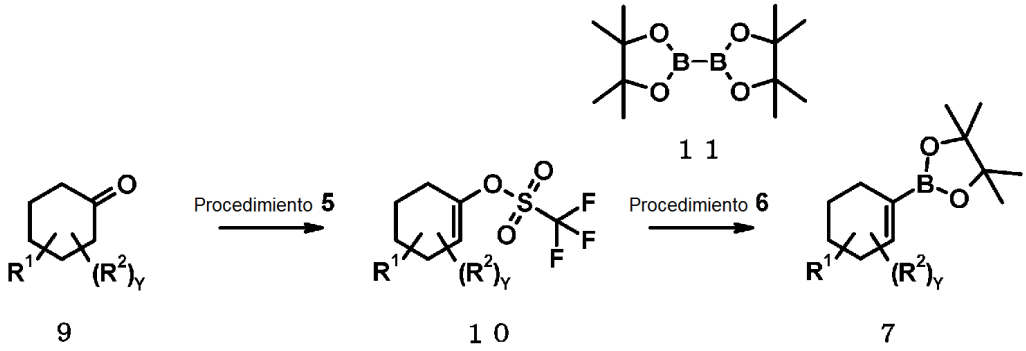
Procedimiento 4

Un compuesto representado por la fórmula (I) también se puede preparar mediante la realización de reducción, tal como el procedimiento de reducción catalítica de la olefina del Compuesto (8). El procedimiento de reducción catalítica puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo que el compuesto (8) reaccione usando un catalizador bajo una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente inerte. Como disolvente inerte, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y ácido acético. Como catalizador, por ejemplo, se pueden ilustrar polvo de paladio-carbono, polvo de rodio-carbono, polvo de platino-carbono, polvo de platino-carbono dopado con vanadio. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando basado en un material de partida, disolvente, disolvente y temperatura de reacción utilizados o similares.

Además, cuando un grupo protector se introdujo en un grupo funcional en la etapa 3 anterior, un compuesto representado por la fórmula (I) también se puede preparar mediante la realización de una reacción de desprotección después de la reacción de reducción anterior.

Esquema 2

[Fórmula química 17]



9 10 11 7

En la fórmula, R^1, R^2 e Y tienen los mismos significados definidos anteriormente.

Procedimiento 5

El compuesto (10) se puede preparar también mediante la realización de la reacción del compuesto (9) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente inerte en presencia de una base. Como disolvente inerte, por ejemplo, se pueden ilustrar N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno y un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno. La temperatura de reacción es normalmente de 0°C hasta temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando basado en el material de partida, disolvente y temperatura de reacción utilizados o similares.

Procedimiento 6

El compuesto (7) también se puede preparar mediante la realización de la reacción de acoplamiento del compuesto (10) con el Compuesto (11) en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio. Como disolvente inerte, por ejemplo, se pueden ilustrar N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno y un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, se pueden ilustrar carbonato de potasio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, piridina, N, N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno. Como catalizador de paladio, por ejemplo, pueden ilustrarse el complejo (1:1) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano, dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II). La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando basado en el material de partida, disolvente y temperatura de reacción utilizados o similares.

Los esquemas mencionados anteriormente son ejemplos para la preparación de compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención y los intermedios sintéticos de los mismos. Los esquemas anteriores pueden cambiarse o modificarse en los esquemas que una persona experta en la técnica puede entender fácilmente.

En los esquemas anteriores, cuando un grupo protector es necesario basado en la variación de grupo funcional, las operaciones de introducción y eliminación, también puede llevarse a cabo opcionalmente en combinación de acuerdo con un procedimiento general.

Los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención y los intermedios de los mismos también pueden aislarse y purificarse, si se requiere, de acuerdo con técnicas de aislamiento y purificación convencionales bien conocidas por un experto en la técnica en el campo pertinente, como extracción con disolventes, cristalización, recristalización, cromatografía, cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento o similar.

Los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor NK_1 y por lo tanto también se pueden utilizar como un agente para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por el receptor de NK_1. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles como agente antiemético, especialmente útil como agente preventivo de síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y vómitos) inducidos por quimioterapia (por ejemplo, cisplatino) contra el cáncer. Los compuestos preferibles de la presente invención no sólo son útiles para las náuseas y los vómitos agudos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer, sino también las náuseas y los vómitos retardados inducidos por la quimioterapia contra el cáncer.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor de NK_1 y por lo tanto también se pueden utilizar como un agente para la prevención de náuseas y vómitos (NVPO) postoperatorios, náuseas y los vómitos asociados con radioterapia, vómitos o mal de movimiento inducidos por morfina y el tratamiento de la esquizofrenia, fobia social, ansiedad y depresión, alcoholismo, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, tos, asma, dermatitis atópica, psoriasis, prurito, dolor, migraña, tinnitus, hiperplasia benigna de próstata, vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como tales, formas de dosificación, por ejemplo, se pueden ilustrar polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, pomadas, supositorios y cataplasmas, que se administran por vía oral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de un aditivo farmacéutico. Estas composiciones farmacéuticas se pueden formular mediante mezcla, dilución o disolución con aditivos farmacéuticos apropiados, tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de tonicidad, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y similares, de acuerdo a un procedimiento de formulación convencional dependiendo de sus formas de dosificación.

Cuando una composición farmacéutica de la presente invención se utiliza en la prevención o tratamiento, la dosis de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo se decide apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal, grado de trastornos y tratamiento de cada paciente y similares. La dosis para un adulto puede decidirse en el intervalo de, por ejemplo, de 0,1 a 1000 mg por día, de 0,1 a 500 mg por día, de 0,1 a 100 mg por día, o de 0,1 a 50 mg por día en el caso de la administración oral y la dosis diaria se puede dividir en una, dos, tres o cuatro veces al día y administrarse. Y, la dosis para un adulto puede decidirse en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 1000 mg por día, 0,1 a 500 mg por día, 0,1 a 100 mg por día, o 0,1 a 50 mg por día en el caso de la administración parenteral y la dosis diaria se puede dividir en una, dos, tres o cuatro veces por día y se administrarse.

Cuando una composición farmacéutica de la presente invención se utiliza en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia contra el cáncer, esta composición farmacéutica también se puede administrar antes

de la administración de agentes antineoplásicos. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede administrar inmediatamente antes de la administración hasta antes de una hora y media de la administración en la quimioterapia y después del segundo día, la composición farmacéutica se puede administrar también en la mañana.

En una realización, un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede utilizar en combinación con cualquier otro medicamento distinto de antagonistas de los receptores de NK_1. Como tales, otros medicamentos utilizados en combinación, por ejemplo, se pueden ilustrar corticosteroides y agente antiemético antagonista de receptor de $5\text{-}HT_3$.

Cuando un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con otro medicamento, se puede administrar como una formulación que comprende junto con sus principios activos o como formulaciones cada uno de los cuales se formula por separado a partir de cada principio activo. Cuando se formulan por separado, estas formulaciones se pueden administrar por separado o simultáneamente.

Además, la dosificación del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede reducir dependiendo de la dosis de los otros medicamentos utilizados en combinación.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de referencia 1

Éster etílio del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-eno

A una solución de éster etílico del ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (1,00 g) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (1,39 g) en diclorometano (40 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,74 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material insoluble se extrajo por filtración y, a continuación, se lavó con diclorometano (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió diclorometano (5 ml). El material insoluble se extrajo por filtración y, a continuación se lavó con diclorometano (3 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió diclorometano (3 ml). El material insoluble se extrajo por filtración y, a continuación, se lavó con diclorometano (2 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar éster etílico del ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-eno (1,57 g). Bajo una atmósfera de gas argón, una suspensión de éster etílico del ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-eno (1,57 g), bis(pinacolato)diborano (1,39 g), complejo (1:1) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,13 g) y acetato de potasio (1,53 g) en dimetilsulfóxido (26 ml) se agitó a 50°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-85/15) para dar el compuesto del título (0,84 g).

Ejemplos de Referencia 2 a 7

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 7 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 8

Éster terc-butílico de ácido (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbámico

Bajo una atmósfera de gas argón, a una solución de éster terc-butílico de ácido (6-cloropiridin-3-il)carbámico (5,0 g) y N, N, N', N'-tetrametiletano-1,2-diamina (7,7 g) en éter dietílico (120 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (solución en tetrahidrofurano 2,65 mol/l, 25 ml) a -78°C. A continuación, la mezcla se agitó a -10°C durante 2 horas, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de yodo (11,4 g) en éter dietílico (40 ml) a -78°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución de pirosulfito de sodio acuoso al 10% y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se extrajo a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40) para dar el compuesto del título (2,59 g).

Ejemplo de Referencia 9

Éster terc-butílico de ácido (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)metilcarbámico

A una solución de éster terc-butílico de ácido (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbámico (2,59 g) en N, N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 0,32 g) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió yodometano (2,60 g) bajo enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-70/30) para dar el compuesto del título (2,66 g).

Ejemplo de Referencia 10

(6-cloro-4-yodopiridin-3-il)metilamina

A una solución de éster terc-butílico de ácido (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)metilcarbámico (2,66 g) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (8,23 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,89 g).

Ejemplo de Referencia 11

[6-Cloro-4- (4-fluoro-2-metilfenil) piridin-3-il] metilamina

A una mezcla de (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)metilamina (1,89 g), ácido 4-fluoro-2-metilfenil borónico (1,30 g), 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (20 ml) se añadieron acetato de paladio (II) (0,16 g), trifenilfosfina (0,37 g) y carbonato de sodio (3,73 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50) para dar el compuesto del título (1,56 g).

Ejemplo de Referencia 12

(6-cloro-4-orto-tolilpiridin-3-il)metilamina

A una mezcla de (4-yodopiridin-3-il-6-cloro) metilamina (0,70 g), ácido 2-metilfenil borónico (0,42 g), 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (10 ml) se añadieron acetato de paladio (II) (0,058 g), trifenilfosfina (0,14 g) y carbonato de sodio (1,38 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-70/30) para dar el compuesto del título (0,54 g).

Ejemplo de Referencia 13

6-cloro-3-nitropiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,50 g) en N-metilpirrolidona (25 ml) se añadió cianuro de cobre (I) (2,32 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 180°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a la mezcla se añadieron acetato de etilo y agua. El material insoluble se extrajo por filtración. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y la capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-70/30) para dar el compuesto del título (0,90 g).

Ejemplo de Referencia 14

3-amino-6-cloropiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 6-cloro-3-nitropiridina-2-carbonitrilo (0,32 g) y ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) en etanol (3,6 ml) se añadió polvo de hierro (0,34 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó mediante la adición de solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada). El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g).

Ejemplo de Referencia 15

3-amino-4-bromo-6-cloropiridina-2-carbonitrilo

A una solución de 3-amino-6-cloropiridina-2-carbonitrilo (0,24 g) en N, N-dimetilformamida (8 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,37 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 75/25-50/50) para dar el compuesto del título (0,30 g).

Ejemplo de Referencia 16

3-amino-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridina-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3-amino-4-bromo-6-cloropiridina-2-carbonitrilo (0,15 g), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (0,08 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07 g), carbonato de sodio (0,20 g), 1,2-dimetoxietano (3,2 ml) y agua (0,8 ml) se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/50-0/100) para dar el compuesto del título (0,14 g).

Ejemplo de Referencia 17

Ácido 3-benciloxi-2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropiónico

Bajo una atmósfera de gas argón, a una solución de éster metílico del ácido 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)propiónico (0,60 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución de 1,09 mol/l de tetrahidrofurano/n-hexano, 2 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de bencil clorometil éter (0,34 g) en tetrahidrofurano (2 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-70/30) para dar éster metílico del ácido 3-benciloxi-2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropiónico (0,78 g). A una solución del compuesto obtenido (0,78 g) en etanol (3 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5,0 mol/l (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/l (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,77 g).

Ejemplo de Referencia 18

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida

A una solución de ácido 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropiónico (0,66 g) en diclorometano (10 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (0,56 g) y N, N-dimetilformamida (2 gotas) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo. Bajo una atmósfera de gas argón, a una solución de [6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]metilamina (0,50 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución en tolueno 0,5 mol/l, 5,0 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una solución del residuo anterior en tetrahidrofurano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución

acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1,0 mol/l y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40) para dar el compuesto del título (1,03 g).

Ejemplos de Referencia 19 y 20

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 19 y 20 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 18 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 21

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]isobutilamida

A una solución de ácido 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropiónico (0,31 g) en diclorometano (2,6 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (0,26 g) y N, N-dimetilformamida (2 gotas) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo. A una solución de 3-amino-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridina-2-carbonitrilo (0,14 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (solución en tetrahidrofurano 1,0 mol/l, 1,1 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una solución del residuo anterior en tetrahidrofurano (2,0 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15-40/60) para dar el compuesto del título (0,21 g).

Ejemplo de Referencia 22

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida

A una solución de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]isobutilamida (0,21 g) en N, N-dimetilformamida (2,4 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 0,018 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yodometano (0,11 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-50/50) para dar el compuesto del título (0,09 g).

Ejemplo de Referencia 23

éster etílico del ácido 4-[5-{(2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-encarboxílico

Una mezcla de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,08 g), éster etílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-encarboxílico (0,08 g), carbonato de sodio (0,05 g), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,02 g), 1,2-dimetoxietano (1,0 ml), agua (0,2 ml) y etanol (0,2 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-80/20) para dar el compuesto del título (0,03 g).

Ejemplos de Referencia 24 a 26

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 24 a 26 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 23 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 27

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida

Una mezcla de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,53 g),

8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno (0,29 g), carbonato de sodio (0,32 g), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,12 g), 1,2-dimetoxietano (7,5 ml), agua (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (0,52 g).

Ejemplos de Referencia 28 a 30

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 28 a 30 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 23 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 31

Éster etílico del ácido 2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-enil}-2-metilpropiónico

Una mezcla de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,11 g), éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil]propiónico (0,12 g), carbonato de sodio (0,06 g), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,02 g), 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), agua (0,3 ml) y etanol (0,3 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40) para dar el compuesto del título (0,12 g).

Ejemplo de Referencia 32

Éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-enil}acético

Una mezcla de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (2,00 g), éster metílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil]acético (1,26 g), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,22 g), 2,0 mol/l de solución de carbonato de sodio acuoso (5,6 ml), 1,2-dimetoxietano (22,5 ml) y etanol (5,6 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50) para dar el compuesto del título (2,14 g).

Ejemplo de Referencia 33

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(1-metil-3-oxociclohexil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida

A una suspensión de yoduro de cobre (I) (0,05 g) en éter dietílico (2 ml) se añadió metil litio (1,13 mol/l en solución de éter dietílico, 0,45 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(3-oxociclohex-1-enil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,10 g) en dietil éter (1 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15-50/50) para dar el compuesto del título (0,50 g).

Ejemplo de Referencia 34

Éster etílico del ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-2-eniliden}acético

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,012 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió fosfonoacetato de dietilo (0,08 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(3-oxociclohex-1-enil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,10 g) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche y a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15-40/60) para dar el compuesto del título (0,05 g).

Ejemplo de Referencia 35

El compuesto del Ejemplo de Referencia 35 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 34 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 36

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una suspensión de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-(1,4-dioxaespiro[4.5] dec-7-en-8-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,52 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,10 g, húmedo) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,50 g).

Ejemplo de Referencia 37

2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(4-oxociclohexil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida

A una solución de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[6-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,50 g) en acetona se añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/l (3,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (0,41 g).

Ejemplo de Referencia 38

Éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1-hidroxiciclohexil}acético

Bajo una atmósfera de gas de argón, a una solución de acetato de etilo (0,021 g) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio (solución de tetrahidrofurano/n-hexano 1,09 mol/l, 0,20 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(4-oxociclohexil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,10 g) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (0,10 g).

Ejemplo de Referencia 39

Éster etílico del ácido 2-{4-[5-{(2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexilideno}propiónico

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,017 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió éster trietílico del ácido 2-fosfonopropiónico (0,11 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(4-oxociclohexil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,14 g) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50) para dar el compuesto del título (0,13 g).

Ejemplo de Referencia 40

Éster etílico del ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una suspensión de éster etílico del ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil] metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-2-eniliden}acético (0,03 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,01 g, húmedo) en metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15-40/60) para dar el compuesto del título (0,02 g).

Ejemplo de Referencia 41

El compuesto del Ejemplo de Referencia 41 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 40 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 42

Éster etílico del ácido 2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}propiónico

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una suspensión de éster etílico del ácido 2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexilideno}propiónico (0,13 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,025 g, húmedo) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g).

Ejemplo de Referencia 43

Éster etílico del ácido 4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexanocarboxílico

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una suspensión de éster etílico del ácido 4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-enocarboxílico (0,03 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,010 g, húmedo) en etanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 70/30-50/50) para dar el compuesto del título (0,02 g).

Ejemplos de Referencia 44 a 47

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 44 a 47 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 43 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 48

Ácido {4-[5-{[3-benciloxi-2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohex-3-enil}acético

A una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[3-benciloxi-2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-enil}acético (0,11 g), tetrahidrofurano (1 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,03 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/l (0,4 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para dar el compuesto del título (0,05 g).

Ejemplos de Referencia 49 y 50

Éster etílico del ácido trans-2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil) piridin-2-il]ciclohexil}-2-metilpropiónico (Ejemplo de Referencia 49) y éster etílico del ácido cis-2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}-2-metilpropiónico (Ejemplo de Referencia 50)

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una mezcla de éster etílico del ácido 2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-enil}-2-metilpropiónico (0,11 g), paladio al 10%

sobre carbono (0,03 g, húmedo), metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40) para dar los Ejemplos de Referencia 49 (0,05 g) y Ejemplos de Referencia 50 (0,04 g). En la cromatografía anterior, el compuesto de los Ejemplos de Referencia 49 estaba en el lado de alta polaridad y el compuesto de los Ejemplos de Referencia 50 estaba en el lado de baja polaridad.

Ejemplo de Referencia 51

Éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una suspensión de éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohex-3-enil}acético (2,14 g) y paladio al 10% sobre carbono (tipo E101 NE/W (EVONIK)) (0,21 g) en metanol (96 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilsililado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60) para dar el compuesto del título (2,13 g).

Ejemplo de Referencia 52

Éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1-metil-ciclohexil}acético

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,020 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió éster metílico del ácido dimetil fosfonoacético (0,09 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-(4-oxociclohexil)piridin-3-il]-N-metilisobutilamida (0,15 g) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-30/70) para dar el éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexilideno}acético (0,15 g).

A una suspensión de yoduro de cobre (I) (0,05 g) en éter dietílico (0,40 ml) se añadió metil litio (1,13 mol/l en solución de éter dietílico, 0,50 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y el disolvente se concentró bajo presión reducida. Bajo una atmósfera de gas argón, al residuo se añadió diclorometano (0,40 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos y el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió diclorometano (0,40 ml) y se enfrió a -78°C. A la mezcla se añadió cloruro de trimetilsililo (0,03 g) y a la mezcla resultante se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexilideno}acético (0,09 g) en diclorometano (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento en hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-40/60) para dar el compuesto del título (0,08 g).

Ejemplo de Referencia 53

El compuesto del Ejemplo de Referencia 53 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 16 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 54

El compuesto del Ejemplo de Referencia 54 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 21 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 55

El compuesto del Ejemplo de Referencia 55 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 22 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplos de Referencia 56 y 57

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 56 y 57 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 23 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 58 y 59

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 58 y 59 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 43 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 60

Éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-oxipiridin-2-il]ciclohexil}acético

A una solución de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (0,37 g) en diclorometano se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (pureza 70%, 0,55 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y a la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 1,0 mol/l. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 40/60-0/100) para dar el compuesto del título (0,35 g).

Ejemplo de Referencia 61

Éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético

Una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-oxipiridin-2-il]ciclohexil}acético (0,20 g) y cloruro de fosforilo (0,60 ml) se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se basificó mediante la adición de agua y amoniaco acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-50/50) para dar el compuesto del título (0,16 g).

Ejemplo de Referencia 62

Éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpiridin-2-il]ciclohexil}acético

Una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (0,04 g), 2,4,6-trimetilciclotriboroxano (0,014 g), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,007 g), carbonato de sodio (0,016 g) y 1,2-dimetoxietano (2,9 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 80/20-20/80) para dar el compuesto del título (0,019 g).

Ejemplo de Referencia 63

Éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-hidroximetilpiridin-2-il]ciclohexil}acético

A una solución de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-oxipiridin-2-il]ciclohexil}acético (0,15 g) en diclorometano (2,0 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,04 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió metanol (2,0 ml). A la mezcla se añadió una solución de persulfato de amonio (0,01 g) en agua (0,02 ml) a 65°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución de persulfato de amonio (0,01 g) en agua (0,02 ml) a 65°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, el disolvente se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar una mezcla del compuesto del título y éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-

bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)]-6-hidroximetilpiridin-il]ciclohexil}acético (0,06 g).

Ejemplo 1

Ácido 4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] -ciclohexanocarboxílico

A una mezcla de éster etílico del ácido 4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexanocarboxílico (0,022 g), tetrahidrofurano (0.375 ml), metanol (0,375 ml) y agua (0,150 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,014 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 72 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2,0 mol/l (0,170 ml) y agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,018 g).

Ejemplo 2

Ácido 3-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil} propiónico

A una mezcla de éster etílico del ácido 3-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}propiónico (0,019 g), tetrahidrofurano (0.375 ml), metanol (0,375 ml) y agua (0,150 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,012 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/l (0,140 ml) y agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,017 g).

Ejemplo 3

Ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil} acético

A una mezcla de éster etílico del ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (0,023 g), tetrahidrofurano (0,50 ml), metanol (0,25 ml) y agua (0,25 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,007 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol = 50/50/0-0/100/0-0/90/10) para dar el compuesto del título (0,003 g).

Ejemplo 4

Ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-3-metil-ciclohexil}acético

A una mezcla de éster etílico del ácido {3-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-3-metilciclohexil}acético (0,022 g), tetrahidrofurano (0,40 ml), metanol (0,20 ml) y agua (0,20 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,006 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche . La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol = 50/50/0-0/100/0-0/90/10) para dar el compuesto del título (0,007 g).

Ejemplo 5

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-3-hidroxi-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohexil}acético

Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, una suspensión de ácido {4-[5-{[3-benciloxi-2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin -2-il]ciclohex-3-enil}acético (0,045 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,03 g, húmedo) en metanol (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,03 g, húmedo). Bajo una atmósfera de gas hidrógeno, la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,04 g).

Ejemplo 6

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1-hidroxiciclohexil}acético

A una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1-hidroxiciclohexil}acético (0,05 g), tetrahidrofurano (1,00 ml), metanol (0,50 ml) y agua (0,50 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,015 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/l (0,20 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,046 g).

Ejemplo 7

Ácido 6-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]espiro[2.5]octano-1-carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 6-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]espiro[2.5]octano-1-carboxílico (0,020 g), solución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 mol/l (0,09 ml), tetrahidrofurano (0,60 ml) y metanol (0,30 ml) se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y media. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol = 40/60/0-0/100/0-0/90/10) para dar el compuesto del título (0,005 g).

Ejemplo 8

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético

A una mezcla de éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (0,017 g), tetrahidrofurano (0,30 ml), metanol (0,15 ml) y agua (0,15 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,005 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 días. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/50-0/100) para dar el compuesto del título (0,008 g).

Ejemplo 9

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-orto-tolilpiridin-2-il]-ciclohexil}acético

A una mezcla de éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-orto-tolilpiridin-2-il]-ciclohexil}acético (0,08 g), tetrahidrofurano (1,00 ml), metanol (0,50 ml) y agua (0,50 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,021 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/l (0,28 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,071 g).

Ejemplo 10

Ácido 2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}propiónico

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}propiónico (0,11 g), solución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 mol/l (0,50 ml), tetrahidrofurano (0,50 ml) y metanol (1,50 ml) se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y media. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/l (0,60

ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,10 g).

Ejemplo 11

Ácido trans-2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohexil}-2-metilpropiónico

Una mezcla de éster etílico del ácido trans-2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}-2-metilpropiónico (0,054 g), solución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 mol/l (0,25 ml), tetrahidrofurano (0,25 ml) y metanol (0,75 ml) se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y un medio. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 mol/l (0,25 ml). La mezcla resultante se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y media. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/l (0,60 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,022 g).

Ejemplo 12

Ácido cis-2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohexil}-2-metilpropiónico

Una mezcla de éster etílico del ácido cis-2-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil }-2-metilpropiónico (0,044 g), solución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 mol/l (0,20 ml), tetrahidrofurano (0,20 ml) y metanol (0,60 ml) se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y un medio. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 mol/l (0,20 ml). La mezcla resultante se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y media. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/l (0,50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (0,014 g).

Ejemplo 13 y 14

Ácido trans-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohexil}acético (Ejemplo 13) y ácido cis-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (Ejemplo 14)

(1) Síntesis de una mezcla de isómeros trans y cis

A una solución mixta de éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (2,13 g) en tetrahidrofurano (32 ml), metanol (16 ml), agua (16 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,41 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/l (4,9 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (una mezcla de ácido trans-y cis-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4 fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético) (2,08 g).

(2) Separación de isómeros trans y cis

Una mezcla de ácido trans- y cis-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (36,6 g) se separó por cromatografía líquida en las siguientes condiciones para dar el Ejemplo 13 (17,0 g) y el Ejemplo 14 (16,2 g), respectivamente.

[Condiciones de separación de la cromatografía líquida]

(A) Sistema de aislamiento preparativo
Nombre del dispositivo: K-Prep (KYOTO CHROMATO Co., Ltd.);
(B) Condiciones de Separación
Columna: CHIRALPAK (marca registrada) IA;
Tamaño: 5 cm D.I. x 25 cml. ;
Tamaño de partícula: 5 μm;

Fase móvil: n-hexano/etanol/ácido acético = 85/15/0,1 <v/v/v>
Velocidad de flujo: 35 ml/min;
Temperatura: 30°C;
Longitud de onda de detección: 254 nm;
Procedimiento de inyección: inyección en bucle;
Volumen de inyección: 10-20 ml (20 g/l de solución)

(C) Tiempo de retención
Ejemplo 13: aproximadamente 21 min, Ejemplo 14: aproximadamente 17 min
Ejemplo 13 y 14 se analizaron en las siguientes condiciones analíticas.

[Condiciones analíticas de la cromatografía líquida]

(A) Sistema analítico
Bomba: LC-20AD (Shimadzu Corporation);
Detector: SPD-20A (Shimadzu Corporation);
Muestreador automático: SIL-20A (Shimadzu Corporation)

(B) Condiciones analíticas
Columna: CHIRALPAK (marca registrada) IA;
Tamaño: 0,46 cm D.I. x 25 cml.;
Fase móvil: n-hexano/etanol/ácido acético = 85/15/0,1 <v/v/v>
Velocidad de flujo: 1,0 ml/min;
Temperatura: 40°C;
Longitud de onda de detección: 254 nm;
Volumen de inyección: 10 µl

(C) Tiempo de retención
Ejemplo 13: 6,164 min, Ejemplo 14: 5,016 min

Ejemplo 15

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1-metil-ciclohexil}acético

A una mezcla de éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1-metilciclohexilo}acético (0,078 g), tetrahidrofurano (0,60 ml), metanol (0,30 ml) y agua (0,30 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,022 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol = 20/80/0-0/100/0-0/90/10) para dar el compuesto del título (0,069 g).

Ejemplo 16

Ácido [4-(5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-ciano-4-orto-tolilpiridin-2-il)ciclohexil]acético

A una mezcla de éster etílico del ácido [4-(5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-ciano-4-orto-tolilpiridin-2-il)ciclohexil]acético (0,018 g), tetrahidrofurano (0,40 ml), metanol (0,20 ml) y agua (0,20 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,005 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,016 g).

Ejemplo 17

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohexil}acético

A una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (0,020 g), tetrahidrofurano (0,50 ml), metanol (0,25 ml) y agua (0,25 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,005 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro

sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,018 g).

Ejemplo 18

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpiridin-2-il] ciclohexil}acético

A una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpiridin-2-il]ciclohexil}acético (0,019 g), tetrahidrofurano (0,50 ml), metanol (0,25 ml) y agua (0,25 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,005 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,018 g).

Ejemplo 19

Ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-hidroximetilpiridin-2-il] ciclohexil}acético

A una mezcla de una mezcla de éster etílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino} -4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-hidroximetilpiridin-2-il]ciclohexil}acético y éster metílico del ácido {4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-hidroximetilpiridin-2-il]ciclohexil}acético (0,025 g), tetrahidrofurano (0,50 ml), metanol (0,25 ml) y agua (0,25 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,007 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma durante la noche la temperatura. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,023 g).

Ejemplos 20 y 21

Ácido trans-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil] metilamino}-6-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il] ciclohexil}acético (Ejemplo 20) y ácido cis-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (Ejemplo 21)

Una mezcla de ácido trans- y cis-{4-[5-{[2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2-metilpropionil]metilamino}-6-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]ciclohexil}acético (Ejemplo 8) (0,18 g) se aisló por cromatografía líquida en las siguientes condiciones para dar el Ejemplo 20 (0,035 g) y el Ejemplo 21 (0,037 g), respectivamente.

[Condiciones de separación de la cromatografía líquida]

(A) Sistema de aislamiento preparativo
Nombre del dispositivo: sistema de HPLC preparativa (Gilson, Inc.)

(B) Condiciones de separación
Columna: InertSustain (marca registrada) C18;
Tamaño: 20 mm D.I. x 50 mml.;
Tamaño de partícula: 5 µm
Fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa de acetato de amonio 10 mM = 45/55 <v/v>;
Velocidad de flujo: 30 ml/min;
Temperatura: temperatura ambiente;
Longitud de onda de detección: 220 nm

(C) Tiempo de retención
Ejemplo 20: aproximadamente 10,4 min, Ejemplo 21: aproximadamente 9 min
Ejemplo 20 y 21 se analizaron en las siguientes condiciones analíticas.

[Condiciones analíticas de la cromatografía líquida]

(A) Sistema analítico
Bomba: LC-10AT (Shimadzu Corporation);
Detector: SPD-10A (Shimadzu Corporation);
Muestreador automático: SIL-10A (Shimadzu Corporation)

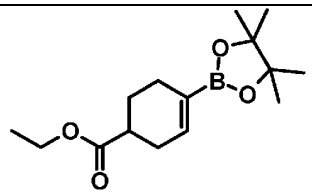
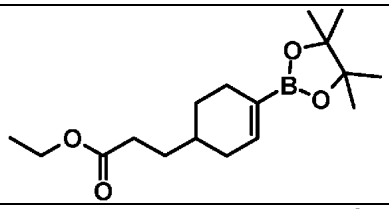
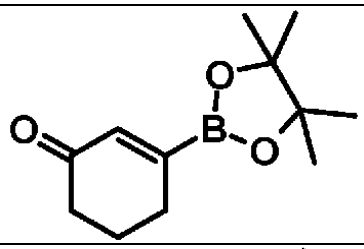
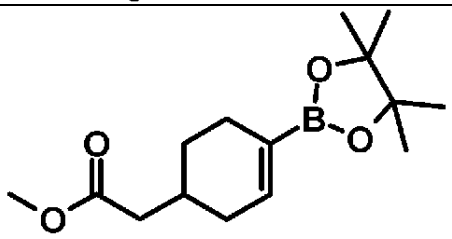
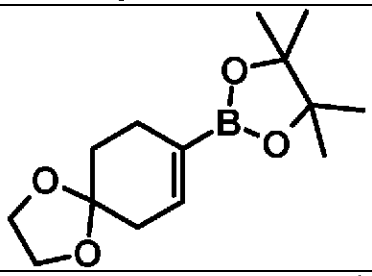
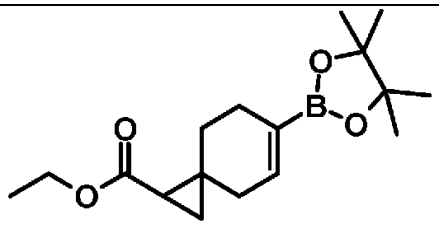
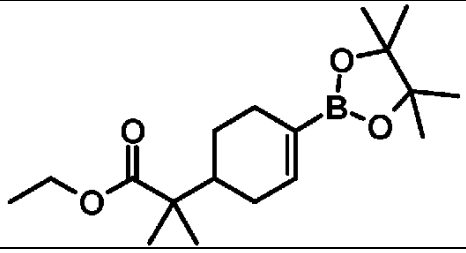
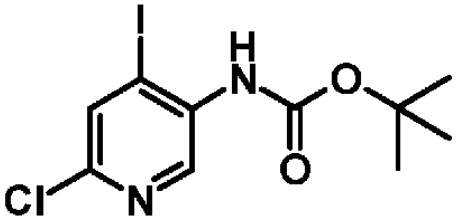
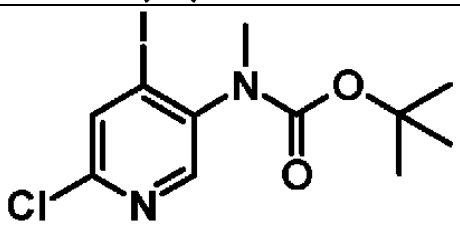
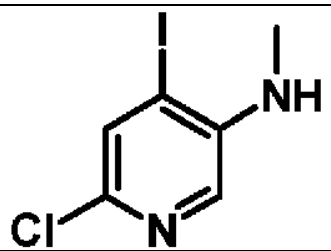
(B) Condiciones analíticas

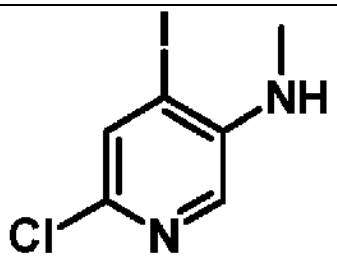
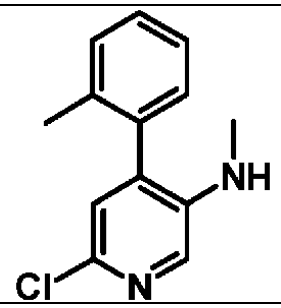
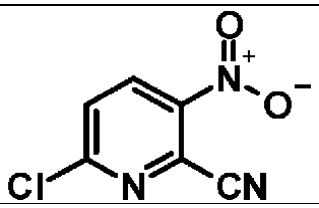
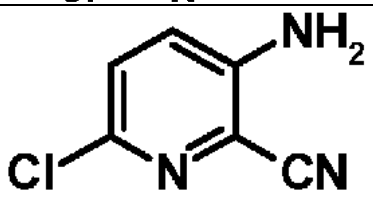
Columna: Inertsil (marca registrada) ODS-3;
Tamaño: 4,6 mm D.I. x 250 mml. ;
Fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa de acetato de amonio 10 mM = 40/60-80/20 <v/v>
Velocidad de flujo: 1,0 ml/min;
Temperatura: 40°C;
Longitud de onda de detección: 225 nm;
Volumen de inyección: 5 µl

(C) Tiempo de retención
Ejemplo 20: 16,786 min, Ejemplo 21: 17.286 min

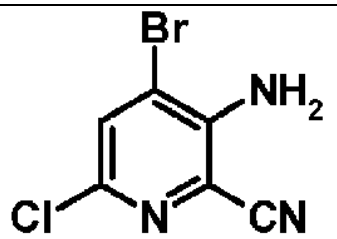
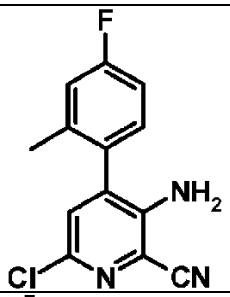
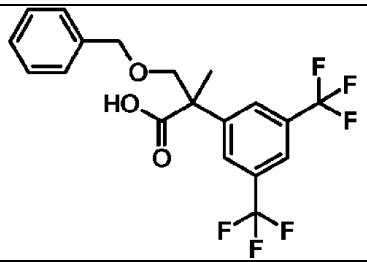
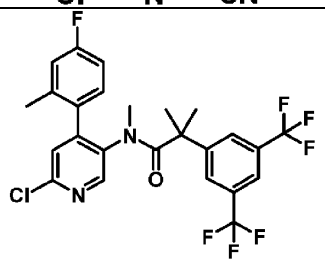
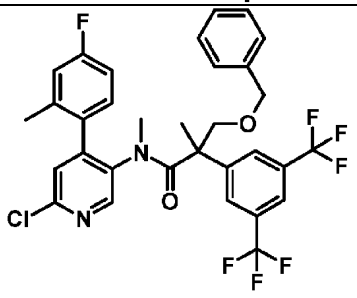
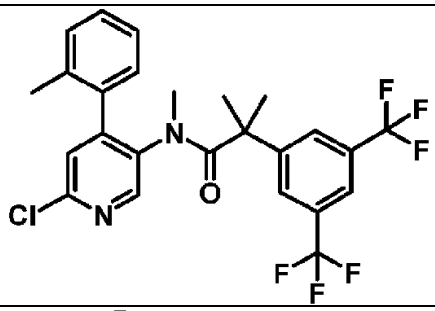
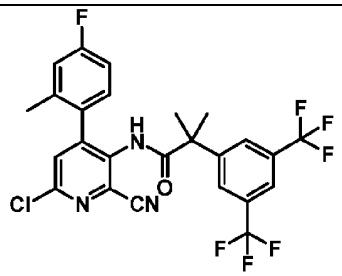
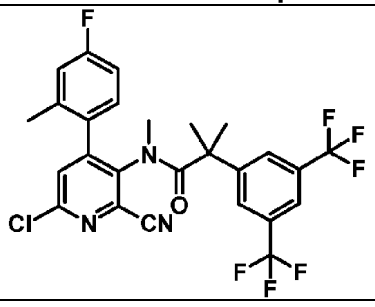
La tablas 1 a 11 muestran las estructuras químicas de los compuestos anteriores de los Ejemplos de Referencia 1 a 63 y las estructuras químicas y las propiedades físicas de los compuestos anteriores de los Ejemplos 1 a 21. Las abreviaturas en estas Tablas: "Ref No.", "Ej No." "Estr.", "Datos físicos","^{1}H-RMN", "DMSO-d6" y "$CDCl_3$" representan número de Ejemplo de referencia, número de ejemplo, estructura química, la propiedad física, el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, dimetilsulfóxido-d6 y cloroformo-d1, respectivamente. Y, "EM" y "ESI_APCI" representan la espectrometría de masas y la medición de ionización química mediante ionicación por electrospray a presión atmosférica, respectivamente.

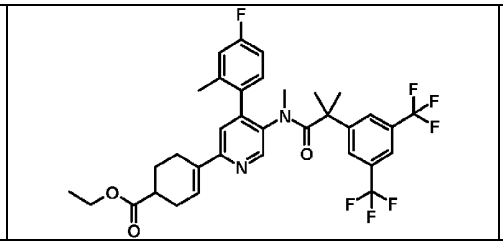
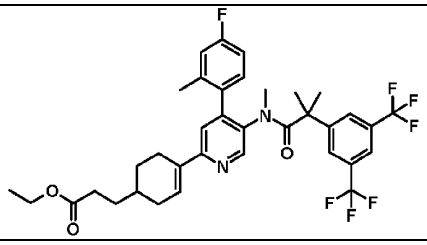
[Tabla 1]

Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

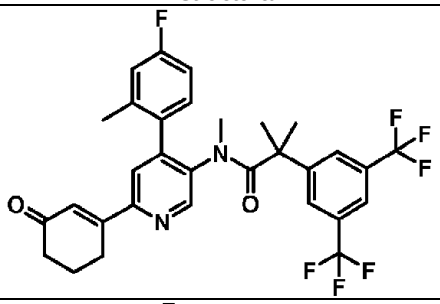
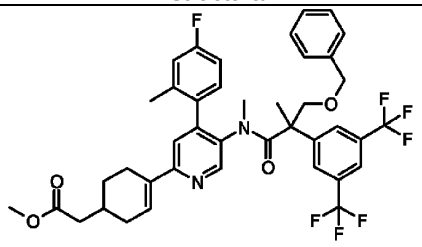
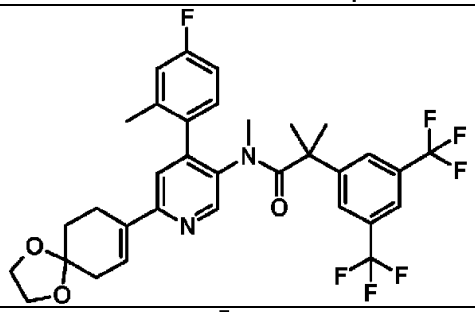
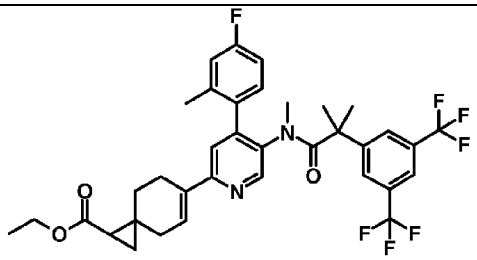
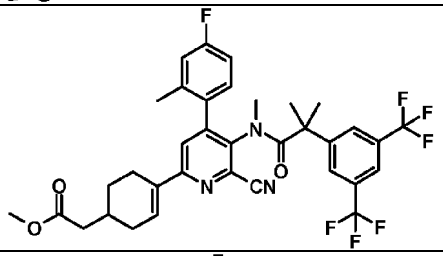
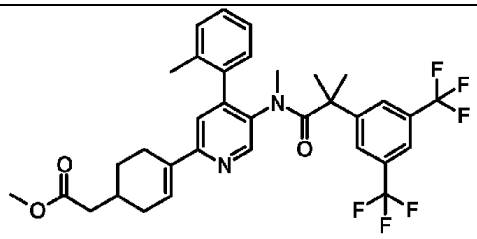
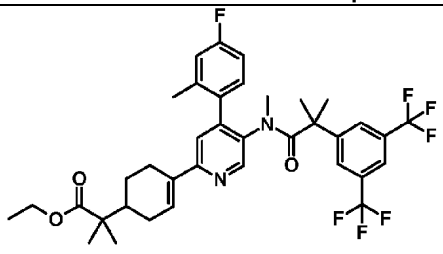
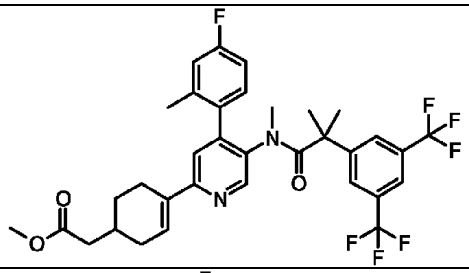
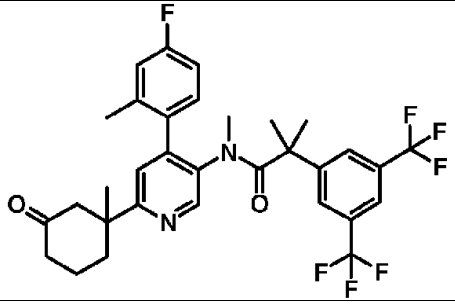
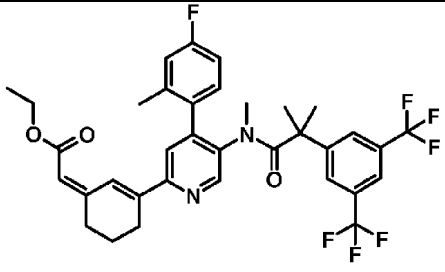
11		12	
13		14	

[Tabla 2]

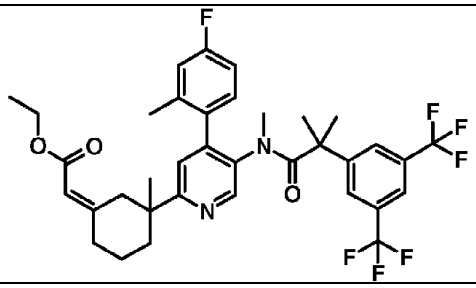
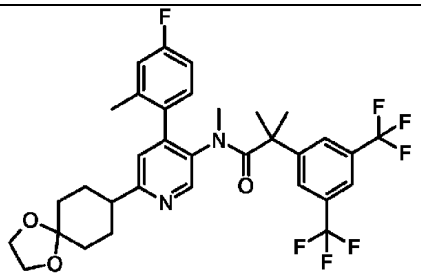
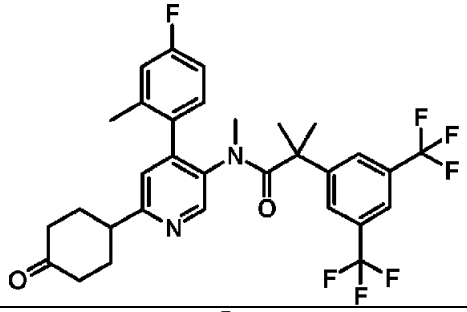
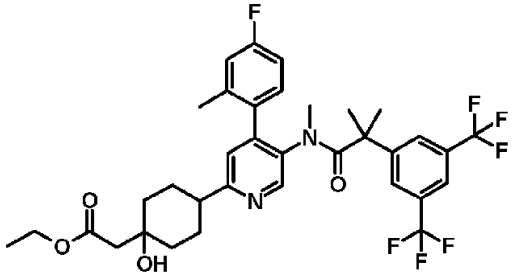
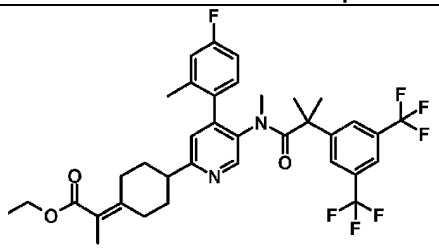
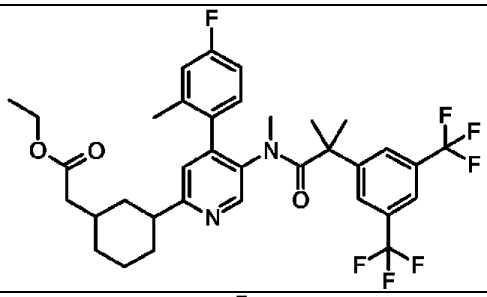
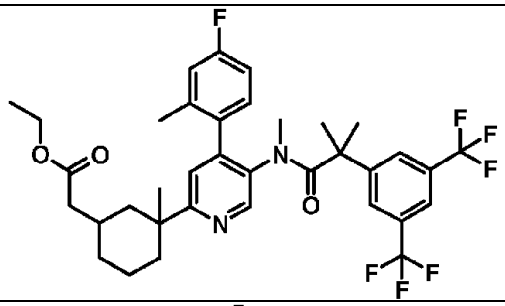
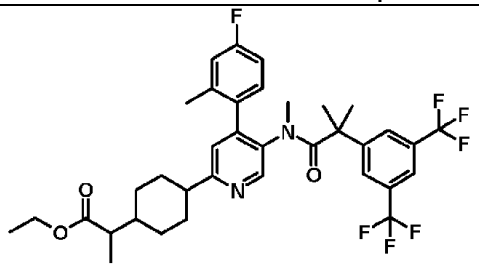
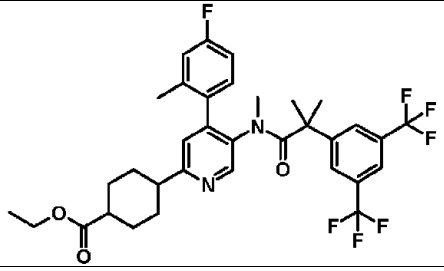
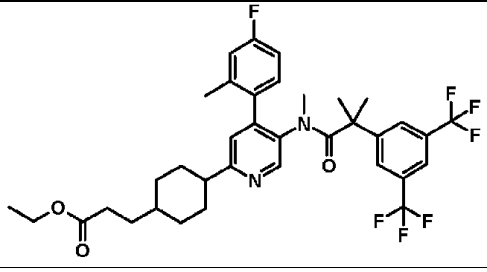
Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

23		24	

[Tabla 3]

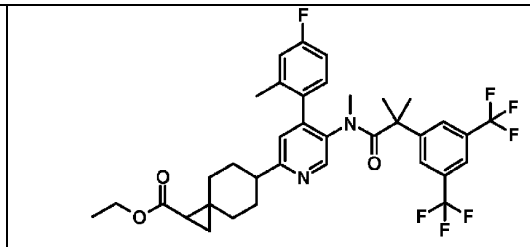
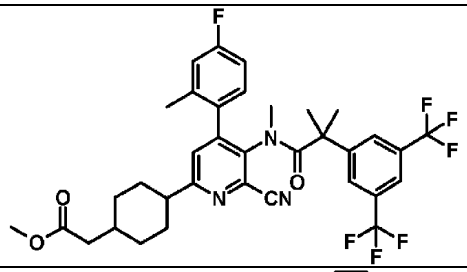
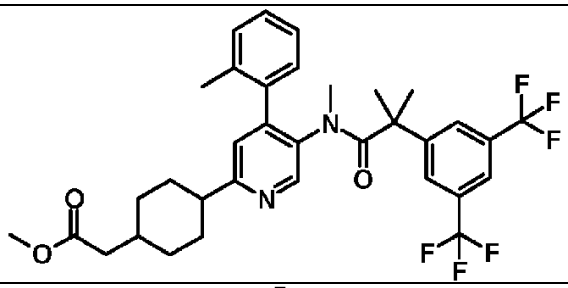
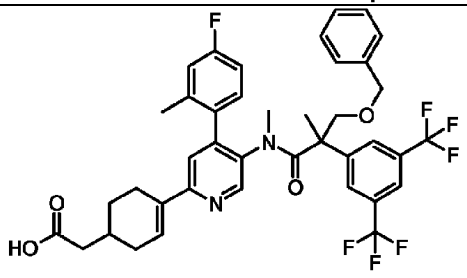
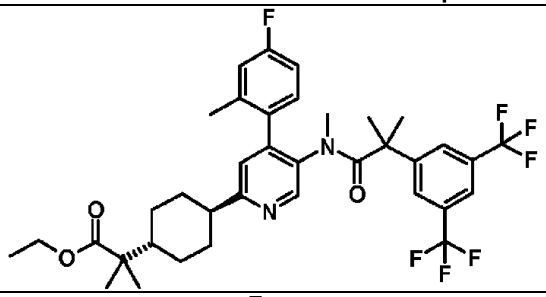
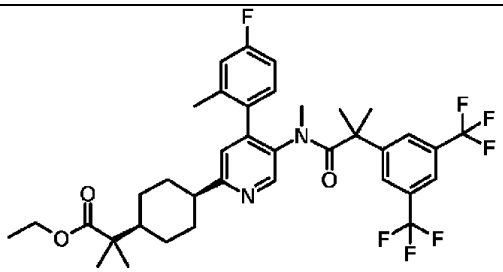
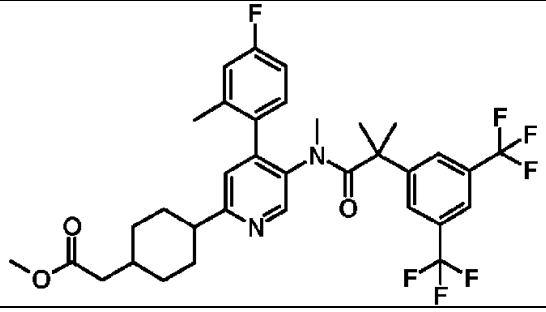
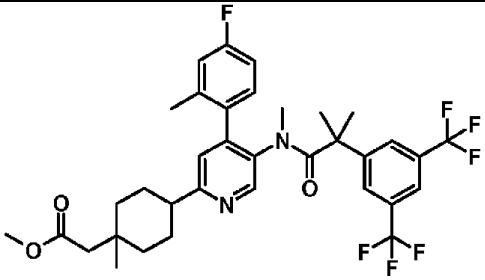
Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

[Tabla 4]

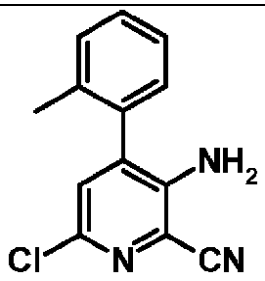
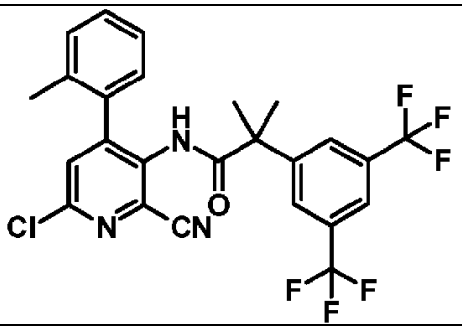
Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

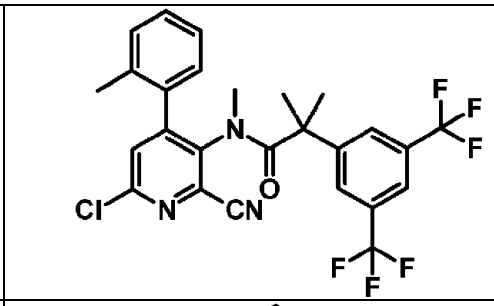
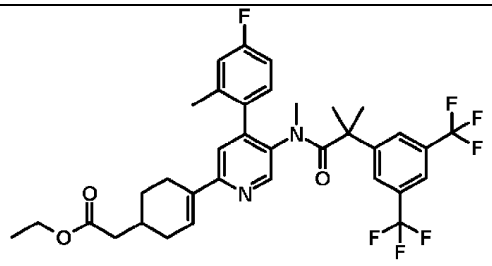
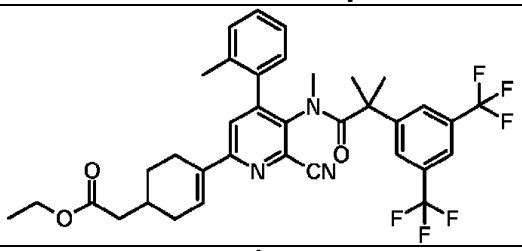
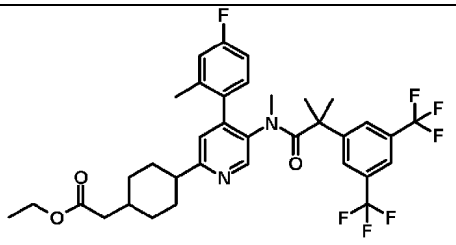
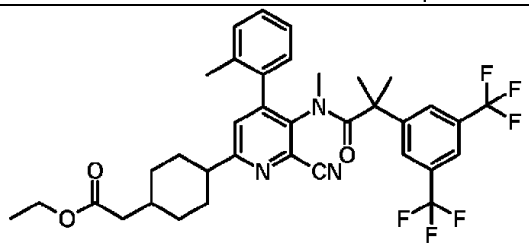
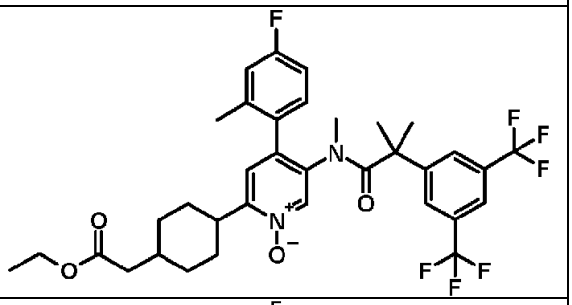
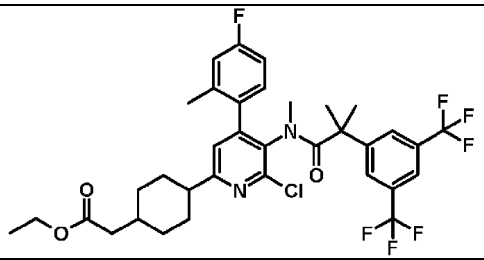
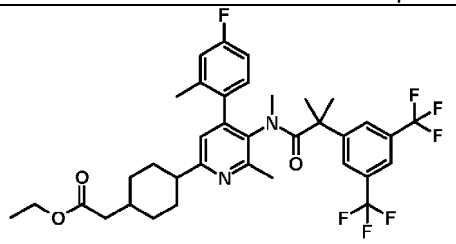
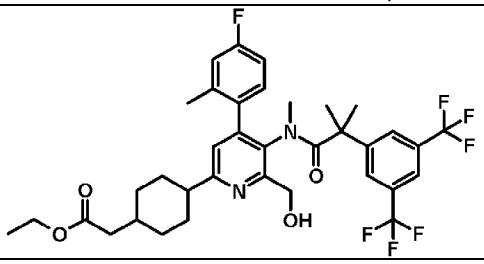
[Tabla 5]

Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura

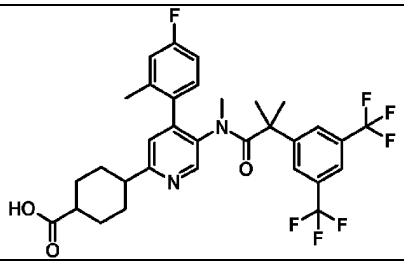
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

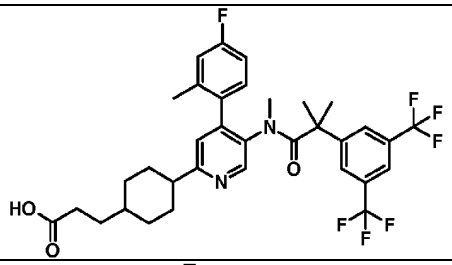
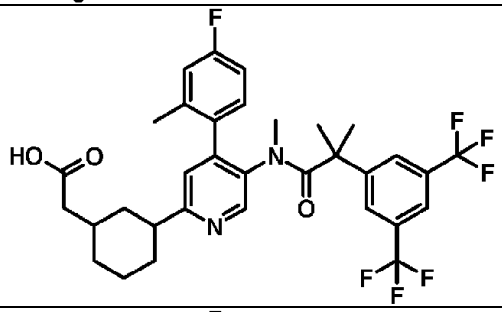
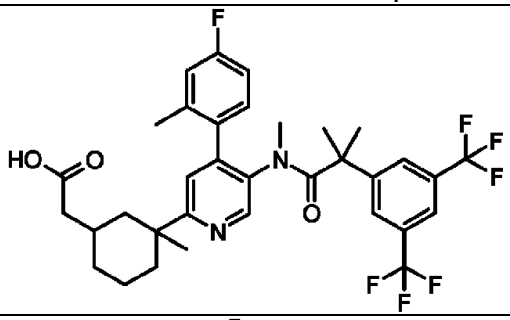
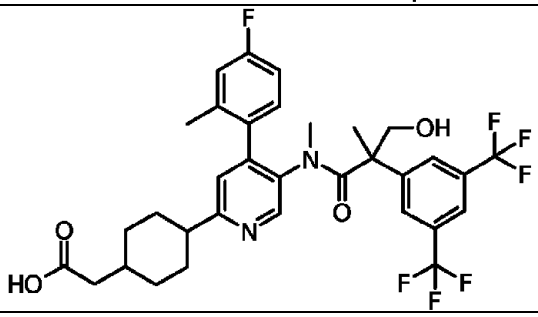
[Tabla 6]

Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura
53		54	

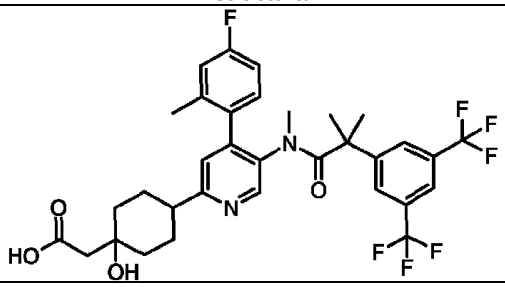
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63			

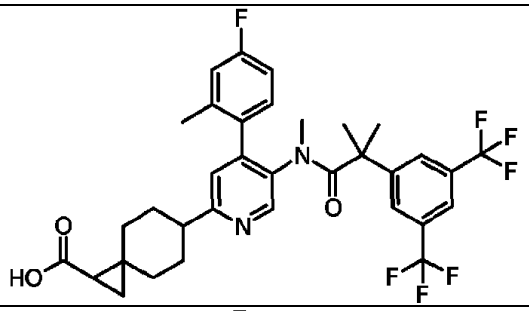
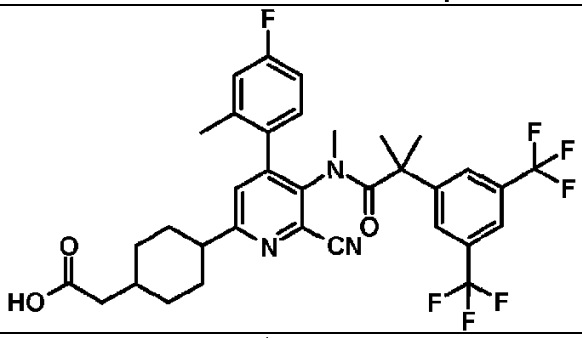
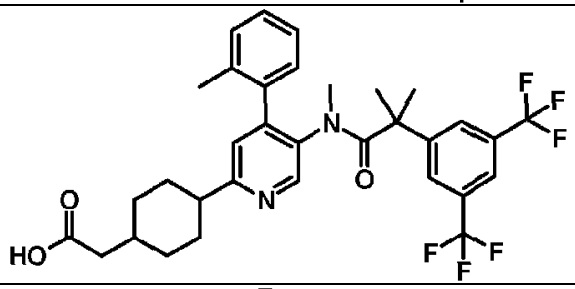
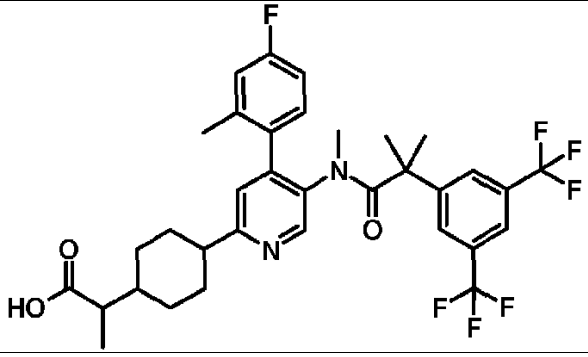
[Tabla 7]

Ejemplo No.	Estructura	Datos físicos
1		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 1,00-3,00 (22H, m), 6,80-7,30 (4H, m), 7,50-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,30 (1H, s), 12,17 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 625 (M + H)+

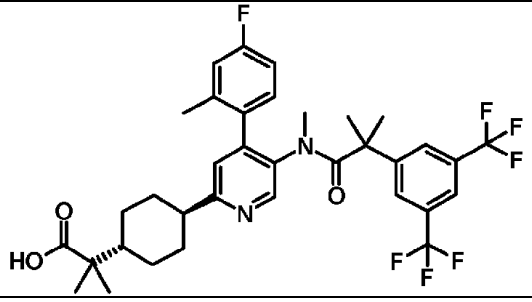
2		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 0,90-2,90 (26H, m), 6,80-7,30 (4H, m), 7,55-7,95 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,20-8,40 (1H, m), 12,03 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 653 (M + H)+
3		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 0,80-3,10 (24H, m), 6,75-7,30 (4H, m), 7,65 (2H, s ancho), 7,77 (1H, s ancho), 8,37 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 639 (M + H)+
4		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 0,80-2,80 (26H, m), 6,80-7,35 (4H, m), 7,67 (2H, s ancho), 7,78 (1H, s ancho), 8,39 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 653 (M + H)+
5		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 1,00-2,90 (21H, m), 3,20-3,90 (2H, m), 4,40-5,00 (1H, m), 6,90-7,35 (4H, m), 7,40-8,15 (3H, m), 8,20-8,45 (1H, m), 12,11 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 655 (M + H) +

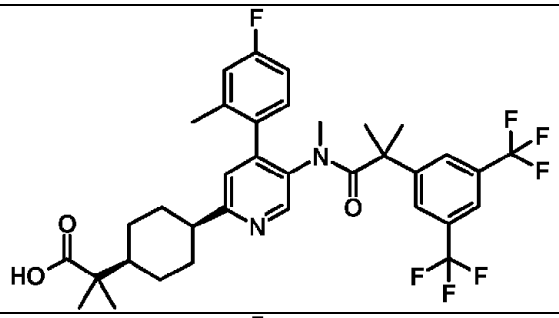
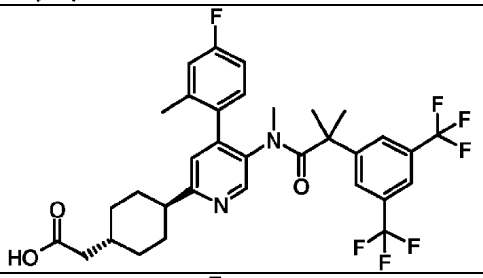
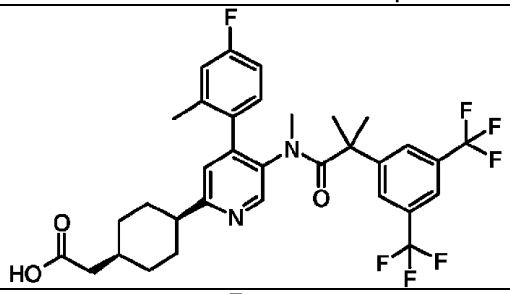
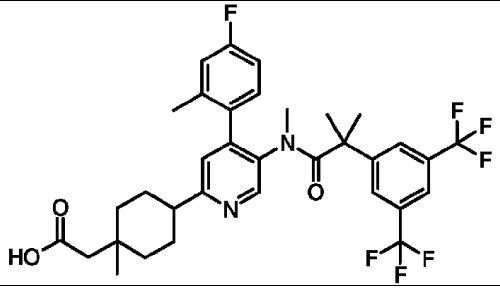
[Tabla 8]

Ejemplo No.	Estructura	Datos físicos
6		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 1,10-2,90 (24H, m), 6,90-7,35 (4H, m), 7,65-7,85 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,30 (1H, s) MS (ESI_APCI, m/z): 655 (M + H)+

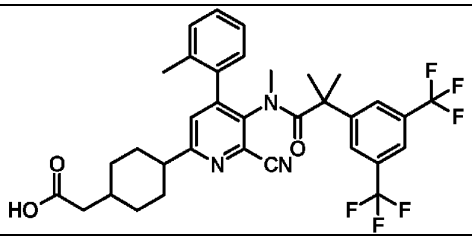
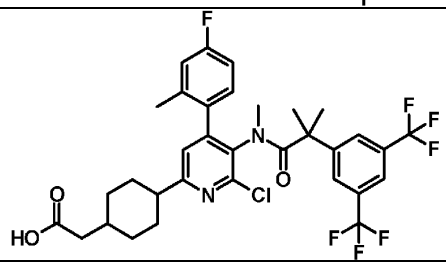
7		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 0,90-2,95 (24H, m), 6,75-7,35 (4H , m), 7,65 (2H, s ancho), 7,77 (1H, s), 8,30-8,60 (1H, m) MS (ESI_APCI, m/z): 651 (M + H)+
8		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,05-2,95 (24H, m), 6,80-7,35 (4H, m), 7,50-7,80 (3H, m) MS (ESI_APCI, m/z): 664 (M + H)+
9		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 1,00-2,90 (24H, m), 7,00-7,40 (5H, m), 7,70-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,25-8,35 (1H, m), 12,00 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 621 (M + H)+
10		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 1,00-3,00 (26H, m), 6,90- 7,30 (4H, m), 7,65-7,85 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,25-8,35 (1H, m), 12,03 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 653 (M + H)+

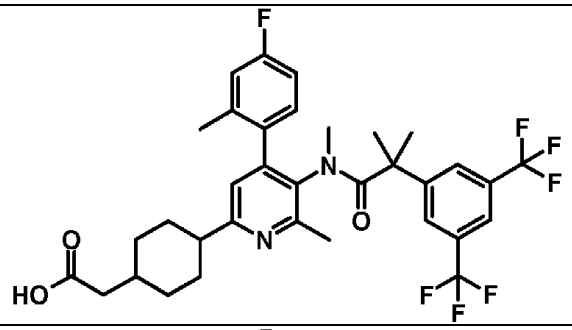
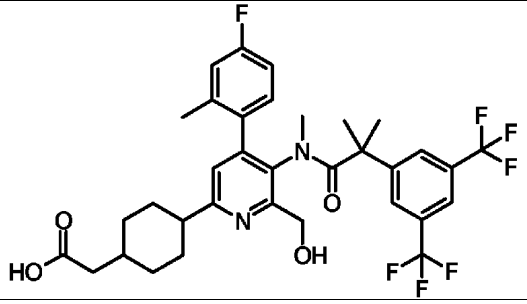
[Tabla 9]

Ejemplo No.	Estructura	Datos físicos
11		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 1,05 (s, 6H), 1,10-2,80 (22H, m), 6,90-7,30 (4H, m), 7,65-7,85 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,30 (1H, s), 12,07 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 667 (M + H)+

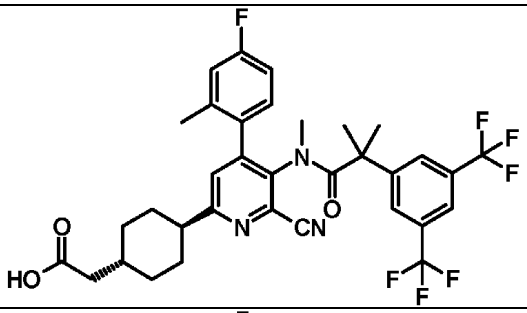
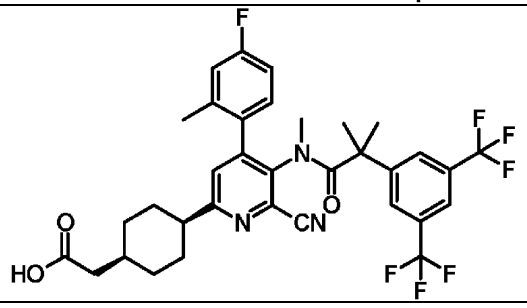
12		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 0,95 (s, 6H), 1,00-3,20 (22H, m), 6,90-7,30 (4H, m), 7,65-7,85 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,36 (1H, s), 12,01 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 667 (M + H)+
13		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 0,90-2,80 (24H, m), 6,80-7,30 (4H, m), 7,60-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,30 (1H, s), 12,01 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 639 (M + H)+
14		^{1}H-RMN δ ppm (DMSO-d6): 0,90-2,90 (24H, m), 6,80-7,40 (4H, m), 7,60-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,31 (1H, s), 11,99 (1H, s ancho) EM (ESI_APCI , m/z): 639 (M + H)+
15		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,16 (3H, s), 1,20-2,80 (23H, m), 6,80-7,35 (4H, m), 7,66 (2H, s ancho), 7,78 (1H, s), 8,46 (1H, s ancho) EM (ESI_APCI, m/z): 653 (M + H)+

[Tabla 10]

Ejemplo No.	Estructura	Datos físicos
16		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 0,90-2,95 (24H, m), 6,85-7,40 (4H, m), 7,62 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,75 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 646 (M + H)+
17		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,05-2,95 (24H, m), 6,80-7,25 (4H, m) , 7,68 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,78 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 674 (M + H)+

18		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,05-2,95 (27H, m), 6,90-7,25 (4H, m), 7,65 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,78 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 653 (M + H)+
19		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,05-2,95 (25H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,60-4,75 (1H, m), 6,90-7,25 (4H, m), 7,61 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,79 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 669 (M + H)+

[Tabla 11]

Ejemplo No.	Estructura	Datos físicos
20		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,10-2,90 (24H, m), 6,85-7,25 (4H, m), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,77 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 664 (M + H)+
21		^{1}H-RMN δ ppm ($CDCl_3$): 1,20-2,95 (24H, m), 6,85-7,25 (4H, m), 7,62 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,77 (1H, s ancho) MS (ESI_APCI, m/z): 664 (M + H)+

Ejemplo de ensayo 1

Afinidad por el receptor de NK_1 humano

(1) Preparación del vector de expresión del receptor de NK_1 humano

Se realizó PCR usando ADNc de cerebro derivado de tejido normal adulto humano (BioChain) como molde, con el cebador directo de la SEQ ID NO: 1 y el cebador inverso de SEQ ID NO: 2, utilizando una enzima de PCR, ADN polimerasa Primestar Max o ADN polimerasa Primestar GXL (marca registrada, Takara Bio). El producto amplificado se insertó en un plásmido (pCR-BluntII-TOPO (marca registrada), Life Technologies) usando el kit de clonación Zero Blunt PCR (marca registrada, Life Technologies). Mediante un procedimiento general, se transformó *Escherichia coli* (células competentes One Shot TOP10, Life Technologies) mediante el plásmido en el que se había insertado el producto amplificado. Las células de *Escherichia coli* fueron cultivadas en un medio de agar LB que contenía 50 μg/ml de kanamicina durante un día. Después del cultivo, se seleccionó una colonia y se cultivó en un medio LB que contenía 50 μg/ml de kanamicina. Después del cultivo, el plásmido se purificó utilizando el kit de minipreparación de plásmidos Quantum Prep (Bio-Rad). El plásmido se digirió doblemente durante aproximadamente dos horas usando

enzimas de restricción, *Xho*I y *Hind*III (New England Biolabs). A continuación, se realizó electroforesis utilizando gel de agarosa al 1% y se recogió el fragmento que se escindió y se purificó usando TaKaRa RICOCHIP (Takara Bio). Por separado, también se purificó un plásmido a partir de Escherichia coli que había sido transformado por un vector (pcDNA3.1 (-) (marca registrada), Life Technologies) y el plásmido se digirió doblemente durante aproximadamente dos horas usando enzimas de restricción, *Xho*I y *Hind*III (New England Biolabs). A continuación, se realizó una electroforesis utilizando gel de agarosa al 1% y se recogió el vector que se escindió y se purificó usando TaKaRa RICOCHIP (Takara Bio). El fragmento cortado de pCR-Blunt-II y el vector pcDNA3.1 (-) tratado con las enzimas de restricción se ligaron utilizando el kit de ligado de ADN <Mighty Mix> (Takara Bio). Mediante un procedimiento general, se transformó *Escherichia coli* (células competentes One Shot TOP10, Life Technologies) mediante el plásmido obtenido mediante ligado. Las células de *Escherichia coli* fueron cultivadas en un medio de agar LB que contenía 50 μg/ml de ampicilina durante un día. Después del cultivo, se seleccionó una colonia y se cultivó en un medio LB que contenía 50 μg/ml de ampicilina y, a continuación, el plásmido se purificó utilizando el kit de minipreparación de plásmidos Quantum Prep (Bio-Rad). La secuencia de nucleótidos que codifica la proteína (SEQ ID NO: 3) del plásmido obtenido era completamente idéntica a la secuencia de nucleótidos (NM_001058.3) del receptor 1 de la taquiquinina humana (TACR1, NK_1R) registrada en una base de datos conocida (NCBI). Por lo tanto, se confirmó que la secuencia del gen clonado era la secuencia de nucleótidos del receptor de NK_1 humano y que la secuencia de aminoácidos que se traduciría era el receptor de NK_1 humano. El pcDNA3.1 (-) (marca registrada) en el que la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 se insertó fue utilizado como el plásmido de expresión del receptor de NK_1 humano.

(2) Preparación de células que expresan el receptor de NK_1 humano

(2-1) Cultivo de células 293T

Utilizando un medio D-MEM líquido (medio de Eagle modificado por Dulbecco) (baja glucosa, que contiene L-glutamina, Wako Pure Chemical Industries) suplementado con una solución de antibióticos de penicilina-estreptomicina (Life Technologies, concentración de penicilina final de 100 U/ml y concentración de estreptomicina final de 100 μg/ml) y suero bovino fetal (concentración final de 10%), las células 293T (RIKEN) se cultivaron en una incubadora bajo la condición de 5% de gas CO_2 a 37°C.

(2-2) Subcultivo de las células 293T

Se lavaron células casi confluentes con PBS (solución salina tamponada con fosfato, Wako Pure Chemical Industries), se separaron usando tripsina-EDTA al 0,05% (Life Technologies) y se suspendieron en el medio líquido. La suspensión de células se diluyó con el medio líquido anterior de una manera tal que la relación de propagación fue de 1:10 y, a continuación, se cultivaron las células.

(2-3) Preparación de células que expresan el receptor de NK_1 humano

Las células confluentes se lavaron con PBS, se separaron usando tripsina-EDTA al 0,05% (Life Technologies) y se suspendieron en un medio líquido D-MEM (bajo nivel de glucosa, que contiene L-glutamina, Wako Pure Chemical Industries) suplementado con suero bovino fetal (concentración final de 10%). La suspensión de células se diluyó con el medio líquido y las células se sembraron en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina (BD Biocoat (marca registrada), Nippon Becton Dickinson) a una densidad de $5x10^4$ células/pocillo y un volumen de medio líquido de 100 μl/pocillo. Después de la siembra, las células se cultivaron en una incubadora bajo la condición de 5% de gas CO_2 a 37°C durante aproximadamente de cuatro a cinco horas y de este modo se prepararon las células a transfectar con el plásmido de expresión del receptor NK_1 humano.

(2-4) Transfección del plásmido de expresión del receptor NK_1 humano en células 293T

Para la transfección del plásmido de expresión del receptor de NK_1 humano, se utilizó Lipofectamine 2000 (marca registrada, Life Technologies). El plásmido de expresión del receptor NK_1 humano se diluyó con Medio de Suero Reducido I Opti-MEM (marca registrada) (Life Technologies) hasta una concentración que da lugar a 0,2 μg/25 μl/pocillo. Al mismo tiempo, se diluyó Lipofectamine 2000 (marca registrada, Life Technologies) con Medio de Suero Reducido I Opti-MEM (marca registrada) (Life Technologies) hasta una concentración que da lugar a 0,4 μl/25 μl/pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Después de cinco minutos para formar un complejo de plásmido de expresión del recpetor de NK_1 humano/Lipofectamine 2000, el plásmido de expresión del receptor NK_1 humano diluido y la Lipofectamine 2000 diluida se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 a 25 minutos. Después de la incubación, se añadieron 50 μl/pocillo de la solución del complejo a las células a transfectar con el plásmido de expresión del receptor NK_1 humano y las células se cultivaron en una incubadora bajo la condición de 5% de gas CO_2 a 37°C durante aproximadamente 48 horas. Se utilizaron las células que se cultivaron durante 48 horas para los ensayos como las células que expresan el receptor de NK_1 humano.

(3) Medición de la afinidad de unión al receptor de NK_1 humano

(3-1) Preparación de la fracción de membrana de células que expresan el receptor de NK_1 humano

Se prepararon células que expresan el receptor NK_1 humano en un matraz de cultivo de 175cm^2 (Nippon Becton Dickinson). La formación de un complejo del plásmido de expresión de receptor NK_1 humano y Lipofectamine 2000 se llevó a cabo mediante el cálculo de la relación de área de cultivo y el aumento de la escala del procedimiento descrito en el punto anterior 2-4 en la relación. Las células que expresan el receptor NK_1 humano se recogieron en una solución tampón para la preparación de la fracción de membrana (Tris 50 mM (Wako Pure Chemical), cloruro sódico 120 mM (Wako Pure Chemical Industries), cloruro de potasio 5 mM (Wako Pure Chemical Industries), ácido etilendiaminotetraacético 1 mM (Sigma), quimostatina 0,002 mg/ml (Peptide Institute), 0,04 mg/bacitracina (Wako Pure Chemical Industries), fosforamidón 0,005 mg/ml (Peptide Institute) y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM (Wako Pure Chemical Industries), pH 7,4) y se centrifugaron a 1880 g durante 10 minutos y el sedimento celular se suspendió en la solución tampón para la preparación de fracción de membrana. Después de la congelación y descongelación de las células una vez, las células se homogeneizaron usando un homogeneizador de tipo Dounce (enfriado en hielo, 1000 rpm, 20 veces). La suspensión celular homogeneizada se centrifugó a 20.000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se extrajo para obtener el sedimento celular. El sedimento celular se suspendió de nuevo en la solución tampón para la preparación de la fracción de membrana y se homogeneizó usando un homogeneizador de tipo Dounce (enfriado en hielo, 1000 rpm, 30 veces). La suspensión celular se centrifugó a 20.000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se eliminó para obtener el sedimento celular. La misma homogeneización y centrifugación se repitieron de nuevo y se obtuvo el sedimento celular final. El sedimento celular final se suspendió en una solución tampón para el ensayo de receptor de unión (Tris 50 mM (Wako Pure Chemical), cloruro de manganeso 3 mM (Wako Pure Chemical Industries), quimostatina 0,002 mg/ml (Peptide Institute), 0,04 mg/bacitracina (Wako Pure Chemical Industries) fosforamidón 0,005 mg/ml (Peptide Institute) y albúmina de suero bovino al 0,02% (Sigma), pH 7,4) y la concentración de proteínas se midió usando el kit de ensayo de proteínas BCA (Pierce).

(3-2) Ensayo de unión al receptor

La solución tampón para el ensayo de unión al receptor se dispensó en los pocillos de una placa de ensayo de 96 pocillos (Greiner) a 22,5 µl/pocillo. Se añadieron soluciones de DMSO de un compuesto de ensayo, que se prepararon a una concentración superior 80 veces usando 100% de sulfóxido de dimetilo (DMSO), a los pocillos a 2,5 µl/pocillo (concentración final de 1 nM a 100 nM) y las soluciones se mezclaron. Como ligando radiomarcado, se utilizó ^{125} I-sustancia P (Sustancia P, [^{125}I] Tyr ^{8} - PerkinElmer). ^{125}I-sustancia P se diluyó con la solución tampón para el ensayo de unión al receptor hasta una concentración que da lugar a 125 pmol/25 µl/pocillo y se añadió a la placa de ensayo de 96 pocillos y las soluciones se mezclaron. La fracción de membrana preparada a partir de las células que expresan el receptor de NK_1 humano se diluyó con la solución tampón para el ensayo de unión hasta una concentración que da lugar a 8 a 10 µg/pocillo, se suspendió hasta que la suspensión se volvió tan homogénea que la suspensión podía fluir a través de una aguja de inyección 27G suavemente y, a continuación, se añadió a la placa de ensayo de 96 pocillos a 150 µl/pocillo. A continuación, la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos mientras se agitaba la placa. Las soluciones de reacción se filtraron por succión a través de una placa de filtro de 96 pocillos MultiScreen (Millipore), que había sido pretratada con polietilenimina al 0,3% y la reacción se terminó mediante el lavado con una solución de lavado (Tris 50 mM y albúmina de suero bovino al 0,02%, pH 7,4) cuatro veces. La parte inferior de la microplaca se secó a 60°C y, a continuación, se dispensaron 100 µl/pocillo de MicroScint 20 (PerkinElmer) a los pocillos. La parte superior de la placa se selló con TopSeal A (PerkinElmer) y la placa se agitó durante 5 a 10 minutos. A continuación, las radiactividades se midieron con TopCount NXT (marca registrada) (PerkinElmer). La radiactividad de cada pocillo se calculó restando la radiactividad del pocillo al que se añadió aprepitant 10 µM (unión no específica). Se calculó la tasa de unión (%) de ^{125}I-sustancia P = (la radiactividad del grupo al que se añadió el compuesto de ensayo)/(la radiactividad del grupo al que se añadió el vehículo) x100. Usando el software de análisis, GraphPad Prism (GraphPad Software), la tasa de unión (%) se representó frente a la concentración del compuesto de ensayo y se aproximó de forma lineal y se calculó la concentración requerida para una inhibición del 50%, IC_{50}. Estos resultados se muestran en la Tabla 12 y 13. En la tabla, Ejemplo No. significa el número de ejemplo y IC_{50} (nM) es la concentración requerida para una inhibición del 50%.

(4) Resultados

[Tabla 12]

Ejemplo No.	IC_{50} (nM)
1	1,45
2	1,78
3	2,10
4	2,35
5	0,98
6	1,00
7	1,63
8	4,01

9	2,35
10	2,79
11	6,75
12	4,46
13	1,62
14	2,21

[Tabla 13]

Ejemplo No.	IC_{50} (nM)
16	2,78
17	5,51
18	6,45
19	4,96
20	3,27
21	2,36

Tal como se muestra en la Tabla 12 y la Tabla 13, se demostró que los compuestos de la presente invención exhiben una alta afinidad de unión por el receptor de NK_1 humano.

Ejemplo de ensayo 2

Efecto inhibidor sobre el receptor de NK_1 humano

(1) Preparación de células que expresan el receptor NK_1 humano

Se prepararon células que expresan el receptor NK_1 humano mediante los mismos procedimientos que los descritos en 2-3 del Ejemplo de Ensayo 1.

(2) Estudio sobre el efecto inhibidor en el aumento de la concentración de calcio intracelular

Se lavaron las células que expresan el receptor de NK_1 humano con 300 μl/pocillo de una solución de lavado (HEPES/solución salina equilibrada de Hank (HBSS) 20 mM pH 7,3). Se añadió un indicador de calcio fluorescente (Kit de Ensayo de Calcio directo Fluo-4, Life Technologies, que contiene probenecid 0,42 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%, preparado de acuerdo con el protocolo del producto) a los pocillos a 150 μl/pocillo y la placa se incubó a 37°C durante 30 minutos en una incubadora. A continuación, se añadieron soluciones en DMSO de un compuesto de ensayo, que se prepararon a una concentración superior 80 veces usando 100% de sulfóxido de dimetilo (DMSO), a los pocillos a 2,5 μl/pocillo (concentraciones finales de 0,1, 1 y 10 μM) y las soluciones se mezclaron. A continuación, la placa se incubó adicionalmente a 37°C durante 30 minutos en una incubadora. Después de 30 minutos, se midieron inmediatamente las concentraciones de calcio intracelular.

Las concentraciones de calcio intracelular se midieron cada una como una señal fluorescente usando FDSS (marca registrada) 7000 (Hamamatsu Photonics). Se añadió automáticamente una solución de sustancia P (Peptide Institute, Inc.), que se preparó a 0,4 μM o 4 μM usando un tampón de ensayo (HEPES/solución salina equilibrada de Hank (HBSS) 20 mM pH 7,3, que contiene albúmina de suero bovino al 0,1%), a cada pocillo a 50 μl/pocillo (concentración final de 0,1 o 1 μM) 10 segundos después de comenzar la lectura y la señal fluorescente se midió hasta 120 segundos.

La concentración de calcio intracelular (%) de las células a las que se añadió un compuesto de ensayo se calculó mediante la siguiente ecuación, donde la señal fluorescente del grupo al que se añadió el vehículo (DMSO) fue considerada como 100% y la señal fluorescente antes de la adición de la sustancia P fue considerada como 0%.

Concentración de calcio intracelular (%) = (señal fluorescente del grupo de adición del compuesto de ensayo)/(señal fluorescente del grupo de adición de vehículo) × 100

La concentración de calcio intracelular (%) calculada fue considerada como la actividad agonista restante de la sustancia P (respuesta restante de la sustancia P: SPRR). Estos resultados se muestran en la Tabla 14 y 15. En la tabla, Ejemplo. No. significa el número de ejemplo. SPRR (%) es el valor obtenido cuando la concentración de la sustancia P fue de 1 μM y la concentración del compuesto fue de 0,1 μM.

(3) Resultados

[Tabla 14]

Ejemplo No.	SPRR (%)
1	20
2	7,5
3	36
4	57
5	26
6	21
7	9,4
8	31
9	42
10	8,6
11	5,4
12	53
13	5,1
14	22
15	3,7

[Tabla 15]

Ejemplo No.	SPRR (%)
16	37
19	26
20	2,8
21	36

Tal como se muestra en la Tabla 14 y Tabla 15, se demostró que los compuestos de la presente invención exhiben una potente actividad antagonista del receptor NK_1 humano.

Ejemplo de ensayo 3

Efecto inhibidor sobre CYP3A4

Se preparó una solución en dimetil sulfóxido (DMSO) de un compuesto de ensayo con una concentración 1000 veces mayor que la concentración de evaluación y se preparó una solución de reacción diluyendo la solución. La reacción enzimática se realizó incubando en una solución tampón de fosfato de potasio (pH 7,4) que contenía de 1 nM a 20 μM del compuesto de ensayo, cloruro de magnesio 3,2 mM, CYP3A4 humano 0,2 pmol (BD Biosciences), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida 0,5 mM (NADPH) y luciferina-IPA 3 μM (Promega) a 37°C durante 10 minutos. El volumen de la solución de reacción fue de 50 μl/pocillo. El grupo de preincubación de 30 minutos se incubó a 37°C durante 30 minutos antes de añadir el sustrato, la solución de luciferina-IPA (12,5 μl/pocillo). Al final de la reacción enzimática, se añadieron 50 μl/pocillo de un reactivo de detección de luciferina (Promega) a los pocillos y la placa se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se midieron las intensidades de emisión con Infinite M1000 (TECAN). Se calculó la actividad de las enzimas (%) con respecto al valor del grupo al que no se añadió el compuesto de ensayo. Se dibujó una curva de dosis-respuesta usando software de análisis, GraphPad Prism (GraphPad Software) y se calculó la concentración de cada compuesto que exhibió una inhibición del 50%, IC_{50}. Como ejemplo comparativo, aprepitant, que es un antagonista del receptor NK_1, se ensayó de la misma manera.

Los valores IC_{50} de los grupos de preincubación de 30 minutos utilizando los compuestos de ensayo se midieron mediante el procedimiento de medición anterior y los resultados se muestran en las Tablas 16 y 17. En la tabla, Ejemplo. No. significa el número de ejemplo y IC_{50} (M) es la concentración requerida para una inhibición del 50%.

[Tabla 16]

Ejemplo No.	IC_{50} (μM)
1	13
2	6,8
3	9,4
4	7,1
5	13
6	6,1
7	11
8	6,1

9	6,9
10	11
11	2,7
12	2,2
13	8,2
14	7,5
Aprepitant	0,02

[Tabla 17]

Ejemplo No.	IC_{50} (μM)
16	3,1
17	3,3
18	4,9
20	5,5
21	4,2

Tal como se muestra en las Tablas 16 y 17, se demostró que las actividades inhibidoras de CYP3A4 de los compuestos de la presente invención se reducen en comparación con la de aprepitant. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan un menor número de interacciones fármaco-fármaco basado en el efecto inhibidor sobre CYP3A4 que aprepitant.

Ejemplo de ensayo 4

Efecto sobre el golpeteo con el pie

(1) Efecto sobre el golpeteo con el pie

La solución de compuesto de ensayo se preparó disolviendo el compuesto de ensayo en un vehículo (una mezcla de 50% de N,N-dimetilacetamida (Wako Pure Chemical Industries), 30% de propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries), 4% de 2-hidroxipropil-β ciclodextrina (Wako Pure Chemical Industries) y 16% de agua destilada).

Se anestesió un jerbo macho (Japan SLC) con isoflurano y se administró 0,1 mg/kg de un compuesto de ensayo de la vena yugular. Después de cuatro horas, se administró GR73632 (5 pmol/5 μl de solución salina), que es un agonista de receptor de NK_1, en el ventrículo cerebral en la parte 1 mm lateral y 4,5 mm por debajo del bregma en la cabeza, bajo anestesia con isoflurano. Después de la administración, el jerbo se trasladó a una jaula de observación y se midió el período de golpeteo con el pie durante 30 minutos después de medir la recuperación del reflejo de enderezamiento. La tasa de inhibición de golpeteo con el pie (%) de cada compuesto de ensayo se calculó mediante la siguiente ecuación.

Tasa de inhibición del golpeteo con el pie (%) = {1- (período de golpeteo con el pie cuando se administró el compuesto de ensayo)/(período de golpeteo con el pie cuando se administró el disolvente)} × 100

(2) Medición de las concentraciones de fármacos

Después de acabar el golpeteo con el pie, se realizó inmediatamente una laparotomía bajo anestesia con éter y se tomó una muestra de sangre de la vena cava abdominal. Al mismo tiempo, se extrajo el cerebro. A través de un análisis cuantitativo mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL/EM), se midieron las concentraciones del compuesto de ensayo en el plasma y el cerebro.

(3) Resultados

Los efectos sobre el golpeteo con el pie se midieron mediante el procedimiento de ensayo anterior y los resultados se muestran en las Tablas 18 y 19. En la tabla, Ejemplo. No. significa el número de ejemplo. La inhibición (%) es la tasa de inhibición del golpeteo con el pie y Concentración (nM) es la concentración de fármaco en el cerebro.

[Tabla 18]

Ejemplo No.	Inhibición (%)	Concentración (nM)
1	98	24
2	100	19
3	100	48
4	77	35
7	90	24
8	100	59

9	75	47
10	97	42
11	95	72
13	100	51
14	99	40
15	100	39

[Tabla 19]

Ejemplo No.	Inhibición (%)	Concentración (nM)
16	93	64
17	96	57
18	100	47
19	95	24
20	100	92
21	100	92

Tal como se muestra en las Tablas 18 y 19, los compuestos de la presente invención fueron penetrados en el sistema nervioso central y muestran una excelente actividad antagonista del receptor de NK_1 también in vivo.

Ejemplo de ensayo 5

Ensayo farmacocinética en hurón

(1) Procedimientos

La solución de compuesto de ensayo para la administración intravenosa se preparó disolviendo el compuesto de ensayo en un vehículo (una mezcla de 50% de N, N-dimetilacetamida (Wako Pure Chemical Industries), 30% de propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries), 4% de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (Wako Pure Chemical Industries) y 16% de agua destilada). Como solución de la administración oral, se utilizó la suspensión (metilcelulosa al 0,5%).

Bajo anestesia con isoflurano, se administró por vía intravenosa 0,1 mg/kg del compuesto de ensayo a un hurón macho (Marshall BioResources Japan) en la vena femoral. En el caso de administración oral, se administró por vía oral 1 mg/kg del compuesto de ensayo a un animal despierto. Después de la administración del compuesto de ensayo, se tomaron muestras de sangre secuencialmente de la vena cefálica braquial hasta 7 días después de la administración. A través de un análisis cuantitativo mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL/EM), se midieron las concentraciones del compuesto de ensayo en el plasma.

(2) Resultados

La prueba farmacocinética en un hurón se analizó mediante el procedimiento de ensayo anterior y los resultados se muestran en la Tabla 20 y la Tabla 21. En las tablas, Ejemplo. No. significa el número de ejemplo. $t_{1/2}$, CLtot y Vss son la vida media, la depuración corporal total y el volumen en estado estacionario de distribución, en base a las concentraciones de plasma en el caso de administración intravenosa, respectivamente. C_{max}, AUC y BA son la concentración máxima del compuesto de ensayo, el área bajo la curva de concentración de compuesto de ensayo-tiempo dentro de 7 días después de la administración y la biodisponibilidad, en el caso de la administración oral, respectivamente.

[Tabla 20]

Ejemplo No.	$t_{1/2}$ (min)	CLtot (ml/min/kg)	Vss (ml/kg)
13	2,489	0,13	401

[Tabla 21]

Ejemplo No.	Cmax (ng/ml)	AUC (ng·min/ml)	BA (%)
13	1,258	5.294.066	66

Tal como se muestra en la Tabla 20 y la Tabla 21, el compuesto de la presente invención mostró una excelente capacidad de absorción oral con depuración lenta.

Ejemplo de ensayo 6

Efecto sobre la respuesta emética aguda y retardada inducida por cisplatino

(1) Procedimientos

La solución de compuesto de ensayo se preparó disolviendo el compuesto de ensayo en un vehículo (una mezcla de 50% de N, N-dimetilacetamida (Wako Pure Chemical Industries), 30% de propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries), 4% de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (Wako Pure Chemical Industries) y 16% de agua destilada). El vehículo solamente se administró al grupo de control.

Bajo anestesia con isoflurano, se administraron 0,01 mg/kg o 0,1 mg/kg del compuesto de ensayo por vía intravenosa a un hurón macho (Marshall Biorecursos Japón) en la vena yugular. El cisplatino en solución salina, que se calentó a 40-50°C, se administró por vía intraperitoneal a 5 mg/kg una hora después de la administración del fármaco. Se observó el hurón durante 72 horas inmediatamente después de la administración de cisplatino y se contó el número de arcadas (contracción abdominal periódica sin vómitos del contenido gástrico) y vómitos.

(2) Resultados

Los resultados se muestran en la Figura 1. En el grupo control, se observó un aumento en el número de arcadas y vómitos en la fase aguda (hasta 24 horas después de la administración de cisplatino) y en la fase retardada (24 horas a 72 horas después de la administración de cisplatino). En el grupo al que se administró el compuesto del Ejemplo 13 por vía intravenosa, se observó la inhibición del número de arcadas y vómitos en la fase aguda y en la fase retardada.

Se demostró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto medicinal de acción prolongada y un efecto inhibidor sobre las respuestas eméticas agudos y retardadas inducidas por cisplatino.

Ejemplo de ensayo 7

Evaluación de la corriente de hERG

(1) Procedimientos

Se preparó una solución en dimetilsulfóxido (DMSO) del compuesto de ensayo con una concentración 1000 veces mayor que la concentración de evaluación (10 μM) y se preparó una solución con una concentración de aplicación final diluyendo la solución. La corriente de hERG se midió mediante un procedimiento de células enteras utilizando un sistema de fijación de voltaje (“patch clamp”), donde se colocó una cubierta de vidrio, sobre la que se sembró células 293 de riñón embrionario humano (HEK) que expresan el canal hERG, en un baño de perfusión y se hizo fluir una solución de perfusión. Se midió el cambio en la corriente derivada del canal hERG causado por un protocolo de impulsos (potencial de mantenimiento de 80 mV, pulso de despolarización de +20 mV durante 1,9 segundos, pulso repolarización de -50 mV durante 2 segundos, estimulado a intervalos de 15 segundos) de adquisición de datos/software de análisis, pCLAMP9 (Axon Instruments, Inc.). Las condiciones de medición fueron una tasa de flujo de aproximadamente 1,5 ml/min y una temperatura de aproximadamente 33°C. Se analizaron dos formas de onda inmediatamente antes de aplicar el compuesto de ensayo y dos formas de onda inmediatamente después de la aplicación durante 10 minutos y se realizó el análisis estadístico. El valor antes de la aplicación del compuesto de ensayo se consideró como 100% y se determinó la tasa de cambio basado en el valor.

(2) Resultados

El efecto del compuesto de ensayo en la corriente de hERG se evaluó mediante el procedimiento anterior (el resultado se muestra en la Tabla 22). En la tabla, Ejemplo. No. significa el número de ejemplo y la tasa de cambio es el promedio ± el error estándar.

Tabla 22

Ejemplo No.	% (n = 3)
13	81,1 ± 5,6
14	80,3 ± 3,9

El compuesto de la presente invención no causó ningún cambio en la corriente de hERG con una significación estadística en comparación con el control de vehículo (0,1% DMSO).

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen una excelente actividad antagonista del receptor de NK_1 y por lo tanto también son útiles como un agente para la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

LISTADO DE SECUENCIAS TEXTO LIBRE

<Lista de secuencias 1>

La SEQ ID NO: 1 es la secuencia de cebador directo que se usó para la amplificación de ADN de SEQ ID NO: 3.

<Lista de secuencias 2>

SEQ ID NO: 2 es la secuencia de cebador inverso que se usó para la amplificación de ADN de SEQ ID NO: 3.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Derivado de Ciclohexil piridina

<130> P41693-WOEP

<140> EP15789561.6
<141> 2016/10/27

<150> JP 2014-095776
<151> 2014/05/07

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> cebador directo

<400> 1
tacctcgaga gatagtaggg ctttaccg 28

<210> 2
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> cebador inverso

<400> 2
gccaagcttc taggagagca cattggag 28

<210> 3
<211> 1224
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3
atggataacg tcctcccggt ggactcagac ctctccccaa acatctccac taacacctcg 60

gaacccaatc agttcgtgca accagcctgg caaattgtcc tttgggcagc tgcctacacg 120

gtcattgtgg tgacctctgt ggtgggcaac gtggtagtga tgtggatcat cttagcccac 180

aaaagaatga ggacagtgac gaactatttt ctggtgaacc tggccttcgc ggaggcctcc 240

atggctgcat tcaatacagt ggtgaacttc acctatgctg tccacaacga atggtactac 300

ggcctgttct actgcaagtt ccacaacttc tttcccatcg ccgctgtctt cgccagtatc 360

tactccatga cggctgtggc ctttgatagg tacatggcca tcatacatcc cctccagccc 420

cggctgtcag ccacagccac caaagtggtc atctgtgtca tctgggtcct ggctctcctg 480

ctggccttcc cccagggcta ctactcaacc acagagacca tgcccagcag agtcgtgtgc 540

atgatcgaat ggccagagca tccgaacaag atttatgaga aagtgtacca catctgtgtg 600

actgtgctga tctacttcct ccccctgctg gtgattggct atgcatacac cgtagtggga 660

atcacactat gggccagtga gatccccggg gactcctctg accgctacca cgagcaagtc 720

tctgccaagc gcaaggtggt caaaatgatg attgtcgtgg tgtgcacctt cgccatctgc 780

tggctgccct tccacatctt cttcctcctg ccctacatca acccagatct ctacctgaag 840

aagtttatcc agcaggtcta cctggccatc atgtggctgg ccatgagctc caccatgtac 900

aaccccatca tctactgctg cctcaatgac aggttccgtc tgggcttcaa gcatgccttc 960

cggtgctgcc ccttcatcag cgccggcgac tatgaggggc tggaaatgaa atccacccgg 1020

tatctccaga cccagggcag tgtgtacaaa gtcagccgcc tggagaccac catctccaca 1080

gtggtggggg cccacgagga ggagccagag gacggcccca aggccacacc ctcgtccctg 1140

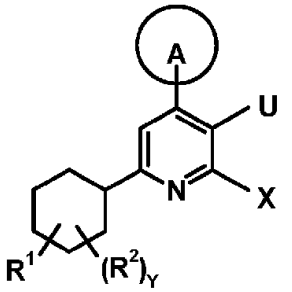
gacctgacct ccaactgctc ttcacgaagt gactccaaga ccatgacaga gagcttcagc 1200

ttctcctcca atgtgctctc ctag 1224

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I):

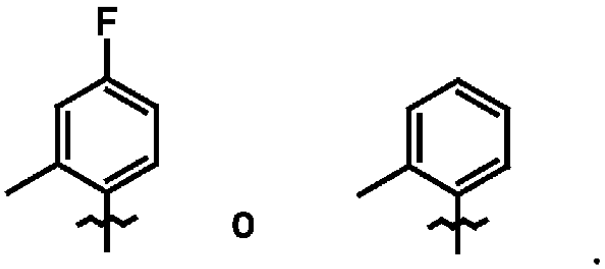
[Fórmula química 1]



(I)

en la que
el anillo A es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 2]



;

X es un átomo de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} o hidroximetilo; R^1 es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 3]

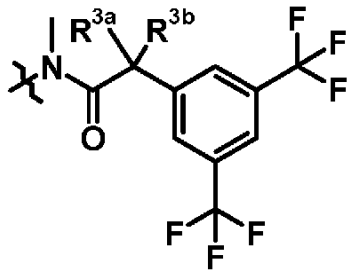


;

en la que
R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o alquilo C_{1-6};
m es 0, 1 o 2;

cuando m es 2, éstos R^{1a} y R^{1b} son opcionalmente diferentes entre sí;
R^2 es alquilo C_{1-6}, un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-6};
U es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 4]

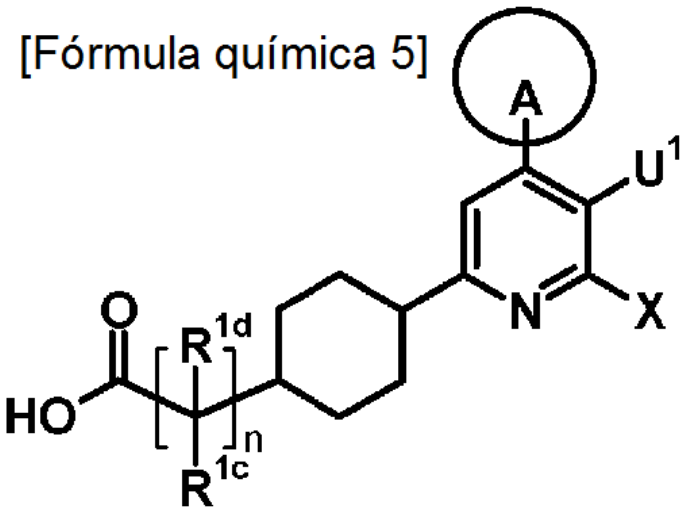


;

en la que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6};
Y es 0, 1 o 2;
cuando Y es 2, dos R^2 son opcionalmente diferentes entre sí;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto representado por la fórmula (Ia), según la reivindicación 1:

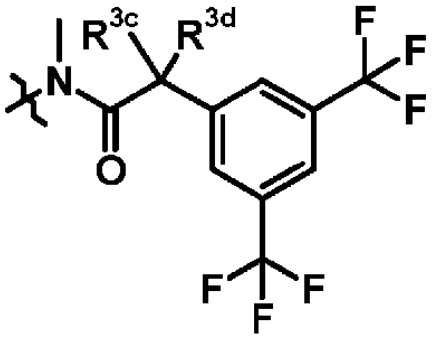
[Fórmula química 5]



(Ia)

en la que
el anillo A y X tienen el mismo significado que en la reivindicación 1;
R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;
U^1 es un grupo representado por la siguiente fórmula:

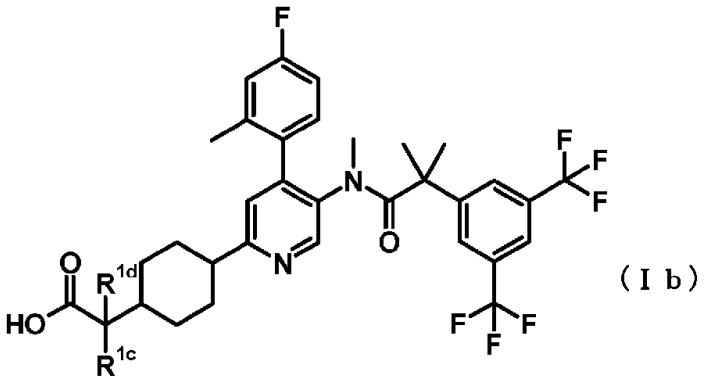
[Fórmula química 6]



en la que
R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
n es 0, 1 o 2;
cuando n es 2, estos R^{1c} y R^{1d} son opcionalmente diferentes entre sí;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto representado por la fórmula (Ib), según la reivindicación 2:

[Fórmula química 7]

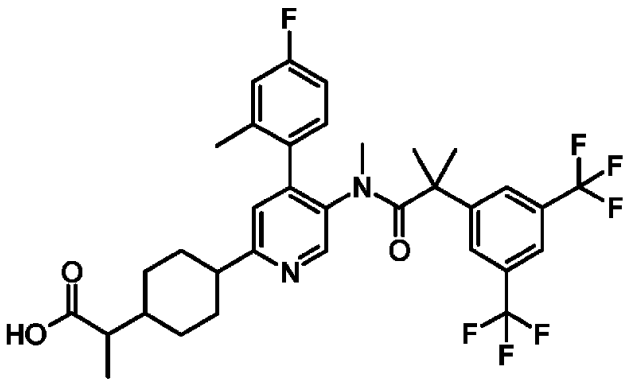


(Ib)

en la que R^{1c} y R^{1d} tienen el mismo significado que se describe en la reivindicación 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

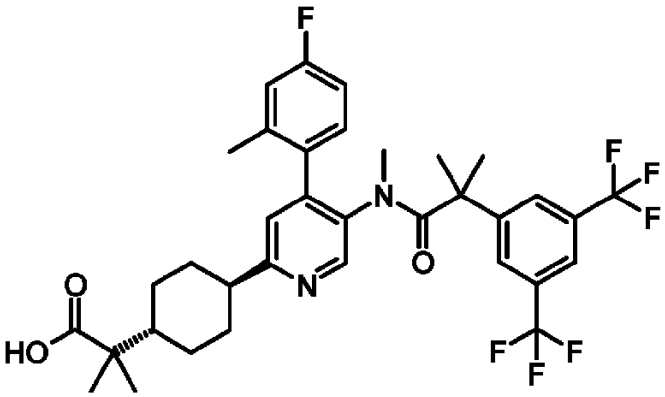
[Fórmula química 8]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

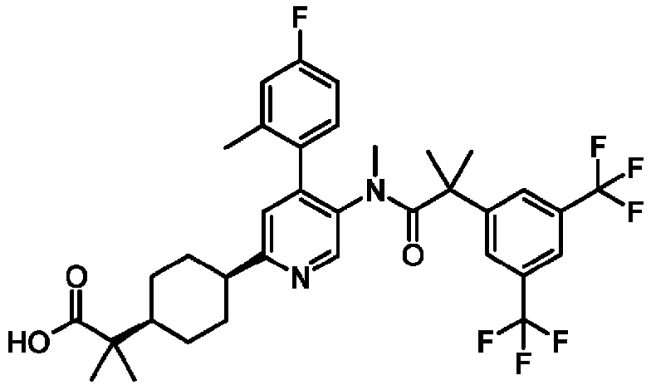
[Fórmula química 9]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

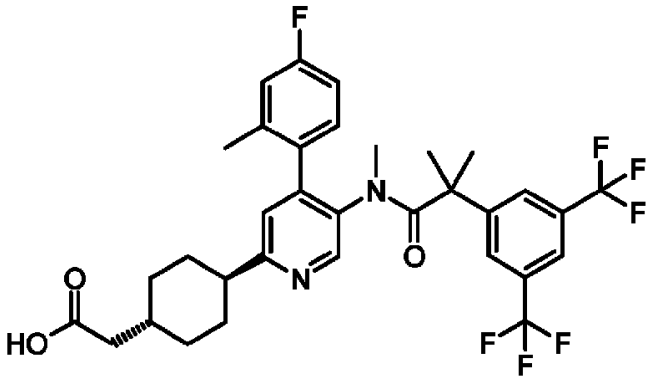
[fórmula química 10]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

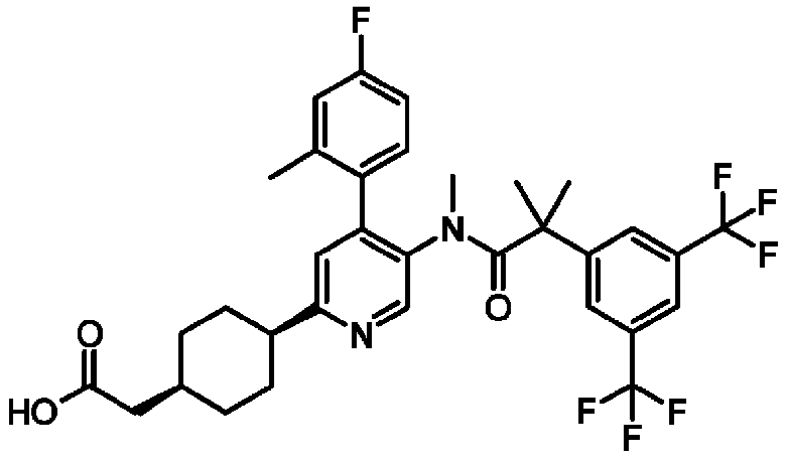
[Fórmula química 11]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

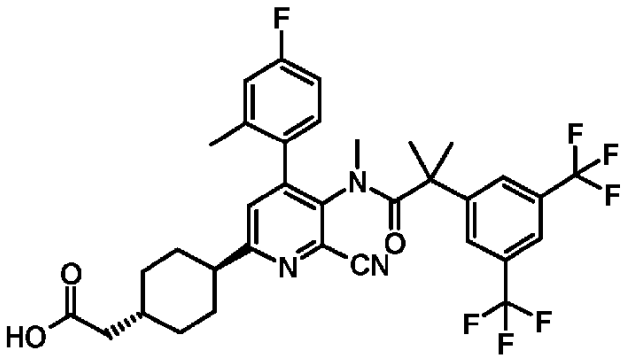
[Fórmula química 12]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

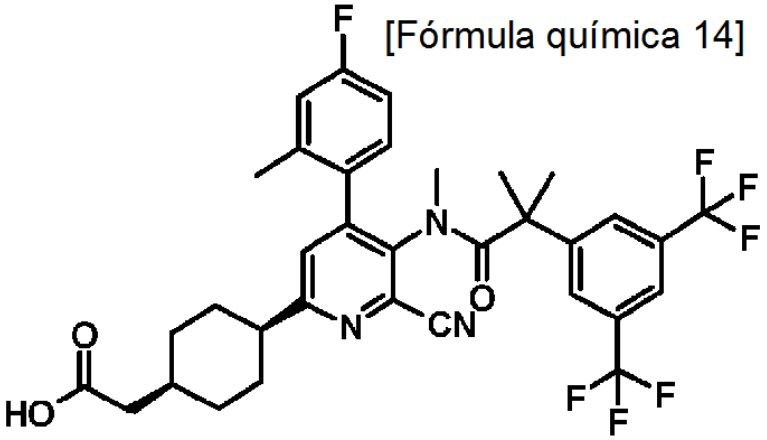
[Fórmula química 13]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 14]

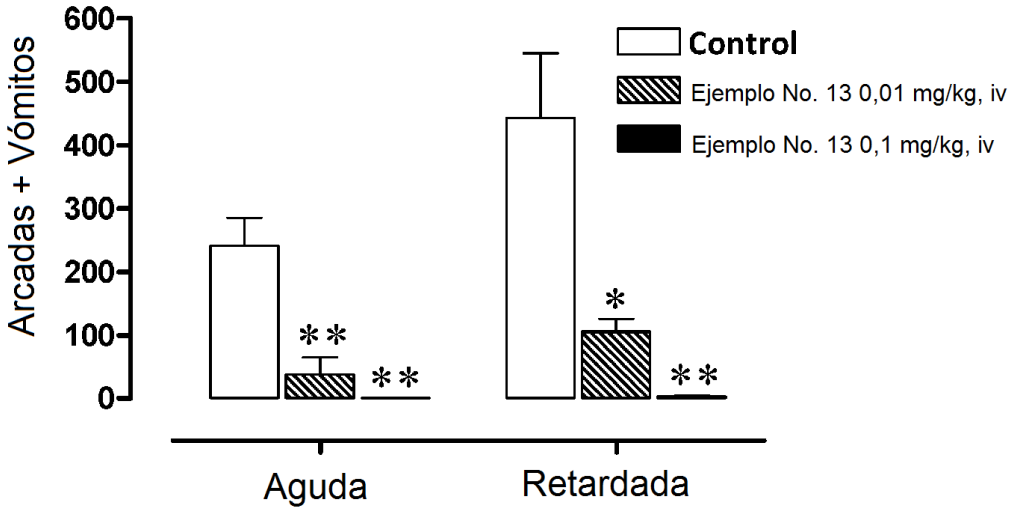


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11, para utilizar en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

Figura 1


Arcadas + Vómitos
600
500
400
300
200
100
0
Control
Ejemplo No. 13 0,01 mg/kg, iv
Ejemplo No. 13 0,1 mg/kg, iv
**
**
*
**
Aguda
Retardada