



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 955**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02766847 .4**

86 Fecha de presentación : **29.04.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1390362**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54

Título: **Benzofuranos y benzotiofenos sustituidos, procedimientos de fabricación y procedimientos de utilización como antagonistas de integrinas.**

30

Prioridad: **27.04.2001 US 286532 P**
26.09.2001 US 324516 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73

Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route 202 South
Raritan, New Jersey 08869, US

72

Inventor/es: **Marugán Sánchez, Juan José;**
Marder, Victor, J.;
U'Prichard, David, C. y
Anaclerio, Beth M.

74

Agente: **Ungría López, Javier**

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

Benzofuranos y benzotiofenos sustituidos, procedimientos de fabricación y procedimientos de utilización como antagonistas de integrinas.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos benzofuranos y benzotiofenos sustituidos que son antagonistas de integrinas alfa V (α_v), por ejemplo integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, a sus sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Técnica anterior

Las integrinas son receptores de glucoproteína de superficie celular que se unen a proteínas de matriz extracelulares y median interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular (denominados de forma general como eventos de adhesión celular) (Hynes, R.O. *Cell* 69: 11-25 (1992)). Estos receptores están compuestos de cadenas alfa (α) y beta (β) asociadas no covalentemente que se combinan para dar una serie de proteínas heterodiméricas con distintas especificidades celulares y adhesivas (Albeda, S.M. *Lab. Invest.* 68: 4-14 (1993)). Estudios recientes han determinado la participación de integrinas en la regulación de la adhesión, migración, invasión, proliferación, apoptosis y expresión genética celular (Albeda, S.M. *Lab. Invest.* 68: 4-14 (1993); Juliano, R., *Cancer Met. Rev.* 13: 25-30 (1994); Ruoslahti, E., and Reed, J.C. *Cell* 77:477-478 (1994); y Ruoslahti, E. and Giancotti, F.G. *Cancer Cells* 1: 119-126 (1989)).

Un miembro de la familia de las integrinas que, según se ha demostrado, desempeña un importante papel en una serie de estados patológicos es la integrina $\alpha_v\beta_3$, o receptor de vitronectina (Brooks, P.C. *DN&P* 10(8): 456-461 (1997)). Dicha integrina se une a una serie de componentes de matriz extracelulares y otros ligandos, incluyendo fibrina, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina, trombospondina y colágeno proteolizado o desnaturalizado (Cheresh, D.A. *Cancer Met. Rev.* 10:3-10 (1991) y Shattil, S.J. *Thromb. Haemost.* 74: 149-155 (1995)). Las dos integrinas α_v relacionadas, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_1$ (también receptores de vitronectina) son más específicas y se unen a vitronectina ($\alpha_v\beta_5$) o fibronectina y vitronectina ($\alpha_v\beta_1$) (Horton, M. *Int. J. Exp. Pathol.* 71: 741-759 (1990)). $\alpha_v\beta_3$ y las demás integrinas reconocen y se unen a sus ligandos a través de la secuencia de tripéptido Arg-Gly-Asp ("RGD") (Cheresh, D.A., *Cancer Met. Rev.* 10:3-10 (1991) y Shattil, S.J. *Thromb. Haemost.* 74: 149-155 (1995)) que se encuentra en todos los ligandos que se han mencionado.

La integrina $\alpha_v\beta_3$ ha sido relacionada con una serie de procesos y estados patológicos, incluyendo metástasis y crecimiento de tumor, angiogénesis patológica y restenosis. Por ejemplo, varios estudios han relacionado claramente $\alpha_v\beta_3$ con la cascada metastática (Cheresh, D.A. *Cancer Met. Rev.* 10:3-10 (1991); Nip, J. y cols. *J. Clin. Invest.* 95: 2096-2103 (1995); y Yun Z. y cols. *Cancer Res.* 56:3101-3111 (1996)). Las lesiones verticalmente invasivas en melanomas también se asocian comúnmente con altos niveles de $\alpha_v\beta_3$, mientras que las lesiones no invasivas de crecimiento horizontal presentan escasa $\alpha_v\beta_3$, si es que la presentan (Albeda, S.M. y cols., *Cancer Res.* 50:6757-6764 (1990)). Por otra parte, Brooks y cols. (en *Cell* 79:1157-1164 (1994)) han demostrado que la administración sistémica de antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ interrumpe la angiogénesis en curso en la membrana corioalantóica de pollos ("CAM"), conduciendo a la rápida regresión de tumores humanos histiológicamente distintos transplantados en CAM. Estos resultados indican que los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ pueden proporcionar un método terapéutico para el tratamiento de neoplasia (crecimiento de tumor sólido).

Asimismo, se ha relacionado $\alpha_v\beta_3$ con la angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de los vasos que existen ya, un proceso que desempeña un importante papel en una serie de eventos biológicos normales y patológicos. Se ha demostrado que $\alpha_v\beta_3$ se regula ascendentemente en los vasos sanguíneos activamente proliferantes que experimentan angiogénesis durante la cicatrización de heridas, así como en el crecimiento de tumor sólido. Por otra parte, se ha demostrado que los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ inhiben significativamente la angiogénesis inducida por citoquinas y fragmentos de tumor sólido (Brooks, P.C. y cols., *Science* 264:569-571 (1994); Enenstein, J. and Kramer, R.H. *J. Invest. Dermatol.* 103:381-386 (1994); Gladson, C.L. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 55:1143-1149 (1996); Okada, Y. y cols., *Amer. J. Pathol.* 149:37-44 (1996); y Brooks, P.C. y cols., *J. Clin. Invest.* 96: 1815-1822 (1995)). Dichos antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ serían útiles para el tratamiento de estados que están asociados con angiogénesis patológica, tales como artritis reumatoide, retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis (Nicosia, R.F. and Madri, J.A. *Amer. J. Pathol.* 128:78-90 (1987); Boudreau, N. and Rabinovitch, M. *Lab. Invest.* 64:187-99 (1991); y Brooks, P.C. *Cancer Met. Rev.* 15:187-194 (1996)).

Existen también pruebas de que $\alpha_v\beta_3$ desempeña un papel en la hiperplasia neointimal tras angioplastia y restenosis. Por ejemplo, se ha demostrado que los antagonistas de péptido y los anticuerpos monoclonales dirigidos tanto a $\alpha_v\beta_3$ como al receptor de plaquetas $\alpha_{IIb}\beta_3$ inhiben la hiperplasia neointimal *in vivo* (Choi, E.T. y cols., *J. Vasc. Surg.* 19:125-134 (1994); y Topol, E.J. y cols., *Lancet* 343: 881-886 (1994)), y pruebas clínicas recientes con un anticuerpo monoclonal dirigido tanto a $\alpha_{IIb}\beta_3$ como $\alpha_v\beta_3$ han tenido como resultado una significativa reducción de la restenosis, dando así evidencia clínica de la utilidad terapéutica de antagonistas β_3 (Topol, E., y cols., *Lancet* 343: 881-886 (1994)).

Asimismo, se ha descrito que $\alpha_v\beta_3$ es la principal integrina en los osteoclastos responsables de la unión ósea. Los osteoclastos causan la reabsorción ósea. Cuando la actividad de reabsorción ósea excede la actividad de formación ósea, el resultado es la osteoporosis, un estado que conduce a un mayor número de fracturas de huesos, incapacitación y mayor mortalidad. Se ha demostrado que los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ son potentes antagonistas de la actividad osteoclástica tanto *in vitro* (Sato, M. y cols., *J. Cell Biol.* 111: 1713-1723 (1990) como *in vivo* (Fisher, J. E. y cols., *Endocrinology* 132: 1411-1413 (1993)).

Finalmente, White (en *Current Biology* 3(9):596-599 (1993) ha descrito que el adenovirus utiliza $\alpha_v\beta_3$ para entrar en las células huésped. Parece ser que la integrina $\alpha_v\beta_3$ es necesaria para la endocitosis de la partícula de virus y puede ser necesaria para la penetración del genoma viral en el citoplasma celular huésped. Por lo tanto, los compuestos que inhiben $\alpha_v\beta_3$ podrían ser útiles como agentes antivirales.

La integrina $\alpha_v\beta_5$ ha sido relacionada también con procesos patológicos. Friedlander y cols., han demostrado que un anticuerpo monoclonal para $\alpha_v\beta_5$ puede inhibir la angiogénesis inducida por VEGF en córnea de conejo y membrana corioalantoica de pollo, lo que indica que la integrina $\alpha_v\beta_5$ desempeña un papel de mediación de la angiogénesis inducida por factor de crecimiento (Friedlander, M.C. y cols., *Science* 270: 1500-1502 (1995)). Los compuestos que actúan como antagonistas de $\alpha_v\beta_5$ podrían utilizarse para inhibir la angiogénesis patológica en tejidos del cuerpo, incluyendo tejido ocular sometido a neovascularización, tejido inflamado, tumores sólidos, metástasis o tejidos sometidos a restenosis.

El descubrimiento de la participación de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ en dichos procesos y estados patológicos ha conducido a un interés en estas integrinas como potenciales dianas terapéuticas, tal como se ha sugerido anteriormente. Se ha desarrollado una serie de antagonistas específicos de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ que pueden bloquear la actividad de estas integrinas. Un grupo principal de dichos antagonistas incluye miméticos no péptido y compuestos de tipo orgánico. Por ejemplo, se ha desarrollado una serie de miméticos no peptídicos orgánicos que parecen inhibir la adhesión de célula de tumor a una serie de ligandos $\alpha_v\beta_3$, incluyendo vitronectina, fibronectina y fibrinógeno (Greenspoon, N. y cols., *Biochemistry* 32: 1001-1008 (1993); Ku, T.W. y cols., *J. Amer. Chem. Soc.* 115:8861-8862 (1993); Hershkoviz, R., y cols., *Clin. Exp. Immunol.* 95: 270-276 (1994); y Hardan, L. y cols., *Int. J. Cancer* 55: 1023-1028 (1993)).

Asimismo, en diversas publicaciones recientes se han descrito otros compuestos orgánicos específicamente desarrollados como antagonistas de integrina $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$ o como compuestos útiles para el tratamiento de estados mediados por α_v .

Por ejemplo, en la patente EE.UU. N° 5.741.796, publicada el 21 de abril de 1998, se describen compuestos de piridilo y naftiridilo para inhibir la reabsorción ósea mediada por osteoclastos.

En la solicitud publicada PCT WO 97/45137, publicada el 9 de octubre de 1997, se describen derivados de sulfotirosina no péptido, así como ciclopéptidos, proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales que son útiles como antagonistas de angiogénesis mediada por integrina $\alpha_v\beta_3$.

En la solicitud publicada PCT WO 97/36859 publicada el 9 de octubre de 1997, se describen derivados de ácido fenilpropanoico sustituidos en para. La publicación describe también el uso de compuestos como antagonistas de integrina $\alpha_v\beta_3$.

En la solicitud publicada PCT WO 97/06791, publicada en febrero de 1997, se describen métodos para la inhibición de angiogénesis en tejido utilizando antagonistas $\alpha_v\beta_5$ de vitronectina.

Más recientemente, en la solicitud publicada PCT WO 97/23451, publicada el 3 de julio de 1997, se describen derivados de tirosina que son antagonistas de integrina α_v (especialmente antagonistas de $\alpha_v\beta_3$) útiles en el tratamiento de tumores, osteoporosis y trastornos osteolíticos y para la supresión de angiogénesis.

La solicitud publicada PCT WO 98/00395, publicada el 8 de enero de 1998, describe nuevos derivados de tirosina y fenilalanina como antagonistas de integrina α_v y GPIIb/IIIa.

La publicación describe el uso de los compuestos en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de trombosis, infarto, enfermedad cardíaca coronaria, tumores, arteriosclerosis, infección e inflamación.

La solicitud publicada PCT WO 99/30713, publicada el 24 de junio de 1999 describe derivados de ácido carboxílico que tienen una estructura de núcleo cíclica. Los derivados se describen como antagonistas de integrina útiles para la inhibición de la reabsorción ósea, el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y la inhibición de restenosis vascular, retinopatía diabética, degeneración macular, angiogénesis, aterosclerosis, inflamación, cicatrización de heridas, enfermedad viral, crecimiento de tumor y metástasis.

La patente EE.UU. N° 6.066.648 publicada el 23 de mayo de 2000, describe derivados de ácido carboxílico de compuestos que tienen un sistema de anillo mono- o bicíclico aromático o no aromático de 5 eslabones que tiene un heteroátomo. Se describen compuestos como antagonistas de receptores de vitronectina y son útiles para inhibir la reabsorción ósea, el tratamiento y prevención de osteoporosis y la inhibición de restenosis vascular, retinopatía diabética, degeneración macular, angiogénesis, aterosclerosis, inflamación, enfermedad viral y crecimiento de tumor.

La solicitud publicada PCT WO 2000/02874, publicada el 20 de enero de 2000, describe derivados de benzofurano que son antagonistas de integrina útiles en el tratamiento de una serie de estados patológicos mediados por integrina.

Sigue existiendo la necesidad de contar con compuestos no péptido que sean antagonistas de integrina potentes y selectivos, y que posean una mayor biodisponibilidad o menos efectos secundarios que los antagonistas de integrina disponibles actualmente.

Breve compendio de la invención

La presente invención se refiere a benzofuranos y benzotiofenos sustituidos que presentan la fórmula I (a continuación).

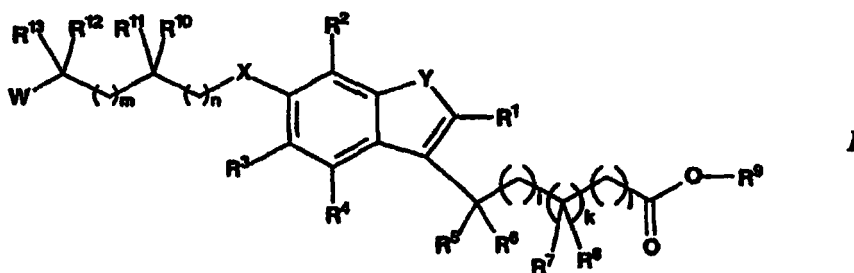
Asimismo, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I.

Los nuevos compuestos de la presente invención presentan la inhibición de la unión a receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$. Asimismo, se proporciona un método para el tratamiento de estados patológicos mediados por integrina $\alpha_v\beta_3$ e integrina $\alpha_v\beta_5$ como crecimiento de tumor, metástasis, osteoporosis, restenosis, inflamación, degeneración macular, retinopatía diabética y artritis reumatoide en un mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

Por otra parte, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o aralquilo;

R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o aralquilo;

Y es oxígeno o azufre;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo o heterociclo que tiene de 5 a 14 eslabones de anillo, sustituidos opcionalmente con uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquilalcoxiarilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanofilo, carboxialquilo; asimismo, en la que arilo o el grupo arilo de cualquiera de las fracciones que contienen arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquilalcoxiarilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanofilo, carboxialquilo;

o R⁵ y R⁷ se toman juntos para formar $-(CH_2)_s-$, siendo s 0 (una unión) o 1 a 4, y definiéndose R⁶ y R⁸ como se han definido anteriormente;

o R¹⁰ y R¹¹ se toman juntos para formar $-(CH_2)_t-$, siendo t de 2 a 8, y siendo R⁵ y R⁷ tal como se han definido anteriormente; o R⁷ y R⁸ se toman juntos para formar $-(CH_2)_u-$ siendo u de 2 a 8, y siendo R⁵ y R⁶ tal como se han definido anteriormente;

i es de 0 a 4;

j es de 0 a 4; y

k es 0 ó 1;

R^9 es hidrógeno o una funcionalidad que actúa como profármaco (es decir, se convierte a la especie activa a través de un proceso biológico endógeno como una estearasa, lipasa u otra hidrolasa) como alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, dialquilaminoalquilo, 1-morfolinoalquilo, 1-piperidinilalquilo, piridinilalquilo, alcoxi(alcoxi) alcoxialquilo, o (alcoxycarbonil)oxietilo;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, arilo o aralquilo;

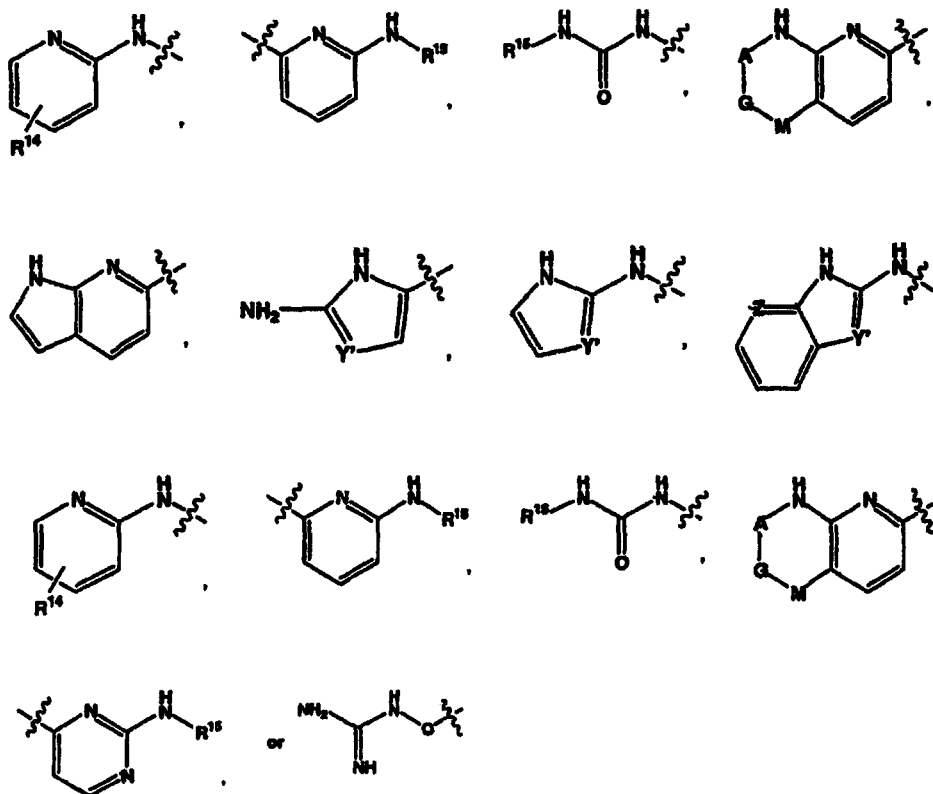
o R^{10} y R^{11} se toman juntos para formar $-(CH_2)_p-$ siendo p de 2 a 8, mientras que R^{12} y R^{13} se definen como se han definido anteriormente; o R^{12} y R^{13} se toman juntos para formar $-(CH_2)_q-$ siendo q de 2 a 8, mientras que R^{10} y R^{11} son como se han definido antes; o R^{10} y R^{12} se toman juntos para formar $-(CH_2)_r-$ mientras que r es cero (una unión), 1 ó 2, siendo R^{11} y R^{13} tal como se han definido anteriormente;

X representa oxígeno, azufre, CH_2 , ó NH;

n es de 0 a 4;

m es de 0 a 4;

W es:



en las que:

A, G y M son independientemente oxígeno, azufre, CH_2 , CHR^a , $C(R^a)(R^b)$, NH o $N-R^a$, seleccionándose R^a y R^b independientemente entre alquilo, haloalquilo o arilo;

Y' es NH, azufre o CH;

Z es N ó CH;

R^{15} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo; y

R^{14} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno.

Cuando se da una variable más de una vez en cualquiera de los constituyentes o en la fórmula I, la definición cada vez que aparece es independiente de su definición en las demás veces que aparece. Asimismo, sólo son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables.

5 El término “alquilo” se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo y se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta 12 carbonos, preferiblemente, de 1 a 8 carbonos, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. Es sobre todo preferible el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; siendo sobre todo preferible un alquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono.

10 El término “alquenilo” se utiliza en el presente documento para referirse a un radical de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, a no ser que la longitud de la cadena se limite a ellos, incluyendo, sin limitarse sólo a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Preferiblemente, la cadena alquenilo es de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, siendo sobre todo preferible de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

15 El término “alcoxi” se utiliza en el presente documento para referirse a un radical de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, a no ser que la longitud de cadena se limite sólo a ellos, unida a un átomo de oxígeno, incluyendo, sin limitarse sólo a ellos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares. Preferiblemente, la cadena alcoxi es de 1 a 10 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono de longitud. Es sobre todo preferible alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

20 El término “arilo” tal como se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en la porción del anillo, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo, como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

25 El término “ariloxi” tal como se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 14 carbonos en la porción del anillo, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono en la porción de anillo, unidos a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitarse sólo a ellos fenoxi, naftoxi y similares.

30 El término “heteroarilo” tal como se emplea aquí se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo; 6, 10 ó 14 π electrones compartidos en la disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (siendo los ejemplos de grupos heteroarilo: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatini-
35 lo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinio, indolicinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolicinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalacinilo, naftiridinilo, quinazo-
40 linilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fe-
nantrolinilo, fenacinilo, isotiazolilo, fenotiacinilo, isoxazolilo, furacinilo y fenoxacinilo).

45 El término “aralquilo” o “arilalquilo” tal como se emplea aquí por sí mismo, o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆, tal como se han descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo, como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

El término “cicloalquilo” tal como se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 9 átomos de carbono. Los ejemplos típicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononilo.

50 El término “heterociclo” o “heterociclilo” tal como se utiliza aquí, excepto cuando se señale de otra forma, re-
presenta un sistema de anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones, pudiendo estar cualquier anillo del mismo saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y pudiendo estar oxidados los heteroátomos de nitró-
55 geno y azufre opcionalmente, y pudiendo estar cuaternizado el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido está condensado con un anillo de benceno. Son especialmente útiles los anillos que contienen un oxígeno o azufre, uno a tres átomos de nitrógeno, o un oxígeno o azufre combinados con uno o dos átomos de nitrógeno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en la creación de una estructura estable. Entre los ejem-
60 plos de dichos grupos heterocíclicos se incluyen piperidinilo, piperacinilo, 2-oxopiperacinilo, 2-oxopiperidinilio, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazo-
65 lilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinio, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[2,3-c] 1,2,5-oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furanilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, ben-
zotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tioamorfolinilo sulfona y oxadiazolilo. Morfolino es lo mismo
que morfolinilo.

El término “halógeno” o “halo”, tal como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, (v.g., haloalquilo) se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo, prefiriéndose cloro o flúor.

El término “monoalquilamino”, tal como se emplea en el presente documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo, preferiblemente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5 El término “dialquilamino” tal como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino que está sustituido por dos grupos alquilo, teniendo cada uno de ellos preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

10 El término “hidroxialquilo”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados sustituido por una o más fracciones hidroxilo.

El término “carboxialquilo” tal como se emplea en el presente documento, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo que se han mencionado sustituido por una o más fracciones ácido carboxílico.

15 El término “haloalquilo”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados sustituido por uno o más entre cloro, bromo, flúor o yodo, prefiriéndose flúor y cloro, como por ejemplo clorometilo, yodometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2-cloroetilo.

20 El término “haloalcoxi” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquiera de los grupos haloalquilo mencionados unido a un átomo de oxígeno, como trifluorometoxi, triclorometoxi y similares.

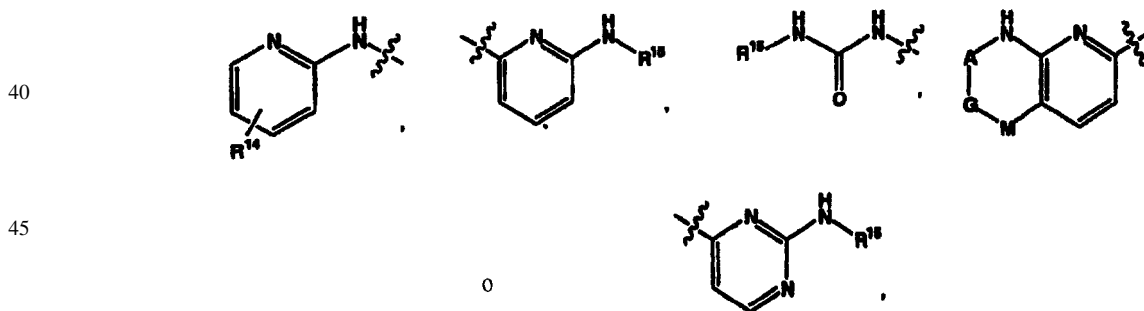
Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de fórmula I, en los que R^1 representa hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , arilo de C_6-C_{10} , o aralquilo(C_1-C_6), preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutil fenilo, bencilo o feniletilo.

25 Son preferibles también los compuestos de fórmula I, en los que R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , arilo de C_6-C_{10} , o aralquilo(C_1-C_6), preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 o fluoroalquilo de C_1-C_4 .

30 Se prefieren los compuestos de fórmula I, en los que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 o fluoroalquilo de C_1-C_4 .

Se prefieren los compuestos de fórmula I en los que X es oxígeno o CH_2 .

35 Se prefieren también los compuestos de fórmula I, en los que W es:



50 en la que:

R^{15} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 o aralquilo (C_1-C_6) de C_6-C_{10} ;

55 R^{14} es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ;

A y G se seleccionan independientemente entre CH_2 , $CH-R^a$ o $C(R^a)(R^b)$, seleccionándose independientemente R^a y R^b entre alquilo, haloalquilo o arilo; y

60 M se selecciona independientemente entre CH_2 , $CH-R^a$ o $C(R^a)(R^b)$, siendo R^a y R^b como se han definido antes, u oxígeno.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I, en los que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 ; haloalquilo de C_1-C_6 ; alcoxi de C_1-C_6 ; haloalcoxi de C_1-C_6 ; cicloalquilo de C_3-C_7 ; arilo de C_6-C_{14} ; o quinoleilo, benzofuranilo, benzodioxolilo o piridilo, estando sustituidos opcionalmente cada uno de ellos con uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_1-C_6 ; haloalquilo de C_1-C_6 ; alcoxi de C_1-C_6 ; arilo de C_6-C_{14} o arilalquil (C_1-C_6) de C_6-C_{14} ; aril(C_1-C_6)alcoxi de C_6-C_{14} ; ariloxi de C_6-C_{14} ; alquilsulfonilo de C_1-C_6 ; alquilsulfonilo de C_1-C_6 ; alquil(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)arilo(C_6-C_{14}) mono o dialquilamino (C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6),

ES 2 276 955 T3

monoalquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), alcanofilo de C₁-C₆, carboxialquilo(C₁-C₆); además donde arilo o el grupo arilo de cualquier fracción que contiene arilo puede estar sustituida opcionalmente por uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₄, alcoxi de C₁-C₆; haloalquilo de C₁-C₆; aril(C₆-C₁₄)alquilo(C₁-C₆), arilalcoxi(C₁-C₆) de C₆-C₁₄, ariloxi de C₆-C₁₄, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilalcoxi(C₁-C₆)arilo(C₆-C₁₄), mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquilo(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), alcanofilo, o carboxialquilo(C₁-C₆).

Los compuestos preferibles de la presente invención son también aquellos en los que uno entre R⁵ y R⁶ es hidrógeno y el otro se selecciona entre quinol-3-ilo; benzofuran-6-ilo; benzodioxol-5-ilo; orpirid-3-ilo, pudiendo estar sustituido cada uno de ellos opcionalmente por uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆; haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆; arilo de C₆-C₁₄ o aril alquilo(C₁-C₆) de C₆-C₁₄, arilalcoxi(C₁-C₆) de C₆-C₁₄, ariloxi de C₆-C₁₄, ariloxi, alquilsulfonilo de C₁-C₆; alquilsulfinilo de C₁-C₆; alquilo(C₁-C₆)alcoxi(C₆-C₁₄)alcoxiarilo de C₁-C₆; mono- o di-alquilamino(C₁-C₆); aminoalquilo(C₂-C₆), monoalquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆); alcanofilo de C₁-C₆, carboxialquilo (C₁-C₆); asimismo donde: arilo o el grupo arilo o cualquier fracción que contenga arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₄, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; arilalquilo (C₁-C₆) de C₆-C₁₄, arilalcoxi(C₁-C₆) de C₆-C₁₄, ariloxi de C₆-C₁₄, alquilsulfonilo de C₁-C₆; alquilsulfinilo de C₁-C₆; alquilo(C₁-C₆)alcoxiarilo(C₆-C₁₄) mono- o di-alquilamino(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), alcanofilo o carboxialquilo(C₁-C₆).

Adicionalmente, los compuestos preferibles según este aspecto de la invención son aquellos en los que uno entre R⁵ y R⁶ es hidrógeno, y el otro es pirid-3-ilo, que está sustituido opcionalmente con arilo, siendo el arilo fenilo, y estando el fenilo sustituido opcionalmente por uno o más entre: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₄, alcoxi de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, arilalquilo(C₁-C₆) de C₆-C₁₄, aril(C₆-C₁₄)alcoxi(C₁-C₆), ariloxi de C₆-C₁₄, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilalcoxi de (C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquilo(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), alcanofilo o carboxialquilo(C₁-C₆).

También se prefieren aquellos compuestos de fórmula I, en los que R⁵ y R⁷ se toman juntos para formar -(CH₂)_s- siendo s cero o 1 a 4, y R⁶ y R⁸ son cada uno de ellos hidrógeno.

Son compuestos preferibles aquellos compuestos de fórmula I en los que R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar -(CH₂)_t, siendo t de 2 a 5 y R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos hidrógeno.

Son además preferibles los compuestos de fórmula I en los que i y j son 0.

Los compuestos preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que k es 1.

Son preferibles también los compuestos de fórmula I, en los que R⁹ es hidrógeno.

Son preferibles los compuestos de fórmula I en los que i y j son cada uno de ellos cero; k es uno; R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno de ellos hidrógeno; y R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ o aralquilo (C₁-C₄) de C₆-C₁₀.

Los compuestos preferibles de la presente invención son aquellos de fórmula I en los que:

R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₆, más preferiblemente hidrógeno, metilo o fluorometilo;

R², R³ y R⁴ son hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₆, más preferiblemente hidrógeno, metilo o fluorometilo;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son preferiblemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₆, más preferiblemente hidrógeno, metilo o fluorometilo;

X es oxígeno o CH₂;

n es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ ó aralquilo(C₁-C₆) de C₆-C₁₀,

o una de las combinaciones de R⁵ ó R⁶, R⁷ ó R⁸, R⁵ y R⁷ se toman juntos forman -(CH₂)_s- siendo s 1 ó 2, mientras que el resto R⁵-R⁸ son como se han definido antes;

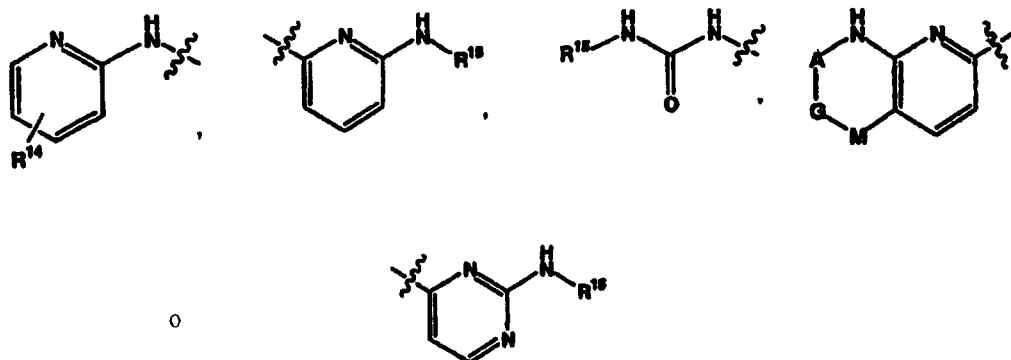
i es 0 ó 1;

j es 0 ó 1;

k es 0 ó 1;

R⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o bencilo;

W es:



en la que:

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ ó aralquilo(C₁-C₆) de C₆-C₁₀ como bencilo;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, o haloalquilo de C₁-C₄; y

A y G se seleccionan independientemente entre CH₂, CH-R^a o C(R^a)(R^b), seleccionándose independientemente R^a y R^b, entre alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, o arilo de C₆-C₁₀; y

M se selecciona entre CH₂, CH-R^a o C(R^a)(R^b) u oxígeno, siendo R^a y R^b como se han definido antes.

Los compuestos preferibles de la presente invención incluyen:

ácido 3-(6-{2-[6-metilamino]-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il) propanoico;

ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoico;

ácido 3-quinolin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-3-quinolin-3-il-propiónico;

ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-6-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-piridin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}propiónico;

ácido 3-(5-fenil-piridin-3-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-quinolin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}propiónico;

ácido 3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-3-quinolin-3-il-propiónico;

ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)etoxi]-benzofuran-3-il}propiónico;

ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]-oxazin-6-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

ácido 3-piridin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}propiónico y

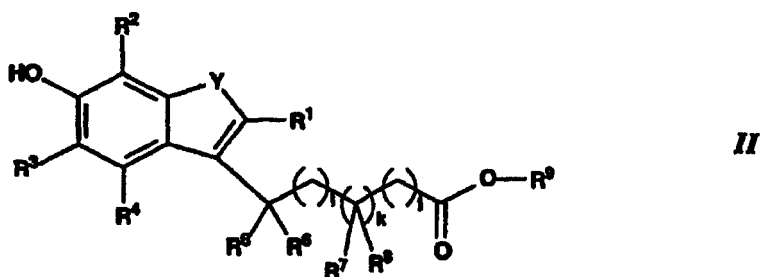
ácido 3-(5-fenil-piridin-3-il)-3-({6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}propiónico;

o una sal, hidrato, solvato o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

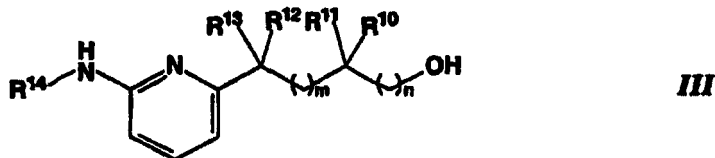
Debe entenderse asimismo, que se consideran incluidos en la presente invención los estereoisómeros así como los isómeros ópticos, v.g., mezclas de enantiómeros, así como los enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en compuestos seleccionados de las series de la presente invención.

La presente invención se refiere también al método de preparación de los compuestos de fórmula I, que comprende:

La reacción de un compuesto de fórmula II:

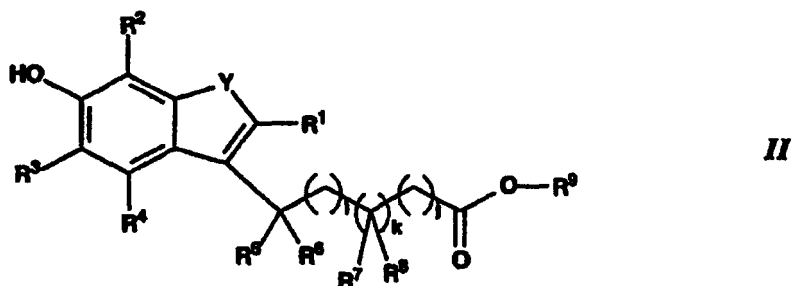


o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , i , j y k son como se han definido antes, con un compuesto de fórmula III:

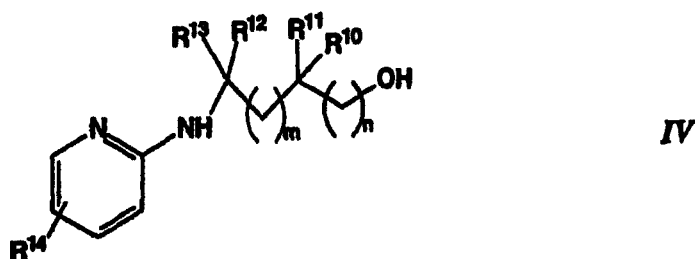


o una sal, hidrato o solvato del mismo, siendo R^{14} tal como se ha definido antes, para formar el compuesto de fórmula I.

La presente invención se refiere también a un método para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II:

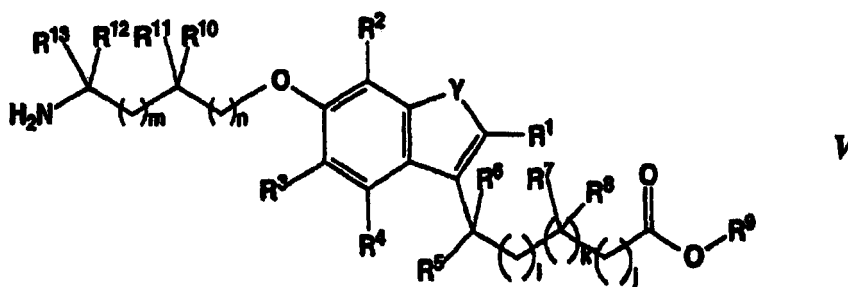


o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^4 , i , j y k son como se han definido antes, con un compuesto de fórmula IV:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m y n son como se han definido antes, para formar el compuesto de fórmula I.

La presente invención se refiere también a un método para preparar compuestos de fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula V:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , i , j , k , m y n son como se han definido en la reivindicación 1, con $R^{15}NCO$, siendo R^{15} como se ha definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto de benzofurano o benzotiofeno sustituido según la reivindicación 1.

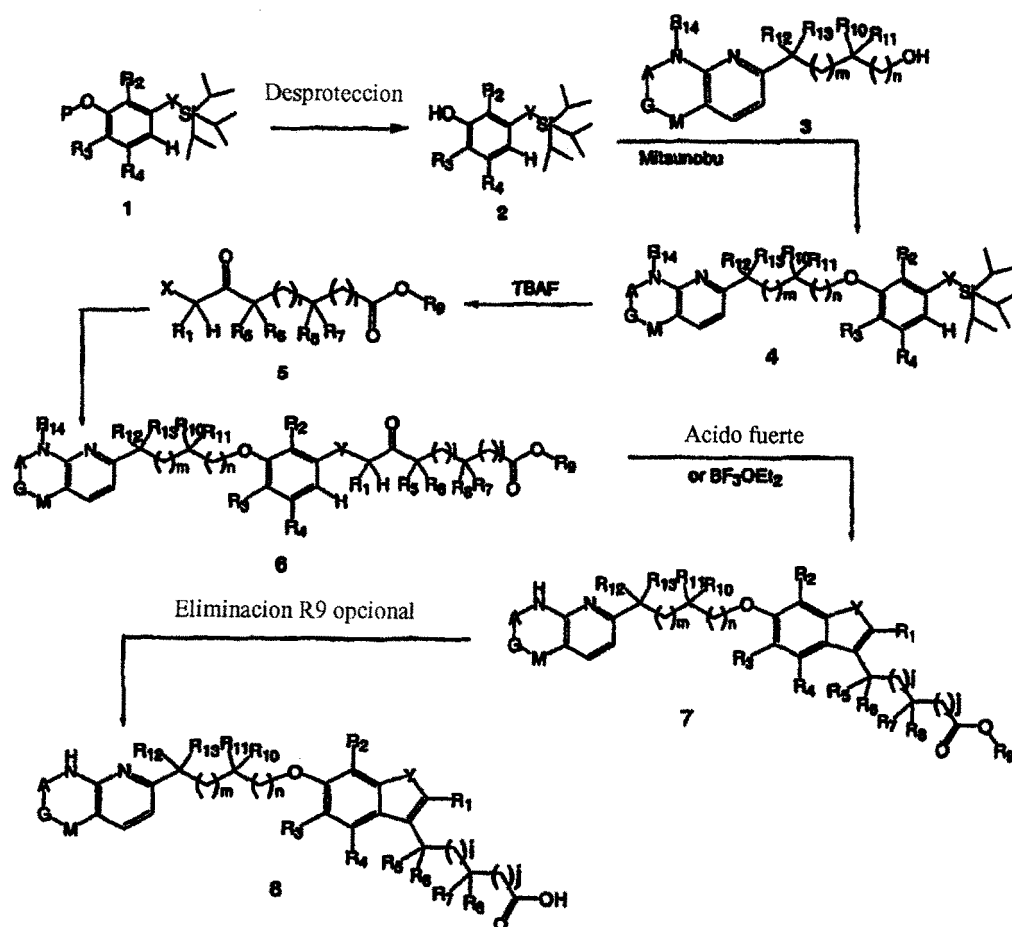
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a través de los procedimientos generales, señalados en los esquemas I, II y III (a continuación), en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , n , m , i , j , X y W son como se han definido antes.

Adicionalmente, para cada uno de los esquemas que se muestran más adelante, R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} y R_{27} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , haloalquilo de C_1 - C_6 o arilo de C_6 - C_{10} .

Los esquemas Ia, Ib, Ic, Id y Ie señalan las etapas de síntesis para producir los compuestos de la presente invención.

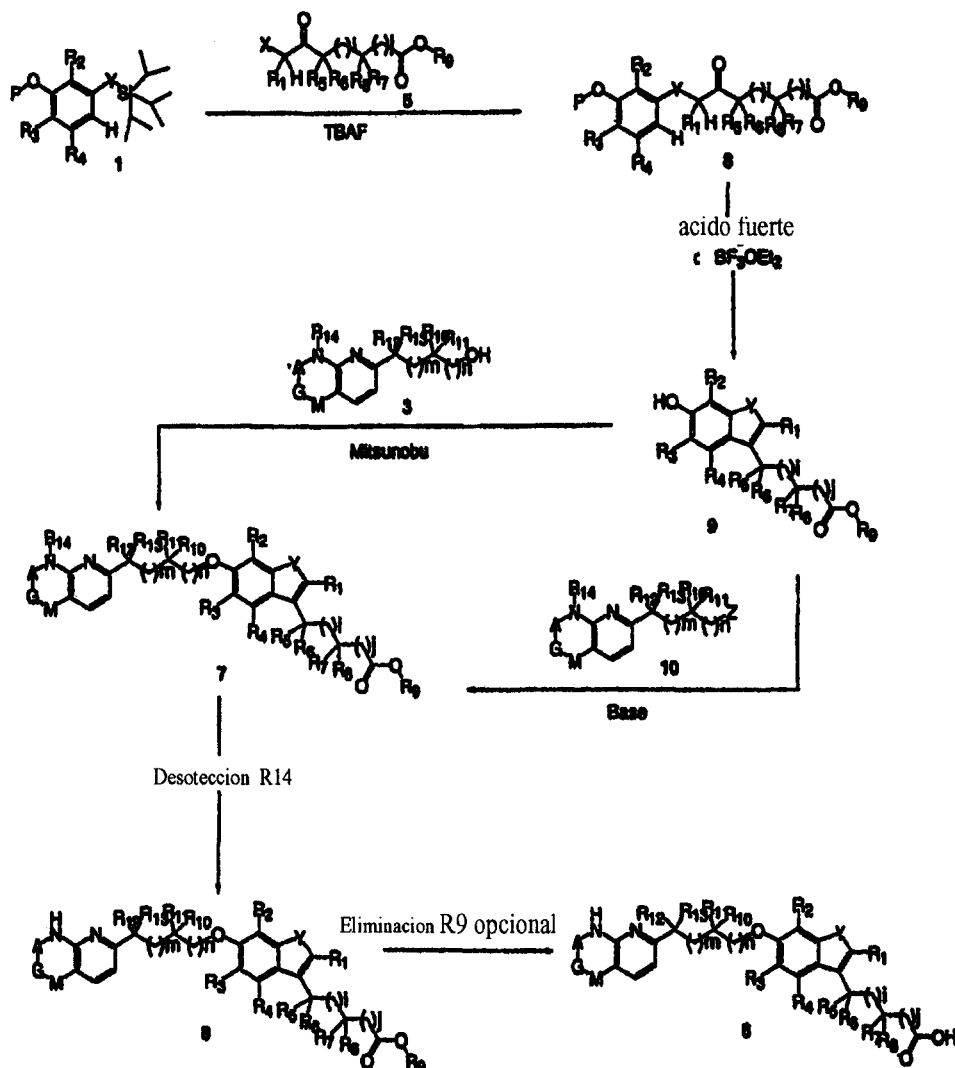
Para cada uno de los esquemas que se representan a continuación, se pretende que los grupos R que tienen números de referencia como subíndices no representen una pluralidad de dicho grupo R , sino más bien, sirve para distinguir entre los diferentes grupos R a lo largo de la solicitud. Por consiguiente, los números de referencia con subíndice en cada uno de los grupos R deberán interpretarse como si fueran superíndices.

Esquema Ia



En el esquema Ia, se desprotege el compuesto protegido 1 (P es un grupo protector), como acetato de 3-[1,1-bis-(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenilo, en condiciones conocidas en la especialidad (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., anterior). Por ejemplo, se puede llevar a cabo la desprotección de los ésteres de acetilo por hidrólisis básica, utilizando hidróxido sódico acuoso como base en un disolvente adecuado, como metanol o tetrahidrofurano. Se acopla fenol 2 con el compuesto 3 utilizando un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O, *Synthesis*, 1 (1981)) para dar el compuesto 4. Entre las condiciones de acoplamiento preferibles se incluyen el uso de una trialkilfosfina o triarilfosfina, como trifenilfosfina ortri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano o cloruro de metilo, y un reactivo de azodicarbonilo, como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. Se hace reaccionar el compuesto 4, [6-(2-13-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenoxi)etil]2-piridil]metilamina con una β -halógeno cetona 5, como 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo, en un disolvente apropiado, como tetrahidrofurano, en presencia de un fluoruro de tetrabutilamonio, para producir el compuesto 6. La formación del anillo pseudoaromático de cinco eslabones se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto 6, en un ácido fuerte, como ácido sulfúrico o ácido polifosfórico. La reacción se puede llevar a cabo a un amplio intervalo de temperaturas comprendidas entre -5°C y 120°C , con o sin un co-disolvente, como tolueno o clorobenceno. Alternativamente, se puede obtener el compuesto 6 utilizando BF_3OEt_2 (Kim S. y cols., *Tetrahedron Letters*, 40, 1999, 2909-2912). Se podría obtener el compuesto 8 a través de hidrólisis simple del éster 7, utilizando hidróxido sódico acuoso como una base en un disolvente adecuado, como metanol o tetrahidrofurano.

Esquema Ib

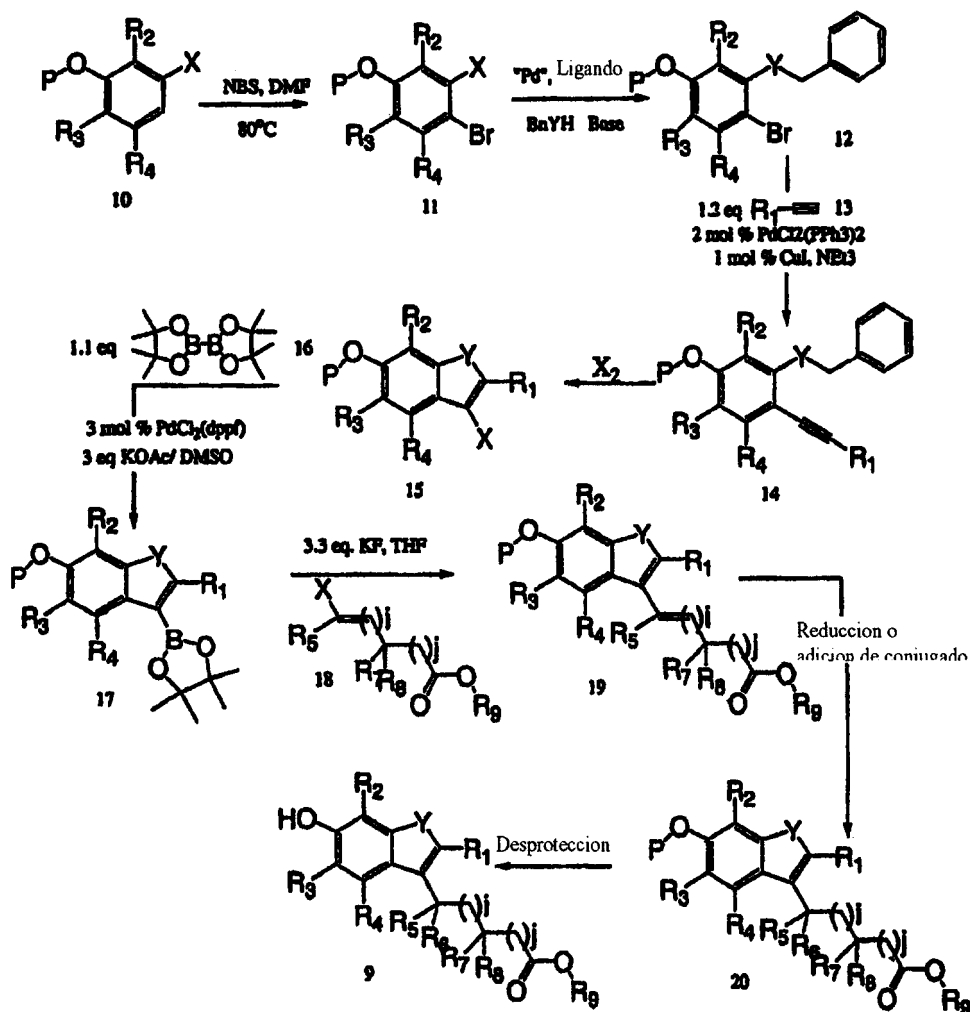


En el esquema Ib, se hace reaccionar el compuesto 1, por ejemplo acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-sila-propiltio]fenilo con una β -halógeno cetona 5, como 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano, en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio, para producir el compuesto 8. La formación del anillo pseudoaromático de cinco eslabones se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto 8 en un ácido fuerte, como ácido sulfúrico o ácido polifosfórico para producir el compuesto 9. La reacción se puede llevar a cabo a un amplio intervalo de temperaturas comprendidas entre -5°C y 120°C , con o sin un co-disolvente, como tolueno o clorobenceno. Alternativamente, se puede obtener el compuesto 9 utilizando BF_3OEt_2 (Kim S. y cols., *Tetrahedron Letters*, 40, 1999, 2909-2912). Se acopla fenol 9 con el compuesto 3 utilizando un procedimiento de acoplamiento Mitsunobu (Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1 (1981)) para dar el compuesto 7. Entre las condiciones de acoplamiento preferibles se incluyen el uso de una trialquilfosfina o triarilfosfina, como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano o cloruro de metileno, y un reactivo de azodicarbonilo, como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

Asimismo, es posible alquilar el compuesto 9 utilizando el agente de alquilación 10 en presencia de una base adecuada, como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, como N,N-dimetilformamida.

El agente de alquilación 10 podría sintetizarse a partir del compuesto 3, transformando el alcohol a un grupo vivo, como halógeno o metilsulfonato.

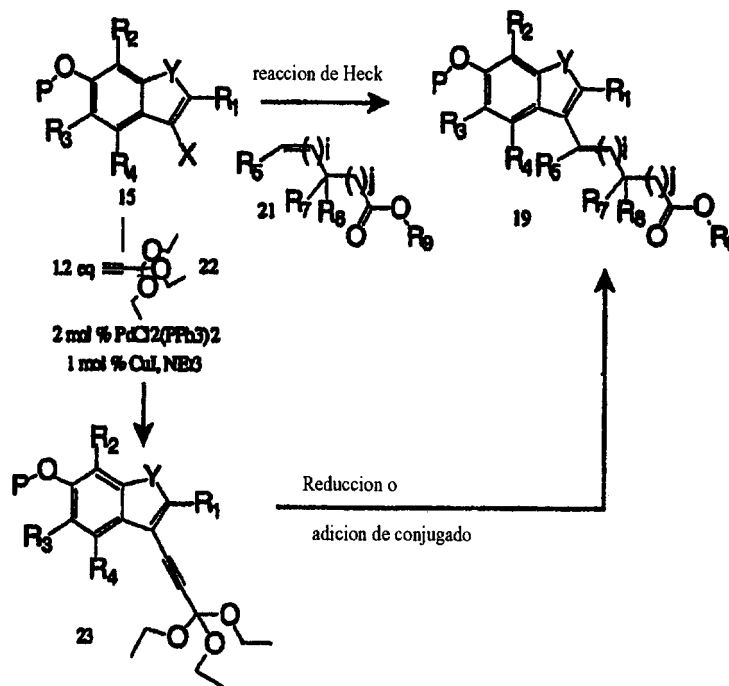
Esquema Ic



En el esquema IC, se broma un fenol protegido adecuado con modo regioespecífico de N-bromosuccinimida (García Ruano, J. L. y cols., J. Org. Chem., 1995, 60, 5328-5331) para llegar al compuesto 11. A continuación, se puede llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado con el tiol o alcohol apropiado utilizando un catalizador de paladio adecuado, un ligando adecuado y una base para obtener el compuesto 12. En el caso del tiol, las condiciones de acoplamiento preferibles son tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) como catalizador, 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno como ligando, trietilamina como base y N-N-dimetilformamida como disolvente (Ortar, G. y cols. Tetrahedron Letters, 1995, 36(23), 4133-4136). En el caso del alcohol, las condiciones de acoplamiento preferibles son acetato de paladio(II) como catalizador, [1,1']binaftalenil-2-il-di-terc-butil-fosfano como ligando y carbonato de cesio como base (Stephen Buchwald, personal communication). Se puede hacer reaccionar el compuesto 12 en otra reacción de tipo acoplamiento cruzado, en este caso con un acetileno terminal 13. Entre las condiciones de acoplamiento preferibles se incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) como catalizador, yoduro de cobre (I) como co-catalizador y trietilamina como base (Larock, R.C. y cols., J. Org. Chem. 2002, 67, 1905-1909). Una serie de electrófilos pueden llevar a cabo la ciclación del compuesto 14. Entre las condiciones preferibles se incluyen yodo, bromo o N-bromosuccinimida (Larock, R.C. y cols. Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6011-6013; Larock, R.C. y cols. J. Org. Chem. 2002, 67, 1905-1909; Flynn B.L. y cols., Organic Letters, 2001, 3(5), 651-654). La introducción del éster borónico se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto 15 con 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] 16. Las condiciones de acoplamiento preferibles son dicloro [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) como catalizador, acetato de potasio como base y dimetilsulfóxido como disolvente (Miyaura N. y cols., J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510). Se puede acoplar el compuesto 17 con un haluro de vinilo adecuado 18 para producir el compuesto 19. Las condiciones de acoplamiento preferibles son tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) como catalizador, tri-terc-butilfosfina como ligando, fluoruro de potasio como base y tetrahidrofurano como disolvente (Fu, G.C. y cols., J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 4020-4028). Se puede transformar el compuesto 19 al compuesto 20 a través de reducción o adición de conjugado con el enlace doble. Entre las condiciones de reducción preferibles se incluyen paladio (0) sobre carbono activo como catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno y metanol como disolvente. En el caso de la

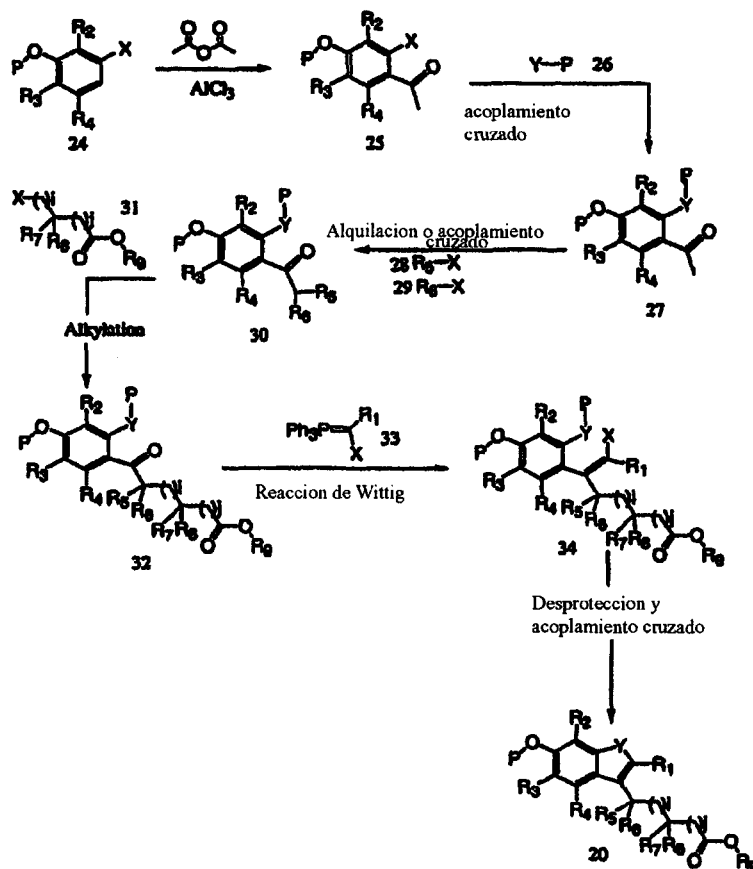
adición de conjugado, entre las condiciones preferibles se incluyen acetilacetatonobis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) como catalizador, en presencia de un ácido o éster alquil o aril borónico adecuado y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (Miyaura N. y cols., J. Org. Chem. 2000, 65, 5951-5955) o en presencia de un reactivo de organoestaño (Li, C-J. y cols., Tetrahedron Letters, 2001, 42, 4459-4462). Se puede desproteger el compuesto 19 para producir el compuesto 20. Cuando el grupo de protección es metilo, entre las condiciones de desprotección preferibles se incluyen borotribromuro en cloruro de metileno. Se puede transformar el compuesto 9 al compuesto final siguiendo los esquemas Ia y Ib.

Esquema Id



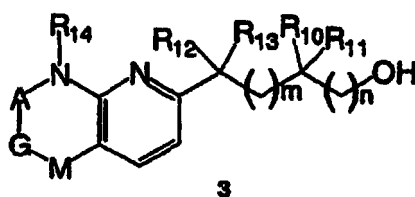
En el esquema Id, se puede hacer reaccionar el compuesto 15 con un alqueno 21 para producir el compuesto 19 aplicando una reacción de Heck. Entre las condiciones de acoplamiento preferibles se incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) como catalizador, tri-*t*-butilfosfina como ligando, carbonato de cesio como base y dioxano como disolvente (Fu G.C. y cols., J. Org. Chem. 1999, 64, 10-11; Hartwig y cols., J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 2677-2678). Alternativamente, se puede hacer reaccionar el compuesto 15 con 3,3,3-trietoxi-propina 22 para producir el compuesto 23. Entre las condiciones de acoplamiento preferibles se incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) como catalizador, yoduro de cobre (I) como co-catalizador y trietilamina como base. Se puede transformar el compuesto 23 al compuesto 19 por reducción o adición de conjugado con la unión triple. Las condiciones de reducción preferibles son clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) como catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno. En el caso de la adición de conjugado, las condiciones preferibles son acetilacetatonobis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) como catalizador, en presencia de un ácido o éster alquilo o aril borónico adecuado y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (Hayashy T. y cols., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9918-9919). Se puede transformar el compuesto 19 al compuesto final siguiendo el esquema Ic:

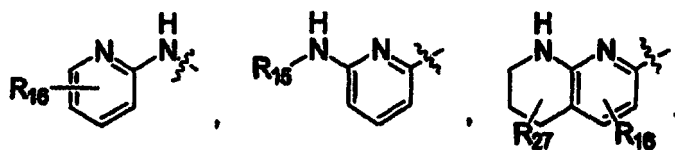
Esquema Ie



En el esquema Ie, se puede acilar el compuesto 24 por reacción de Fiedel-Crafts. Los compuestos preferibles consisten en el uso de un anhídrido en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo tricloruro de aluminio para obtener el compuesto 25. A continuación, se puede llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado con el tiol o alcohol apropiado 26 utilizando un catalizador de paladio adecuado, un ligando adecuado y una base para obtener el compuesto 27. En el caso del tiol, las condiciones de acoplamiento preferibles son tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) como catalizador, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno como ligando, trietilamina como base y N,N-dimetilformamida como disolvente (Ortar, G., y cols., Tetrahedron Letters, 1995, 3'6(23), 4133-4136). En el caso del alcohol, las condiciones de acoplamiento preferibles son acetato de paladio (II) como catalizador, [1,1']binaftalenil-2-il-di-terc-butil-fosfano como ligando y carbonato de cesio como base (Stephen Buchwald, personal communication). Se disuelve el compuesto 27 con un haluro de alquilo o un haluro de arilo, 28 y 29, en presencia de una base para producir el compuesto 30. En el caso de los haluros de arilo, las reacciones tienen lugar a través de una reacción de acoplamiento cruzado. Las condiciones de acoplamiento preferibles son acetato de paladio (II) como catalizador, bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano como ligando, y terc-butoxido sódico como base (Buchwald y cols., J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 1360-1370). Se alquila el compuesto 30 con el haluro de alquilo 31 para producir el compuesto 32 en condiciones normales. La reacción de Wittig del compuesto 32 con fosfano 33 produce el compuesto 34. La desprotección y la reacción de acoplamiento cruzado del compuesto 34 da lugar al compuesto 20.

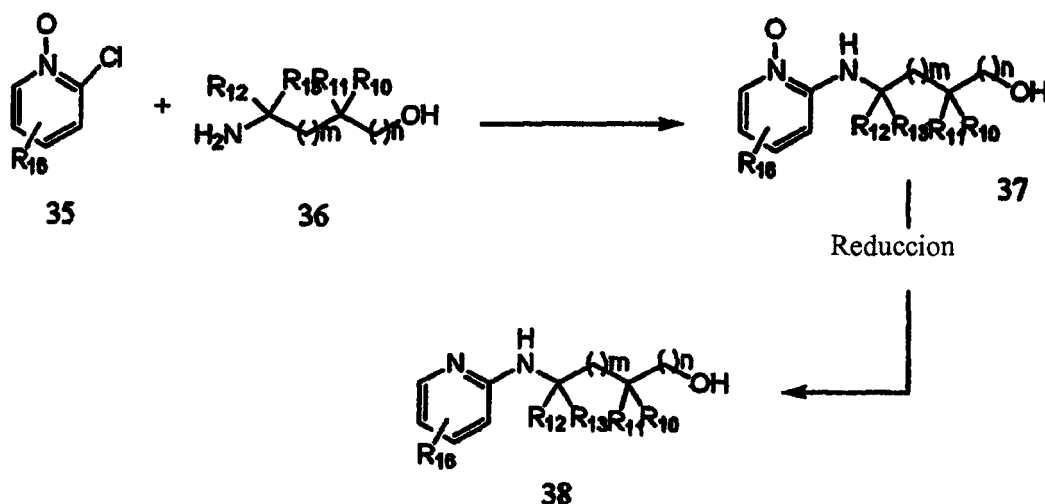
El esquema IIa, IIb, IIc, IId y IIe perfilan las etapas de síntesis para la producción del compuesto 3 según la presente invención, siendo W uno entre:





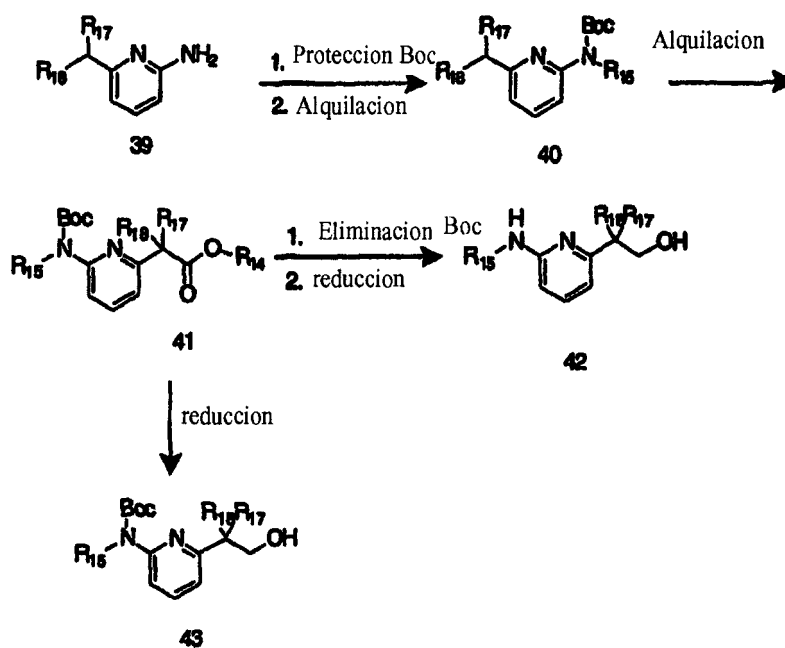
siendo A, gGy M tal como se han definido anteriormente, y siendo R^{10} a R_{16} y R_{27} tal como se han definido antes.

Esquema Iia



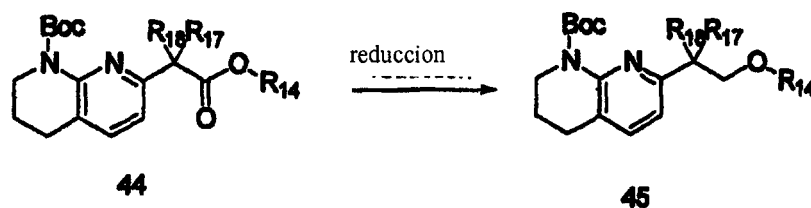
En el esquema Iia, se somete a reflujo un derivado de N-óxido de 2-cloropiridina 35 con alcohol aminoalquílico 36 en presencia de una base, como bicarbonato sódico, y un disolvente adecuado, como alcohol terc-amílico, para dar el compuesto 37. A continuación, se convierte el compuesto 37 al alcohol piridinil aminoalquílico 38 aplicando condiciones de reducción normales. Entre las condiciones preferibles se incluyen el tratamiento del compuesto 37 con ciclohexeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbono, y un disolvente, como etanol.

Esquema IIb



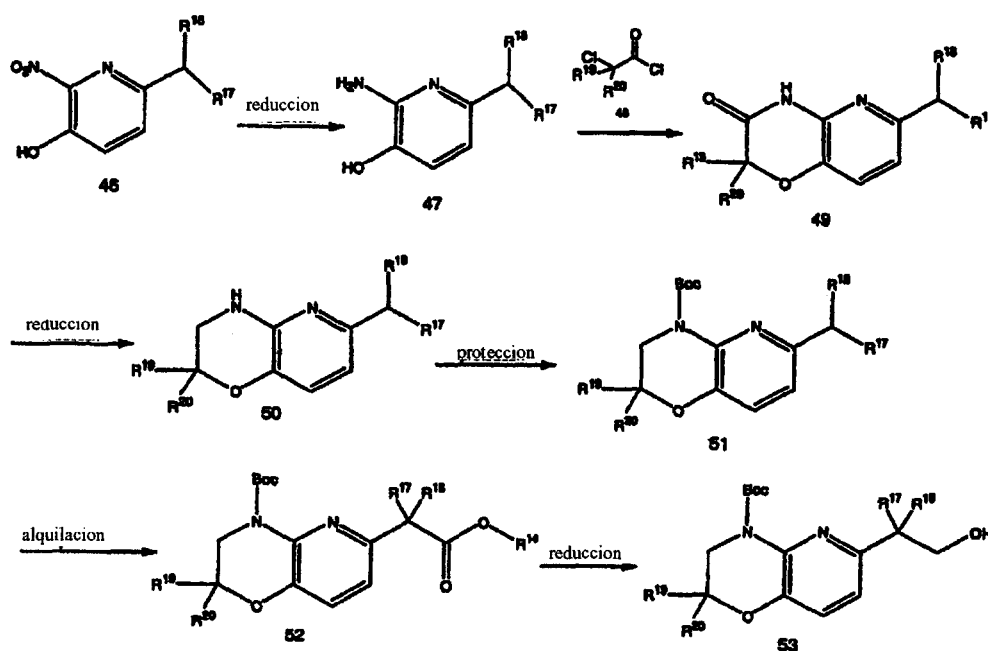
En el esquema II, en primer lugar se protege análogo de 2-amino-5-metilpiridina 39 con un grupo terc-butiloxycarbonilo (Boc) aplicando condiciones conocidas en la especialidad (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)), seguido del tratamiento con un haluro de alquilo, como yodometano, en presencia de una base, como hidruro sódico, y un disolvente, como tetrahydrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) para dar el compuesto 40. La conversión del compuesto 40 a 41 se lleva a cabo por reacción del compuesto 40 con una base, como diisopropilamida de litio (LDA), y carbonato de dietilo en un disolvente, como tetrahydrofurano (THF). Se elimina el grupo protector Boc del compuesto 41 a través de procedimientos normales conocidos en la especialidad (Green, T.W. y Wuts, P.G.M. *supra*), como por ejemplo ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. A continuación, se reduce el éster en condiciones normales, como por ejemplo hidruro de aluminio y litio (LAH) en tetrahydrofurano (THF), para dar el compuesto 42. Alternativamente, se puede tratar el compuesto 41 con un agente de reducción como borohidruro de litio en un disolvente como tetrahydrofurano para dar el compuesto 43.

Esquema IIc



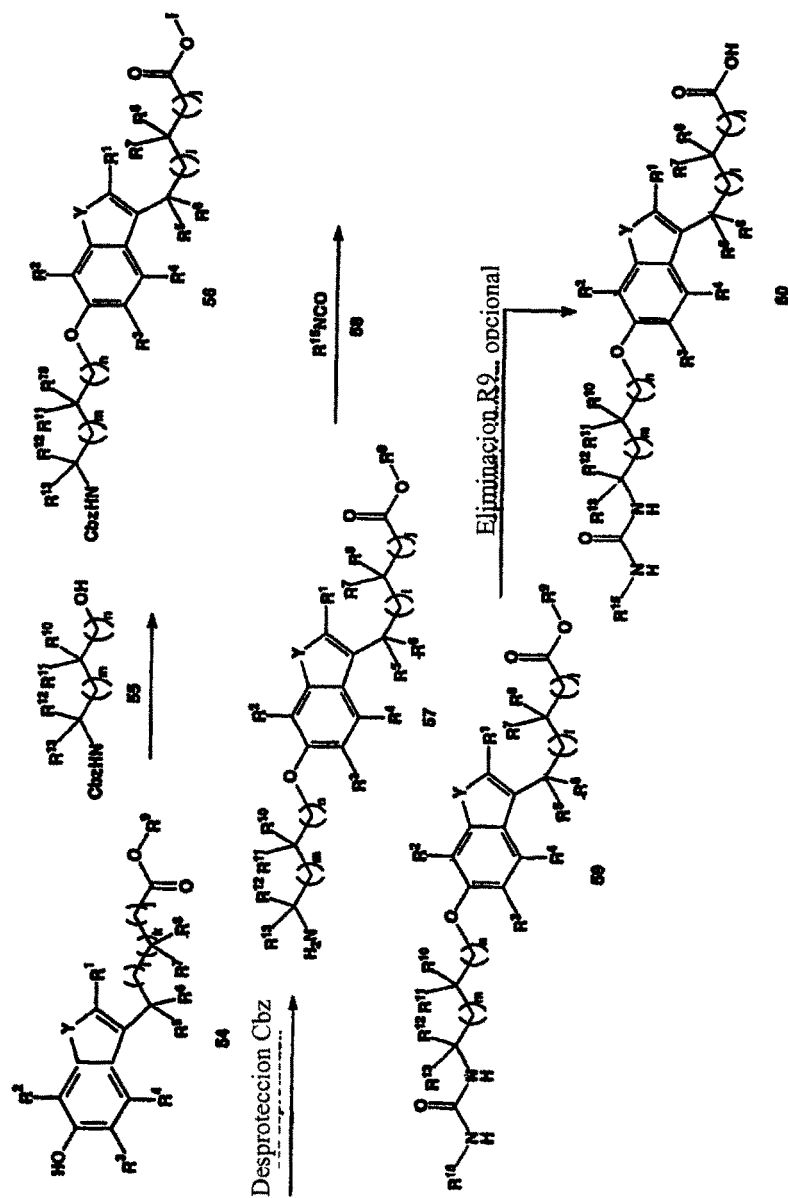
En el esquema IIc, se trata el compuesto 44 (Miller, H., Manley, P.J., PCT Int. Appl. N° WO 00/33838) con un agente de reducción como borohidruro de litio, en un disolvente como tetrahydrofurano, para dar el compuesto 45.

Esquema IId



En el esquema IId, se reduce un derivado de 3-hidroxi-6-metil 2-nitropiridina 46 en condiciones adecuadas, como por ejemplo, hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio, con un disolvente como etanol, para dar el compuesto 47. La reacción del compuesto 47 (L. Savelon, y cols., *Biorganic and Medicinal Chemistry*, 6, 133, (1998)) con cloruro de 2-haloácido 48, como por ejemplo cloruro de cloroacetilo, en presencia de una base como bicarbonato sódico, en disolventes adecuados, como agua y 2-butanona, da el compuesto 79. La reducción del compuesto 49 con un reactivo adecuado como hidruro de aluminio y litio en un disolvente adecuado, como THF, da el compuesto 50. Se protege el compuesto 50 utilizando condiciones adecuadas, para introducir un grupo protector, como por ejemplo Boc, para dar el compuesto 51 (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)). Se alquila el compuesto 51 en condiciones adecuadas, como la desprotonación con una base, como por ejemplo LDA, seguido de la reacción con un reactivo alquilante, como dialquilcarbonato, para producir el compuesto 52. Se obtiene la reducción del compuesto 53 con un reactivo de reducción adecuado, como borohidruro de litio en un disolvente, como tetrahydrofurano para dar el compuesto 53.

ESQUEMA IIi



Se copula fenol 54 en alcohol amino protegido con benciloxycarbonilo (Cbz) 55 utilizando un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O. *Synthesis*, 1 (1981)) para dar el compuesto 56. Entre las condiciones de acoplamiento preferibles se incluyen el uso de trialkilfosfina o triarilfosfina, como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano o cloruro de metileno, y un reactivo azodicarbonilo, como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

La desprotección del grupo protector Cbz se lleva a cabo por hidrogenación catalítica, utilizando paladio sobre carbono como catalizador, en disolventes como etanol o tetrahidrofurano. Se trata la amina 57 con isocianato 58 en un disolvente como acetonitrilo para dar el compuesto 59. Opcionalmente, se puede convertir el éster de urea 59 en ácido 60 a través de un procedimiento normal, como por ejemplo hidróxido sódico en un disolvente, como metanol y agua.

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a ensayo para determinar su capacidad para inhibir o antagonizar receptores de superficie celular $\alpha_v\beta_3$ ó $\alpha_v\beta_5$ a través de ensayos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. Dichos ensayo se describen en el ejemplo 4 del presente documento.

La presente invención proporciona también un método de tratamiento de estados mediados por integrina $\alpha_v\beta_3$ ó integrina $\alpha_v\beta_5$ a través de la inhibición o antagonización selectiva de receptores de superficie celular $\alpha_v\beta_3$ ó $\alpha_v\beta_5$, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la clase de compuestos representados por la fórmula I, administrándose uno o más compuestos de fórmula I en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y si se desea, otros ingredientes activos.

Más específicamente, la presente invención proporciona un método para la inhibición del receptor de superficie celular $\alpha_v\beta_3$. De forma más preferible, la presente invención proporciona un método para inhibir la reabsorción ósea, tratar la osteoporosis, inhibir hipercalcemia humoral de malignidad, tratar enfermedad de Paget, inhibir metástasis de tumor, inhibir neoplasia (crecimiento de tumor sólido), inhibir angiogénesis, incluyendo angiogénesis tumoral, reducir retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de premadurez y otras enfermedades oculares neovasculares, inhibir artritis, psoriasis y enfermedad periodontal e inhibir el desplazamiento celular del músculo liso incluyendo hiperplasia neointima y restenosis.

La presente invención proporciona también un método para inhibir el receptor de superficie celular $\alpha_v\beta_5$. De forma más preferible, la presente invención proporciona un método para inhibir angiogénesis asociada con estados patológicos como trastornos inflamatorios como inflamación inmune y no inmune, reumatismo articular crónico y psoriasis, trastornos asociados con invasión inapropiada o inoportuna de vasos como restenosis, proliferación capilar en placas ateroscleróticas y osteoporosis, y trastornos asociados con el cáncer, como tumores sólidos, metástasis de tumor sólido, angiofibromas, fibroplasia retrolental, hemangiomas, sarcoma de Kaposi y cánceres similares que requieren neovascularización para soportar el crecimiento de tumor. La presente invención proporciona asimismo un método para el tratamiento de enfermedades oculares caracterizadas por angiogénesis, como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, presunta histoplasmosis ocular, retinopatía de premadurez y glaucoma neovascular.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cáncer, incluyendo crecimiento de tumor, metástasis y angiogénesis. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para tratar cáncer de mama y cáncer de próstata.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de anemia de célula falciforme. Recientemente se ha relacionado la integrina $\alpha_v\beta_3$ con el mecanismo de adhesión de glóbulos rojos falciformes (RBC) a estructuras vasculares dentro del sistema circulatorio de los que padecen de anemia de célula falciforme. La adhesión de RBC es la responsable de los episodios recurrentes de crisis vasooclusivas dolorosas y daños orgánicos múltiples. Kaul y cols., *Blood* 95(2):368-373 (2000). Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales que se unen a $\alpha_v\beta_3$ inhiben la adhesión de RBC falciformes a la vasculatura del mesociego *ex vivo* en ratas. Id. Al bloquear la integrina $\alpha_v\beta_3$ que ayuda a la adhesión de células falciformes a componentes vasculares, se realiza una reducción de los efectos dañinos de la anemia de célula falciforme.

Los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema nervioso central (SNC). El tratamiento de dichos trastornos relacionados con el SNC incluye, sin limitarse sólo a ellos: tratamiento o prevención de pérdida neuronal asociada con ataque apoplético, isquemia, trauma del SNC, hipoglucemia y cirugía así como tratamiento de enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, tratamiento o prevención de consecuencias negativas de la sobreestimulación de los aminoácidos excitatorios, así como tratamiento de esquizofrenia, ansiedad, convulsiones, dolor crónico, psicosis, incluyendo anestesia y prevención de tolerancia opiácea.

Los estudios han demostrado que existe una correlación entre la actividad de integrina α_4 y el establecimiento de lesiones inflamatorias en el SNC. Brocke, S., y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:6896-6901 (1999). Específicamente, los anticuerpos dirigidos contra CD44 e integrina α_4 podrían interferir de diversos modos con el establecimiento de lesiones inflamatorias en el SNC y prevenir de este modo la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), una enfermedad inflamatoria del SNC similar a la esclerosis múltiple. Brocke en 6899.

Relton y sus colaboradores han demostrado que la inhibición de la actividad de integrina α_4 protege el cerebro contra lesión cerebral isquémica, y por tanto han relacionado la integrina α_4 como factor de la lesión cerebral aguda. Relton, y cols., *Stroke* 32(1):199-205 (2001).

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una cantidad efectiva dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, preferiblemente entre 1,0 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o se puede administrar el total de la dosis diaria en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Se incluye sobre todo entre dichos animales el ser humano, si bien no se pretende que la presente invención quede limitada.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a través de cualquier medio con el que se consiga el propósito pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativamente, o de forma paralela, la administración puede llevarse a cabo a través de una vía oral. La dosis que se administre dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, así como el tipo de tratamiento concurrente, si existe, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

20 Además de los compuestos farmacológicamente activos, los preparados farmacéuticos de los compuestos pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se fabrican según un modo conocido por sí mismo, como por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulado, obtención de grageas, disolución, o liofilizado. Por lo tanto, los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente, triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras la adición de auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener tabletas o núcleos de grageas.

30 Entre los excipientes adecuados se incluyen en particular, cargas como sacáridos, como por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, como por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogen fosfato cálcico, así como aglutinantes, como pasta de almidón, mediante el uso por ejemplo de almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, y/o polivinil pirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, como por ejemplo los almidones que se han mencionado y también carboximetil-almidón, polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, como alginato sódico. Los auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores del flujo y lubricantes, como por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilen glicol. Se proporcionan a los núcleos de grageas recubrimientos adecuados y, siendo deseable, que sean resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden emplear soluciones de sacárido concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparados de celulosa adecuados, como ftalato de acetil celulosa o ftalato de hidroxipropil metil celulosa. Se pueden añadir sustancias colorantes o pigmentos a los recubrimientos de tabletas o grageas, como por ejemplo, para su identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de las dosis de compuesto activo.

45 Otros preparados farmacéuticos que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener compuestos activos en formas de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, preferiblemente, se disuelven o suspenden los compuestos activos en líquidos adecuados como por ejemplo aceites grasos o parafina líquida. Adicionalmente, se pueden añadir estabilizantes.

55 Entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de compuestos activos en forma hidrosoluble, como por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Las sales alcalinas incluyen sales de amonio preparadas por ejemplo con Tris, hidróxido de colina, bis-tris propano, N-metilglucamina o arginina. Por otra parte, se pueden administrar suspensiones de compuestos activos, como suspensiones de inyección oleosa apropiadas. Entre los disolventes o vehículos lipófilos se incluyen aceites grasos, como por ejemplo aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintético, como por ejemplo oleato de etilo o triglicéridos o polietilen glicol-400 (los compuestos son adecuados en PEG-400). Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo carboximetil celulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes.

65 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en el ojo de animales y seres humanos en forma de gota, o incorporados en pomadas, geles, liposomas o discos poliméricos biocompatibles, pelets o soportados dentro de lentes de contactos. La composición intraocular también puede contener un vehículo oftálmico fisiológicamente compatible que podrá seleccionar la persona especializada en la técnica aplicando los criterios convencionales. Los vehículos se pueden seleccionar a partir de vehículos oftálmicos conocidos que incluyen, sin limitarse

sólo a ellos agua, poliéteres como polietilen glicol 400, polivinilos como polialcohol vínlico, povidona, derivados de celulosa como carboximetil celulosa, metil celulosa e hidroxipropil metil celulosa, derivados del petróleo como aceite mineral y petrolato blanco, grasas animales como lanolina, grasas vegetales como aceite de cacahuete, polímeros de ácido acrílico como gel de carboxilpolimetileno, polisacáridos como dextranos y glucosaminoglucanos como cloruro sódico y cloruro potasio, cloruro de zinc y tampón como bicarbonato sódico o lactato sódico. Se pueden emplear también moléculas de alto peso molecular. Los conservantes fisiológicamente compatibles que no inactivan los compuestos de la presente invención en la composición incluyen alcoholes como clorobutanol, cloruro de benzalconio y EDTA, o cualquier otro conservante apropiado conocido entre las personas especializadas en este campo.

Los ejemplos que se exponen a continuación, sirven para ilustrar, sin limitar, el método y las composiciones de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de las distintas condiciones y parámetros que se encuentren normalmente y sean evidentes para las personas especializadas en la técnica entran dentro del marco y espíritu de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il)propanoico

a) Síntesis de acetato de 3-yodofenilo

Se agitó una solución de 3-yodofenol (3 g, 13,6 mmoles), cloruro de acetilo (2,9 ml, 40,9 mmoles) y carbonato potásico (9,42 g, 68,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (75 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con NaOH 1N, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexanos para producir 2,3 g (65%) de acetato de 3-yodofenilo.

RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,57 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,08 (2H, m), 2,29 (3H, s).

b) Síntesis de acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenilo

Se añadió triisopropilsilanotiol (2,91 ml, 13,5 mmoles), gota a gota, a una suspensión de hidruro sódico (325 mg, 13,5 mmoles) en THF (10 ml). Una vez que cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió una solución de acetato de 3-yodofenilo (2,37 g, 9,0 mmoles) y tetralcis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,04 g, 0,9 mmoles) en tolueno (90 ml). Después del reflujo durante 16 horas bajo argón, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1N y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 1,53 g (52%) de acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenilo. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,34 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,08 (d, 18 H, J = 7,2 Hz).

c) Síntesis de 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo

Se añadió (trimetilsilil)diazometano (34 ml, 67 mmoles, solución 2,0 M en hexanos), gota a gota, a una solución de cloruro de etil succinilo (5 g, 30,3 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) durante un período de 30 minutos. Después de agitar durante 2 horas, se añadió lentamente bromuro de hidrógeno (14 ml, solución al 30% en ácido acético) durante 15 minutos. Después de agitar la reacción durante 1 hora más, se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para producir 4,3 g (64%) de 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo. RMN ^1H Cl_3CD δ : 4,13 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,96 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,24 (t, 1H, J = 7,2 Hz).

d) Síntesis de 5-(3-acetiloxifeniltio)-4-oxopentanoato de etilo

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (7 ml, 7,0 mmoles, 1M en THF) a una solución de acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenilo (1,53 g, 4,7 mmoles) THF (10 ml) bajo argón a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 15 minutos seguido de la adición de una solución de 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo (1,15 g, 5,17 mmoles) en THF (5 ml). Después de agitar durante 3 horas, se eliminó el disolvente al vacío y se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 920 mg (73%) de 5-(3-acetiloxifeniltio)-4-oxapentanoato de etilo. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,29 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 0,8, 7,6 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0 Hz), 4,12 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,75 (s, 2H), 2,89 (t, 2H, 6,8 Hz), 2,60 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,24 (t, 1H, J = 7,2 Hz).

e) Síntesis de 3-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)propionato de etilo

Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (20 ml) en un baño de agua con hielo a 0°C y se añadió a un matraz que contenía 5-(3-acetiloxifeniltio)-4-oxopentanoato de etilo (920 mg, 3,4 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y a continuación se vertió sobre hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó, se

ES 2 276 955 T3

filtró y se evaporó al vacío para producir 700 mg (82%) de 3-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo. RMN ^1H DMSO- d_6 δ : 9,59 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,08 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,4$ Hz), 4,06 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,70 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,16 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz).

5 f) Síntesis de (terc-butoxi)-N-(6-metil(2-piridil)carboxamida

Se calentaron 2-amino-6-picolina (10 g, 92,2 mmoles) y dicarbonato de diterc-butilo (22 g, 100,8 mmoles) a 50°C bajo argon durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se extrajo la reacción con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se niveló el aceite resultante a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexanos para producir 20,2 g (100%) de (terc-butoxi)-N-(6-metil(2-piridil)) carboxamida. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,70 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

15 g) Síntesis de (terc-butoxi)-N-metil-N-(6-metil(2-piridil)carboxamida

Se añadió lentamente (terc-butoxi)-N-(6-metil(2-piridil)carboxamida (20,2 g, 102 mmoles) disuelto en en N,N-dimetilformamida (75 ml) a una suspensión de hidruro sódico (3,67 g, 153 mmoles) en DMF (150 ml) a 0°C. Se templó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió yodruro de metilo (9,5 ml, 153 mmoles), gota a gota, a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió la mezcla de reacción sobre agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 15,3 (66%) de (terc-butoxi)-N-metil-N-(6-metil(2-piridil)carboxamida. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,50 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,38 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

25 h) Síntesis de 2-{6-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-2-piridil}acetato de etilo

Se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (6,16 ml, 44 mmoles) y THF (50 ml) a -78°C bajo argon, butil litio (27 ml, 44 mmoles, 1,6 M en hexano). Se templó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se enfrió la reacción a -78°C y se añadió gota a gota una solución de (terc-butoxi)-N-metil-N-(6-metil(2-piridil))carboxamida (5,0 g, 22 mmoles) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a -78°C, seguido de la adición de carbonato de dietilo (4,25 ml, 35 mmoles). Se templó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió la reacción con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el aceite amarillo resultante sobre gel de sílice para producir 2,45 g (38%) de 2-{6-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-2-piridil}acetato de etilo. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,57 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 4,18 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,76 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

i) Síntesis de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]acetato de etilo

Se añadió a una solución de 2-{6-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-2-piridil}acetato de etilo (3,56 g, 12,1 mmoles) en diclorometano (15 ml) ácido trifluoroacético (8 ml). Se agitó la reacción durante 16 horas. Se eliminó el disolvente al vacío y se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 2,2 g (100%) de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]acetato de etilo.

RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,41 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,15 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,64 (s, 2H), 2,88 (d, 3H, $J = 5,2$ Hz), 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

j) Síntesis de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etanol-1-ol

Se añadió una solución de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]acetato de etilo (2,2 g, 12,5 mmoles) en THF (30 ml), gota a gota, a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (1,24 g, 31,2 mmoles) en THF (25 ml) bajo argon a 0°C. Se agitó la reacción durante 30 minutos y se enfrió cuidadosamente con agua (4 ml) y NaOH 1N (4 ml). Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se lavó varias veces con acetato de etilo. Se secó el filtrado con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 1,50 g (79%) de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etanol-1-ol. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,35 (dd, 1H, $J = 7,6, 8,4$ Hz), 6,41 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,96 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,90 (d, 3H, $J = 3,2$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz).

k) Síntesis de metilsulfonato de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etilo

Se agitó una mezcla de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etanol-1-ol (300 mg, 1,9 mmoles), trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (0,17 ml, 2,2 mmoles) y diclorometano (15 ml) a 0°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 300 mg (69%) de metilsulfonato de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etilo. RMN ^1H Cl_3CD δ : 7,45 (dd, 1H, $J = 7,2, 8,4$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,33 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,65 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,92 (m, 6H).

l) *Síntesis de {6-[2-(3-yodofenoxi)etil](2-piridil)}metilamina*

Se añadió a una solución en agitación de 3-yodofenol (1,11 g, 5,1 mmoles), 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etan-1-ol (700 mg, 4,6 mmoles), trifenilfosfina (1,3 g, 5,1 mmoles) y THF (20 ml) azodicarboxilato de dietilo (0,80 ml, 5,1 mmoles) a 0°C. Después de agitar durante toda la noche bajo argón, a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 1,2 g (74%) de {6-[2-(3-yodofenoxi)etil](2-piridil)}metilamina. RMN ¹H Cl₃CD δ: 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,87 (m, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,51 (ancho s, 1H), 4,29 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,90 (d, 3H, J = 8 Hz).

m) *Síntesis de [6-(2-{3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenoxi}etil)(2-piridil)]metilamina*

Se añadió a una suspensión de hidruro sódico (128 mg, 5,1 mmoles) en THF (30 ml) triisopropilsilanotiol (1,1 ml, 5,1 mmoles) gota a gota. Una vez que cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió una solución de {6-[2-(3-yodofenoxi)etil](2-piridil)}metilamina (1,2 g, 3,4 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (390 mg, 0,3 mmoles) en tolueno (30 ml). Después del reflujo durante 16 horas bajo argón, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 1,34 g (95%) de [6-(2-{3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenoxi}etil)(2-piridil)]metilamina. RMN ¹H Cl₃CD δ: 7,38 (dd, 1H, J = 7,2, 8,0 Hz), 7,04 (m, 3H), 6,77 (m, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,90 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,85 (m, 3H), 1,09 (m, 2H).

n) *Síntesis de 5-(3-{2-[6-(metilamino)(2-piridil)]etoxi}feniltio)-4-oxopentanoato de etilo*

Se añadió a una solución de [6-(2-(3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropiltio]fenoxi)etil)(2-piridil)]metilamina (1,34 g, 3,2 mmoles) en THF (25 ml) bajo argón, fluoruro de tetrabutilamonio (3,5 ml, 3,5 mmoles, 1M en THF) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo (0,79 g, 3,5 mmoles) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se eliminó el disolvente al vacío y se cromatografió el resto del residuo sobre gel de sílice para producir 830 mg (64%) de 5-(3-{2-[6-(metilamino)(2-piridil)]etoxi}feniltio)-4-oxopentanoato de etilo. RMN ¹H Cl₃CD δ: 7,38 (dd, 1H, J = 7,2, 8,0 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,13 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,91 (m, 5H), 2,59 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

o) *Síntesis de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo*

Método o-1

Se disolvió 3-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,4 mmoles) en una cantidad mínima de DMF y se añadió cuidadosamente a una suspensión de hidruro sódico (10 mg, 0,4 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C bajo argón. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de metilsulfonato de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etilo (84 mg, 0,36 mmoles) en DMF (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió sobre agua con hielo. Se extrajo el producto con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 5,8 mg (4%) de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo.

Método o-2

Se disolvieron 3-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)-propanoato de etilo (100 mg, 0,4 mmoles) y 4-metilmorfolina (0,05 ml, 0,44 mmoles) en THF (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etan-1-ol (91 mg, 0,6 mmoles), trifenilfosfina (210 mg, 0,8 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,16 ml, 0,8 mmoles) a la mezcla sucesivamente. Después de agitar durante toda la noche bajo argón, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 30 mg (19%) de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo.

Método o-3

Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (20 ml) en un baño de agua con hielo a 0°C y se añadió a un matraz que contenía 5-(3-{2-[6-(metilamino)(2-piridil)]etoxi}feniltio)-4-oxopentanoato (830 mg, 2,1 mmoles) a 0°C. Se agitó la reacción a 0°C durante 15 minutos y después se vertió sobre hielo. Se neutralizó la solución con hidrogenocarbonato sódico sólido (pH = 7) y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para producir 250 mg (30%) de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo. RMN ¹H Cl₃CD δ: 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,2, 8,0 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,93 (m, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,15 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,90 (m, 5H), 2,74 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,25 (t, 1H, J = 7,2 Hz).

p) *Síntesis de ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il)propanoico*

Se añadió NaOH 1N (10 ml) a una solución de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]tiofen-3-il) propanoato y THF (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo. Se neutralizó la capa acuosa separada con HCl 1N a un pH = 6,5. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua destilada y se secó para producir 74 mg (55%) de ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi} benzo [b]tiofen-3-il)propanoico, como un sólido blanco. RMN ¹H DMSO-d₆ δ: 7,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 7,2, 8,0 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,37 (m, 1H), 6,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,90 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 6,4 Hz). Espectro de masa (LCMS, ESI) calculado para C₁₉H₂₁N₂O₃S 357,1 (M+H) encontrado: 357,3.

Ejemplo 2

Síntesis de ácido 3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico

a) *Éster terc-butílico de ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico*

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 7-etoxicarbonilmetil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (metodología de síntesis descrita en WO 00/33838) (16,11 g, 19,0 mmoles) en tetrahydrofurano (40 ml) a temperatura ambiente. Se colocó la solución bajo argón. Se añadió cuidadosamente borohidruro de litio [2M en tetrahydrofurano] (22,8 mmoles, 11,43 mL) y se sometió a reflujo a la reacción durante toda la noche (16 horas). Se vertió la mezcla en una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar una mezcla bruta, que se purificó por cromatografía de columna para dar éster terc-butílico de ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridina-1-carboxílico (49% de rendimiento). ¹H RMN (Cl₃CD) δ: 7,30 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

b) *Éster terc-butílico de ácido 7-{2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico*

Se disolvieron 3-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)propanoato de etilo (207 mg, 82,6 mmoles), éster terc-butílico de ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (276 mg, 99,2 mmoles) y trifenilfosfina (435 mg, 165 mmoles) en THF (15 ml) y se agitó durante 15 minutos bajo una atmósfera de argón a 0°C. A continuación, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,325 ml, 165 mmoles) a la mezcla. Después de agitar durante toda la noche bajo argón, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 338 mg (80%) de éster terc-butílico de ácido 7-{2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H; J = 2,3, 8,8 Hz), 6,93 (m, 2H), 4,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 4,14 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (m, 3H).

c) *Éster terc-butílico de ácido 7-{2-[3-(2-carboxi-etil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico*

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 7-{2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (338 mg, 0,66 mmoles) en THF (5 ml). A continuación, se añadió una solución de hidróxido sódico (132 mg, 3,30 mmoles) en agua (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese período, se evaporó el disolvente al vacío y se extrajo el producto bruto con acetato de etilo y ácido clorhídrico (1M). Se recogió la capa orgánica, se secó con sodio anhídrido, se sulfato, se filtró y se evaporó al vacío para producir 268 mg (84%) de éster terc-butílico de ácido 7-{2-[3-(2-carboxi-etil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,01 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 2,3, 8,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,73 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

d) *Ácido 3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}}propiónico*

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 7-{2-[3-(2-carboxi-etil)-benzo[b]tiofen-6-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (168 mg, 0,35 mmoles) en THF (10 ml). Se formaron burbujas de gas cloruro de hidrógeno a través de la solución hasta que desapareció el material de partida según TLC. A continuación, se evaporó el disolvente al vacío y se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice utilizando 5% de metanol/cloruro de metileno como disolvente para producir 32 mg (24%) de ácido 3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,55 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 1,88 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₁H₂₃N₂O₃S 383,14 (M+H) encontrado 383,3.

Ejemplo 3

*Síntesis de ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)(-2-piridil)etoxi]benzo[b]furan-3-il)propanoico*5 a) *Síntesis de acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxil]fenilo*

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (73 ml, 73, ml, 1M solución en THF), gota a gota, a una solución de monoacetato de resorcinol (10 g, 65,7 mmoles) en THF (100 ml) a 78°C bajo argón. Se agitó la solución durante 10 minutos y a continuación, se añadió cloruro de triisopropilsililo (15,5 ml, 73 mmoles), a través de una jeringuilla. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se repartió la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica, se filtró y se evaporó al vacío para producir 13 g de acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenilo bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,19 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,75 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,63 (t, 1H, J = 4 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,11 (d, 18 H, J = 7,0 Hz).

15 b) *Síntesis de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenol*

Se añadió una solución acuosa (50 ml) de NaOH (3,25 g, 81 mmoles) a una solución de acetato de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenilo (5 g, 16,2 mmoles) en THF (50 ml). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 3,89 g (90%) de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenol. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,06 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,42 (m, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,10 (d, 18 H, J = 7,0 Hz).

25 c) *Síntesis de [6-(2-{3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenoxi}etil(2-piridil)]metilamina*

Se añadieron a una solución en agitación de 3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenol (200 mg, 0,75 mmoles), 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etan-1-ol (104 mg, 0,68 mmoles), trifenilfosfina (199 mg, 0,75 mmoles) y THF (25 ml) azodicarboxilato de dietilo (0,12 ml, 0,75 mmoles) a 0°C. Se agitó la reacción durante toda la noche bajo argón. Se eliminó el disolvente al vacío y se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para producir 76 mg (28%) de [6-(2-{3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenoxi}etil(2-piridil)]metilamina. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,39 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,5 (m, 3H), 6,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,90 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,28 (m, 3H), 1,10 (d, 18 Hz, J = 7,0 Hz).

35 d) *Síntesis de 5-(3-{2-[6-(metilamino)(2-piridil)etoxi]fenoxi}-4-oxopentanoato de etilo*

Se añadió a una solución de [6-(2-{3-[1,1-bis(metiletil)-2-metil-1-silapropoxi]fenoxi}etil(2-piridil)]metilamina (1,60 g, 4,0 mmoles) en THF (30 ml) bajo argón a temperatura ambiente fluoruro de tetrabutilamonio (4,4 ml, 4,4 mmoles, 1M en THF). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de 5-bromo-4-oxopentanoato de etilo (0,98 g, 4,4 mmoles) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas más. Se eliminó el disolvente al vacío y se cromatografió el residuo restante sobre gel de sílice para producir 860 mg (56%) de 5-(3-{2-[6-(metilamino)(2-piridil)etoxi]fenoxi}-4-oxopentanoato de etilo. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,38 (m, 1H), 7,16 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,64 (m, 1H), 6,45 (m, 3H), 6,26 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 4,57 (s, 2H), 4,30 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,13 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,07 (m, 2H), 2,91 (m, 5H), 2,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

45 e) *Síntesis de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoato de etilo*

Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) en un baño de agua con hielo a 0°C y se añadió a un matraz que contenía 5-(3-{2-[6-(metilamino)(2-piridil)etoxi]fenoxi}-4-oxopentanoato de etilo (190 mg, 0,5 mmoles) a 0°C. Se agitó la reacción durante 15 minutos y después se vertió sobre hielo. Se neutralizó la solución con hidrogenocarbonato sódico sólido (pH = 7) y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica, se filtró y se evaporó al vacío para producir 104 mg (57%) de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoato de etilo. RMN ¹H (Cl₃CD) δ: 7,36 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,23 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,68 (ancho s, 1H), 4,15 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,87 (d, 3H, J = 5,1 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,26 (t, 1H, J = 7,4 Hz).

55 f) *Síntesis de ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoico*

Se añadió NaOH 1N (4 ml) a una solución de 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoato de etilo en THF (4 ml) y se agitó durante 16 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se neutralizó la capa acuosa con HCl 1N (pH = 6,5). Se filtró el precipitado resultante, se enjuagó con agua destilada y se secó para producir 70 mg (74%) de ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoico como un sólido blanco. RMN ¹H DMSO-d₆ δ: 7,54 (dd, 1H, J = 7,3, 8,6 Hz), 7,34 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 2,0, 8,6 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,94 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (t, 2H, J = 6,5 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₁₉H₂₁N₂O₄ 341,1 (M+H) encontrado 341,4.

Ejemplo 4

*Inhibición in vitro de enzimas purificadas**Ensayo de fibrinógeno IIb-IIIa*

Este ensayo se basa en el método de Dennis (Dennis, M.S., y cols., *Proteins* 15: 312-321 (1993)). Se recubrieron placas para ELISA, de 96 pocillos, de fondo plano, Costar 9018 durante toda la noche a 4°C con 100 μ L/pocillo de 10 μ g/mL de fibrinógeno humano (Calbiochem 341578) en Tris-HCl 20 mM pH 7,5, 150 mM de NaCl, CaCl_2 2 mM, 0,02% de NaN_3 (tampón TAC) y se bloqueó durante 1 hora a 37°C con 150 μ L/pocillo de tapón TAC que contenía 0,05% de Tween 20 y 1% de albúmina de suero bovino (tampón TACTB). Después de lavar 3 veces con 200 μ L/pocillo de Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,01% de Tween 20 (tampón PBST), se mezclaron controles o el compuesto de ensayo (0,027-20,0 μ M) con 40 μ g/mL de GPIIb/IIIa humano (Enzyme Research Laboratories) en tampón TACTB, y se incubaron 100 μ L/pocillo de estas soluciones durante 1 hora a 37°C. A continuación, se lavó la placa 5 veces con tampón PBST, y se incubaron 100 μ L/pocillo de un anticuerpo anti-GPIIb/IIIa monoclonal en tampón TACTB (1 μ g/mL, Enzyme Research Laboratories MabGP2b3a) a 37°C durante 1 hora. Después del lavado (5 veces con tampón PBST), se incubaron 100 μ L/pocillo de IgG anti-ratón de cabra conjugada con peroxidasa de rábano (Kirkegaard & Perry 14-23-06) a 37°C durante 1 hora (25 ng/mL en tampón PBST), seguido de un lavado con tampón PBST 6 veces. A continuación, se reveló la placa por adición de 100 μ L/pocillo de 0,67 mg de dihidrocloruro de o-fenilendiamina por mL de 0,012% de H_2O_2 , citrato sódico 22 mM, fosfato sódico 50 mM, pH 5,0 a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con 50 μ L/pocillo de H_2SO_4 2M, y se registró la absorbancia a 492 nm. Se calculó el porcentaje (%) de inhibición a partir de la media de tres determinaciones por separado en relación con los controles de tampón (sin añadir compuesto de ensayo) y se utilizó un ajuste de cuatro parámetros (Marquardt, D.W., *J. Soc., Industr. Appl. Math.* 11: 431-441 (1963)) para estimar la mitad de la concentración de concentración máxima (IC_{50}).

Ensayo de $\alpha_v\beta_3$ -vitronectina

El ensayo se basó en el método de Niiya (Niiya, K., y cols., *Blood* 70:475-483 (1987)). Se recubrieron placas para ELISA, de 96 pocillos, de fondo plano, Costar 9018 durante toda la noche, a temperatura ambiente con 100 μ L/pocillo de 0,4 μ g/mL $\alpha_v\beta_3$ humano (Chemicon CC1019) en tampón TS (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, MnCl_2 1 mM). Se realizaron las etapas posteriores a temperatura ambiente. Se bloquearon las placas durante 2 horas con 150 μ L/pocillo de tampón TS que contenía 1% de BSA (tampón TSB), y se lavó 3 veces con 200 μ L/pocillo de tampón PBST. Se mezclaron los controles o el compuesto de ensayo (0,0001-20,0 μ M) con 1 μ g/mL de vitronectina humana (Chemicon CC080) que se había biotinilado *in situ* con sulfo-NHS-LC-LC-biotina (Pierce 21338, 20:1 relación molar) y se incubaron 100 μ L/pocillo de estas soluciones (en tampón TSB) durante 2 horas. A continuación, se lavó la placa 5 veces con tampón PBST, y 100 μ L/pocillo de 0,25 μ g/mL de conjugado de peroxidasa de rábano - NeutrAvidina (Pierce 31001) en tampón TSB durante 1 hora. Tras un lavado con tampón PBST 5 veces, se reveló la placa y se calcularon los resultados tal como se describe en el ensayo fibrinógeno-IIb/IIIa. En la tabla 1 se presentan los valores IC_{50} para la inhibición de la interacción de vitronectina $\alpha_v\beta_3$ con otros compuestos de la invención.

TABLA 1

Actividad In Vitro de nuevos antagonistas $\alpha_v\beta_3$

Ejemplo #	IC_{50} (nM)
1	30
2	8
3	33

Ensayo de vitronectina $\alpha_v\beta_5$

El ensayo es similar al ensayo de vitronectina $\alpha_v\beta_3$. Se recubrieron placas para ELISA de 96 pocillos, de fondo redondo, Costar 9018 durante toda la noche a temperatura ambiente con 100 μ L/pocillo de 1 μ g/mL de $\alpha_v\beta_5$ humano (Chemicon CC1023) en tampón TS. Se bloquearon las placas durante 2 horas a 30°C con 150 μ L/pocillo de tampón TSB, y se lavó 3 veces con 200 μ L/pocillo de tampón PBST. Se mezclaron controles o compuestos de ensayo (0,027-20 μ M) con 1 μ g/mL de vitronectina humana (Chemicon CC080) que había sido biotinilada *in situ* con sulfa-NHS-LC-LC-biotina (Pierce 21338, 20:1 relación molar) y se incubaron 100 μ L/pocillo de estas soluciones (en tampón TSB), a 30°C durante 2 horas. A continuación, se lavó la placa 5 veces con tampón PBST, y se incubaron 100 μ L/pocillo de 0,25 μ g/mL de conjugado de peroxidasa de rábano - NeutrAvidina (Pierce 31001) en tampón TSB a 30°C durante 1 hora. Después de un lavado con tampón PBST 6 veces, se reveló la placa y se calcularon los resultados tal como se describe para el ensayo de fibrinógeno-IIb/IIIa.

ES 2 276 955 T3

Ejemplo 5

Preparación de tabletas

- 5 Se prepararon tabletas que contenían 25,0, 50,0 y 100,0 mg, respectivamente, del compuesto del ejemplo 1 (“compuesto activo”) tal como se ilustra a continuación.

Tableta para dosis que contienen de 25 a 100 mg del compuesto activo

10		Cantidad-mg		
	Compuesto activo	25,0	50,0	100,00
	Celulosa microcristalina	37,25	100,0	200,0
15	Almidón de maíz comestible modificado	37,25	4,25	8,5
	Estearato de magnesio	0,50	0,75	1,5

- 20 Se mezclan el compuesto activo, celulosa y una porción del almidón de maíz y se granulan para formar una pasta de almidón de maíz al 10%. Se tamiza el granulado resultante, se seca y se mezcla con el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio. A continuación, se comprime el granulado resultante en tabletas que contienen 25,0, 50,0 y 100,0 mg, respectivamente, de ingrediente activo por tableta.

Ejemplo 6

Preparación de solución intravenosa

Se prepara una forma de dosis intravenosa del compuesto del ejemplo 1 (“compuesto activo”) del siguiente modo:

Solución intravenosa que contiene de 0,5-10,0 mg del compuesto activo

30	Compuesto activo	0,5-10,0 mg
	Citrato sódico	5-50 mg
	Ácido cítrico	1-15 mg
35	Cloruro sódico	1-8 mg
	Agua para inyección (USP)	q.s. para 1 ml

- 40 Empleando las cantidades indicadas, se disuelve el compuesto activo a temperatura ambiente en una solución previamente preparada de cloruro sódico, ácido cítrico y citrato sódico en agua para inyección (USP, ver página 1636 de la farmacopea de Estados Unidos/Formulario Nacional para 1995, publicado por United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994).

45

50

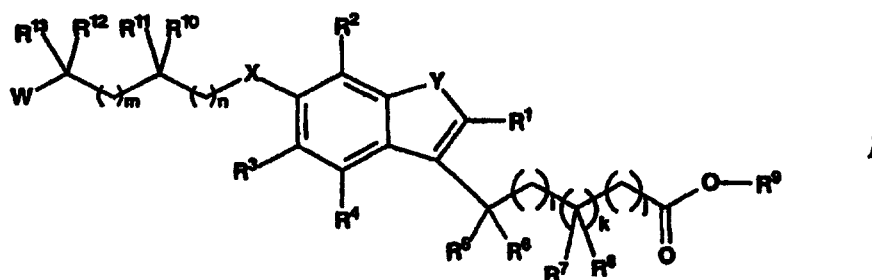
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que presenta la fórmula I:



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

R^1 representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o aralquilo;

R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o aralquilo;

Y es oxígeno o azufre;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo o heterociclo que tiene de 5 a 14 eslabones de anillo; sustituidos opcionalmente con uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo o arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquilalcoxiarilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanofilo, carboxialquilo; asimismo, en la que arilo o el grupo arilo de cualquiera de las fracciones que contienen arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquilalcoxiarilo, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanofilo, carboxialquilo;

o R^5 y R^7 se toman juntos para formar $-(CH_2)_s-$, siendo s 0 o 1 a 4, y definiéndose R^6 y R^8 como se han definido anteriormente;

o R^{10} y R^{11} se toman juntos para formar $-(CH_2)_t-$, siendo t de 2 a 8, y siendo R^5 y R^7 tal como se han definido anteriormente; o R^7 y R^8 se toman juntos para formar $-(CH_2)_u-$ siendo u de 2 a 8, y siendo R^5 y R^6 tal como se han definido anteriormente;

i es de 0 a 4;

j es de 0 a 4; y

k es 0 ó 1;

R^9 es hidrógeno o una funcionalidad que actúa como profármaco seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, dialquilaminoalquilo, 1-morfolinoalquilo, 1-piperidinilalquilo, piridinilalquilo, alcoxi (alcoxi) alcoxialquilo, o (alcoxycarbonil)oxietilo;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, arilo o aralquilo;

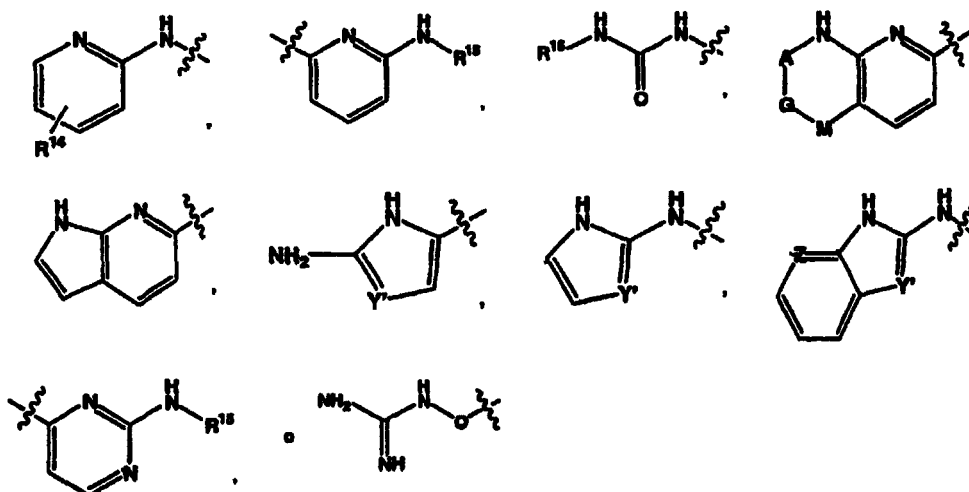
o R^{10} y R^{11} se toman juntos para formar $-(CH_2)_p-$ siendo p de 2 a 8, mientras que R^{12} y R^{13} se definen como se han definido anteriormente; o R^{12} y R^{13} se toman juntos para formar $-(CH_2)_q-$ siendo q de 2 a 8, mientras que R^{10} y R^{11} son como se han definido antes; o R^{10} y R^{12} se toman juntos para formar $-(CH_2)_r-$ mientras que r es cero 1 ó 2, siendo R^{11} y R^{13} tal como se han definido anteriormente;

X representa oxígeno, azufre, CH_2 , ó NH;

n es de 0 a 4;

m es de 0 a 4;

W es:



en las que:

A, G y M son independientemente oxígeno, azufre, CH_2 , CH-R^a , $\text{C(R}^a\text{)(R}^b\text{)}$, NH o N-R^a , seleccionándose R^a y R^b independientemente entre alquilo, haloalquilo o arilo;

Y' es NH, azufre o CH;

Z es N ó CH;

R^{15} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o arilalquilo; y

R^{14} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 representa hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, o aralquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, fenilo, bencilo o fenietilo.

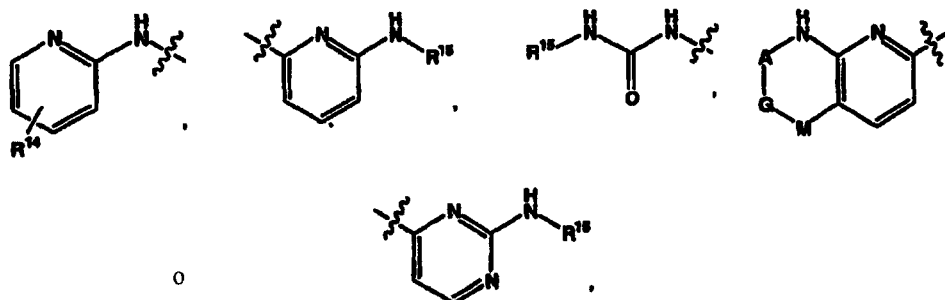
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o aralquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es oxígeno o CH_2 .

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es:



en la que:

A, G y M son independientemente oxígeno, azufre, CH₂, CH-R^a, C(R^a)(R^b), NH o N-R^a, seleccionándose R^a y R^b independientemente entre alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, arilo o arilalquilo de C₁-C₆; y

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo(C₁-C₆) de C₆-C₁₀, aminoalquilo de C₁-C₆, monoalquil(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquil(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), carboxialquilo(C₁-C₆), hidroxialcoxi C₁-C₆, monoalquil(C₁-C₄)amino, o dialquil(C₁-C₄)amino.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ y R⁷ se toman juntos para formar -(CH₂)_s- donde s es cero ó 1 a 4, y R⁶ y R⁸ son cada uno de ellos hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar -(CH₂)_t-, t es 2 a 5 y R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que i y j son cero.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que k es 1.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁹ es hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que i y j son cada uno de ellos cero; k es uno; R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno de ellos hidrógeno; y R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ o aralquil(C₁-C₄) de C₆-C₁₀.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R¹ es hidrógeno o -CH₃;

R², R³, R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son hidrógeno;

X es oxígeno o CH₂;

n es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, aralquilo de C₆-C₁₀;

o uno de la combinación de R⁵ o R⁶, R⁷ o R⁸, R⁵ y R⁷ se toman juntos para formar -(CH₂)_s- donde s es 1, siendo el resto R⁵-R⁸ como se han definido antes;

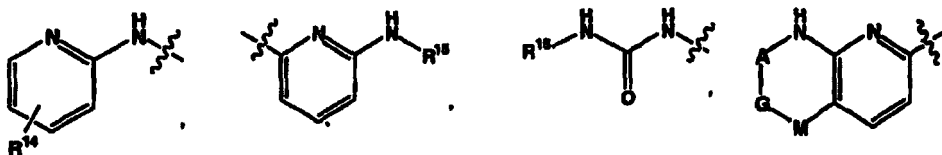
i es 0 ó 1;

j es 0 ó 1; a

k es 0 ó 1;

R⁹ es hidrógeno o alquilo;

W es:





5

en las que:

10 A, G y M son independientemente oxígeno, azufre, CH₂, CH-R^a, C(R^a)(R^b), NH ó N-R^a, seleccionándose independientemente R^a y R^b entre alquilo de C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o arilo de C₆-C₁₀;

R¹⁵ es aralquil(C₁-C₆) de C₆-C₁₀, y

15 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄.

17. El compuesto de la reivindicación 1, que es uno entre:

ácido 3-(6-{2-[6-metilamino]-2-piridil}etoxi)benzo[b]tiofen-3-il) propanoico;

20 ácido 3-(6-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}benzo[b]furan-3-il)propanoico;

ácido 3-quinolin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

25 ácido 3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-3-quinolin-3-il-propiónico;

ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

30 ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-6-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

35 ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

40 ácido 3-piridin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-3-il}propiónico;

ácido 3-(5-fenil-piridin-3-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzo[b]tiofen-3-il}-propiónico;

ácido 3-quinolin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}propiónico;

45 ácido 3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-3-quinolin-3-il-propiónico;

ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)etoxi]-benzofuran-3-il}propiónico;

50 ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]-oxazin-6-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

55 ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]benzofuran-3-il}-propiónico;

ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{6-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi-benzofuran-3-il}-propiónico;

60 ácido 3-piridin-3-il-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzofuran-3-il}propiónico y

ácido 3-(5-aril-piridin-3-il)-3-{6-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-benzofuran-3-il}propiónico;

o una sal, hidrato, solvato o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

65 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

19. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento de tumor, metástasis, osteoporosis, restenosis, inflamación, degeneración macular, retinopatía diabética, artritis reumatoide y anemia de célula falciforme.

20. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de crecimiento de tumor.

21. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de osteoporosis.

22. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de restenosis.

23. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de inflamación.

24. Uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de degeneración macular.

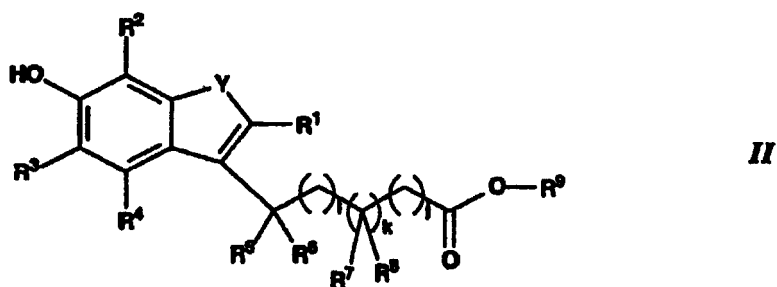
25. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de retinopatía diabética.

26. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de artritis reumatoide.

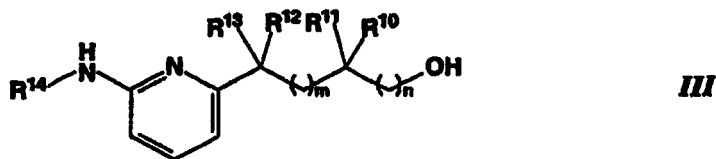
27. Uso según la reivindicación 19 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de anemia de célula falciforme.

28. Proceso para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula II:



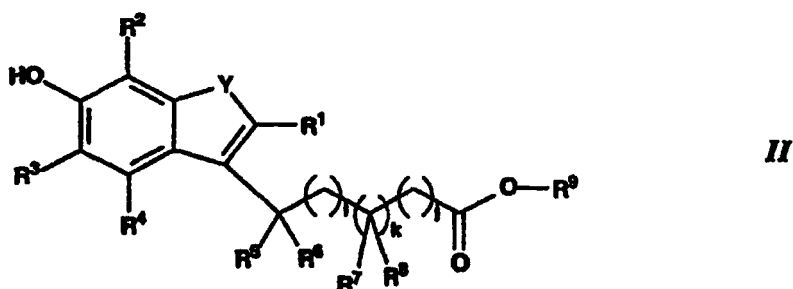
o una sal, hidrato o solvato del mismo, siendo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, i, j y k como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, siendo R¹⁴ como se ha definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto según la reivindicación 1.

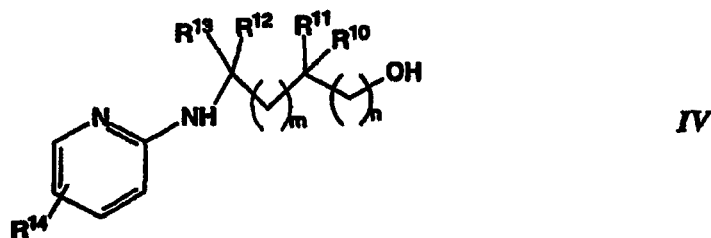
29. Un proceso para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula II:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , i , j y k son como se han definido en la reivindicación 1,

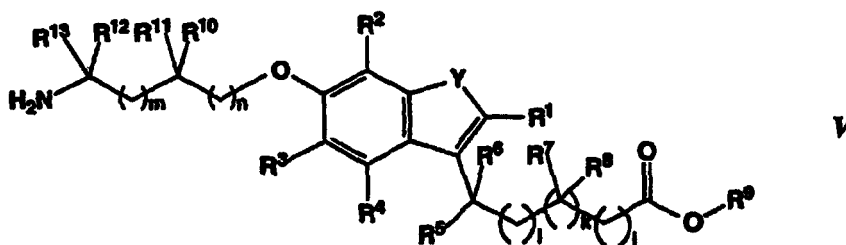
con un compuesto de fórmula IV:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, siendo R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m y n como se han definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto según la reivindicación 1.

30. Un proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula V:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , i , j , k , y n son como se han definido en la reivindicación 1,

con $R^{15}NCO$, donde R^{15} es como se ha definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto según la reivindicación 1.

31. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el sistema nervioso central (SNC), seleccionado entre pérdida neuronal asociada con ataque apoplético, isquemia, trauma en el SNC, hipoglucemia, cirugía, una enfermedad neurodegenerativa, una consecuencia negativa de la sobrestimulación de uno o más aminoácidos excitatorios, ansiedad, convulsiones, dolor crónico, psicosis, anestesia o tolerancia a los opiáceos.

32. Uso según la reivindicación 31 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de pérdida neuronal asociada con ataque apoplético.

33. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de pérdida neuronal asociada con isquemia.

34. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de pérdida neuronal asociada con trauma en el SNC.

35. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de pérdida neuronal asociada con hipoglucemia.

36. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de pérdida neuronal asociada con el resultado de cirugía.

37. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de pérdida neuronal asociada con el resultado de una enfermedad neurodegenerativa.

38. Uso según la reivindicación 37 en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

ES 2 276 955 T3

39. uso según la reivindicación 31 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de una consecuencia negativa de la sobreestimulación de uno o más aminoácidos excitatorios.

40. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de esquizofrenia.

41. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de ansiedad.

42. Uso según la reivindicación 31 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de convulsiones.

43. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de dolor crónico.

44. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de psicosis.

45. Uso según la reivindicación 31, en el que el medicamento sirve para el tratamiento de anestesia.

46. Uso según la reivindicación 31 en el que el medicamento sirve para el tratamiento de tolerancia a los opiáceos.