



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 534**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06765513 .4**  
96 Fecha de presentación : **02.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1893197**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Derivados de bencimidazol sustituidos con cromano como antagonistas de la bomba de ácidos.**

30 Prioridad: **14.06.2005 US 690626 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.02.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.02.2010**

73 Titular/es: **RaQualia Pharma Inc.**  
**2, Aza 5-gochi, taketoyo-cho**  
**Chita-gun, Aichi-ken 470 2341, JP**

72 Inventor/es: **Koike, Hiroki y**  
**Sakakibara, Sachiko**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 332 534 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de bencimidazol sustituidos con cromano como antagonistas de la bomba de ácidos.

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere a derivados de bencimidazol sustituidos con cromano. Estos compuestos tienen una actividad inhibitoria selectiva de la bomba de ácidos. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, un procedimiento de tratamiento y su uso, que comprende los derivados anteriores para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad moduladora de la bomba de ácidos; en particular, por la actividad inhibitoria de la bomba de ácidos.

Está bien establecido que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son profármacos que sufren un reordenamiento químico catalizado por ácido que permite inhibir la ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> mediante la unión covalente a sus restos cisteína (Sachs, G. y col., *Digestive Diseases and Sciences*, 1995, 40, 3S-23S; Sachs y col., *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35, 277-305.). Sin embargo, a diferencia de los IBP, los antagonistas de la bomba de ácidos inhiben la secreción de ácido a través de la inhibición reversible competitiva con potasio de la ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. El SCH28080 es uno de estos inhibidores reversibles que se ha estudiado exhaustivamente. Otros agentes más novedosos (revaprazán, soraprazán, AZD-0865 y CS-526) se han usado en ensayos clínicos que confirman su eficacia en humanos (Pope, A.; Parsons, M., *Trends in Pharmacological Sciences*, 1993, 14, 323-5; Vakil, N., *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 19, 1041-4049). En general, se ha encontrado que los antagonistas de la bomba de ácidos son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, como enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), dolor visceral, pirosis, náuseas, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de las vías respiratorias o asma (Kiljander, Toni O., *American Journal of Medicine*, 2003, 115 (Supl. 3A), 65S-71S).

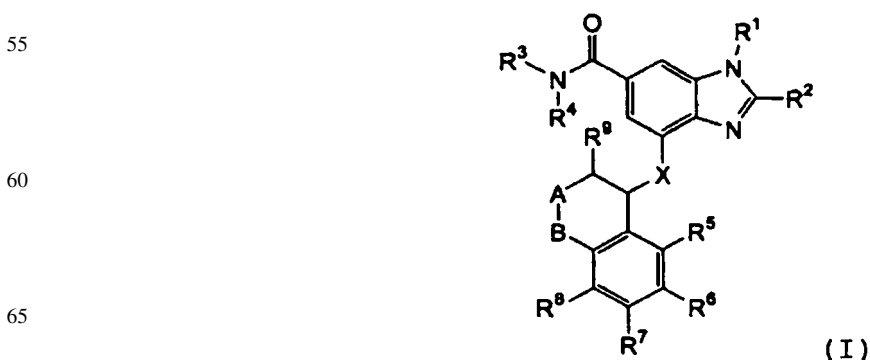
En el documento WO04/054894 se describen compuestos conocidos como antagonistas de la bomba de ácidos. En el documento se hace referencia a determinados compuestos que tienen una estructura de bencimidazol.

Existe la necesidad de proporcionar nuevos antagonistas de la bomba de ácidos que sean buenos candidatos farmacológicos y aborden las necesidades no cubiertas por los IBP para el tratamiento de enfermedades. En particular, los compuestos preferidos deben unirse potentemente a la bomba de ácidos mostrando, al mismo tiempo, poca afinidad por otros receptores y mostrando actividad funcional como inhibidores de la secreción de ácido en el estómago. Deben absorberse bien en el tubo digestivo, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. No deben ser tóxicos. Asimismo, el candidato farmacológico ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y de fácil formulación.

40 **Resumen de la invención**

En esta invención, se ha encontrado ahora que la nueva clase de compuestos que tienen un resto cromano muestran actividad inhibitoria de la bomba de ácidos y propiedades favorables como candidatos farmacológicos y son, por tanto, útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por las actividad inhibitoria de la bomba de ácidos, como enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, ERGE, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por AINE, gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, ERNE, dolor visceral, pirosis, náuseas, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de las vías respiratorias o asma (en lo sucesivo "enfermedades APA").

La presente invención proporciona un compuesto con la siguiente fórmula (I):



donde

-A-B- es -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- o -CH<sub>2</sub>-S-;

5 X es un O o NH;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí, alcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

15 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados entre hidroxí, alquilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sup>5</sup>-R<sup>8</sup> son independientemente H, halógeno, hidroxí, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> y

20 R<sup>9</sup> es H, hidroxí o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las realizaciones preferidas de este compuesto son las que se definen en las reivindicaciones 2 a 4 adjuntas.

Aún más, la presente invención proporciona el uso del compuesto anterior o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inhibitoria de la bomba de ácidos.

30 Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Además, la invención proporciona el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inhibitoria de la bomba de ácidos en un sujeto mamífero incluso en humanos.

Ejemplos de afecciones mediadas por la actividad inhibitoria de la bomba de ácidos incluyen, pero sin limitaciones, las enfermedades APA.

40 Los compuestos de la presente invención pueden mostrar buena biodisponibilidad, menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteínas aparte de la bomba de ácidos, menos interacción con otros fármacos y buena estabilidad farmacológica.

### 45 Descripción detallada de la invención

En los compuestos de la presente invención:

50 Donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son el grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, este grupo alquilo C<sub>1-4</sub> puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo. De estos, se prefiere un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, siendo más preferido un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> y especialmente preferido un grupo metilo.

55 Donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> y el sustituyente de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son el grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, esto representa un grupo cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, y cuyos ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De estos, se prefiere el grupo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, siendo más preferido un grupo ciclopropilo.

60 Donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, este grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros representa un grupo heterocíclico saturado con tres a cinco miembros en el anillo seleccionados entre átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, aparte de dicho átomo de nitrógeno, y cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, un grupo pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y acetidinilo. De estos, los más preferidos son los grupos pirrolidinilo, acetidinilo y piperazinilo.

65 Donde el sustituyente del grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros es el grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, esto representa dicho grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo hidroxí, y cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, un grupo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxí-1-metiletilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxí-2-metilpropilo y 3-hidroxí-1-metilpropilo. De estos, se prefiere un grupo hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, siendo el grupo hidroximetilo el más preferido.

## ES 2 332 534 T3

Donde el sustituyente del grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros es el grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, esto representa un grupo carbonilo sustituido con dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, un grupo formilo, acetilo, propionilo y butirilo. De estos, se prefiere un grupo acetilo.

5 Donde R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y los sustituyentes de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, esto representa un átomo de oxígeno sustituido con dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cuyo ejemplos incluyen, pero sin limitaciones, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi. De estos, se prefiere el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, siendo más preferido un grupo metoxi.

10 Donde R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y el sustituyente de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son el átomo de halógeno, este puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De estos, se prefiere un átomo de flúor.

Donde -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -S-CH<sub>2</sub>-, -A- se corresponde con -O- o -S- y -B- se corresponde con -CH<sub>2</sub>-.

15 Donde -A-B- es -CH<sub>2</sub>-O- o -CH<sub>2</sub>-S-, -A- se corresponde con -CH<sub>2</sub>- y -B- se corresponde con -O- o -S-.

Los términos “*tratando*” y “*tratamiento*”, como se usan en este documento, se refieren al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluido la reversión, alivio, inhibición del proceso o la prevención del trastorno o afección al cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho desorden o afección.

20 Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en este documento, en la que:

(A) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- o -CH<sub>2</sub>-S-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, estando dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo acetidinilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperazinilo, estando dicho grupo acetidinilo, dicho grupo pirrolidinilo y dicho grupo piperazinilo sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

(B) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> que está sustituido o no sustituido con un grupo hidroxilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo acetidinilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperazinilo, estando dicho grupo acetidinilo, dicho grupo pirrolidinilo y dicho grupo piperazinilo sustituidos o no sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

(C) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- o -CH<sub>2</sub>-S-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, un grupo acetidinilo o un grupo piperazinilo, estando dicho grupo pirrolidinilo, dicho grupo acetidinilo y dicho grupo piperazinilo sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

(D) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, que está sustituido o no sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un grupo hidroxilo y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

(E) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

## ES 2 332 534 T3

R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

5 (F) -A-B- es -CH<sub>2</sub>-O- o -CH<sub>2</sub>-S-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo que está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

15 (G) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

20 (H) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R<sup>7</sup> es un átomo de halógeno; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

25 (I) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> so, independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R<sup>7</sup> es un átomo de halógeno; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

30 (J) -A-B- es -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno un grupo metilo; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

35 (K) -A-B- es -CH<sub>2</sub>-O-; X es un átomo de oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno un grupo metilo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno un grupo metilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo acetidin-1-ilo, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxipirrolidin-1-ilo o un grupo 4-acetilpiperazin-1-ilo; R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo; y R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno.

40

Las clases preferidas del compuesto de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en este documento, en el que:

45 (a) -A-B- es -O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-;

(b) R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

(c) R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

50

(d) R<sup>1</sup> es un grupo metilo;

(e) R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

55

(f) R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(g) R<sup>2</sup> es un grupo metilo;

60 (h) R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

(i) R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

65 (j) R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo;

(k) R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está sustituido o no sustituido con un grupo hidroxilo;

## ES 2 332 534 T3

(l) R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(m) R<sup>3</sup> es un grupo metilo o un grupo 2-hidroxietilo;

(n) R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

(o) R<sup>4</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

(p) R<sup>4</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(q) R<sup>4</sup> es un grupo metilo;

(r) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente con un átomo de nitrógeno adicional, estando dicho grupo heterocíclico sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

(s) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, un grupo acetidinilo o un grupo piperazinilo, estando dicho grupo pirrolidinilo, dicho grupo acetidinilo o dicho grupo piperazinilo sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

(t) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, un grupo acetidinilo o un grupo piperazinilo, estando dicho grupo pirrolidinilo, dicho grupo acetidinilo o dicho grupo piperazinilo sustituidos o no sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, un grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

(u) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, que está sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

(v) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, que está sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo y un grupo 2-hidroxietilo.

(w) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo acetidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxil-3-metilacetidin-1-ilo, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, un grupo 2-hidroximetilpirrolidin-1-ilo, un grupo 4-acetilpiperazin-1-ilo o un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo;

(x) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo acetidin-1-ilo, un grupo 3-hidroxipirrolidin-1-ilo o un grupo 4-acetilpiperazin-1-ilo;

(y) R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(z) R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo;

(aa) R<sup>5</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(bb) R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor;

(cc) R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

(dd) R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(ee) R<sup>5</sup> es un grupo metilo;

(ff) R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

(gg) R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno;

(hh) R<sup>7</sup> es un átomo de cloro o un átomo de flúor;

(ii) R<sup>7</sup> es un átomo de flúor;

(jj) R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

## ES 2 332 534 T3

(kk) R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno;

(ll) R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

5 (mm) R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno.

De estas clases de compuestos, también se prefiere cualquier combinación entre (a) y (mm).

10 Una realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por 4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-benzimidazol-6-carboxamida; 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-benzimidazol-6-carboxamida; N,N,1,2-tetrametil-4-[(5-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1H-benzimidazol-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) son las sales de adición de ácidos y las sales de base (incluido disales) del mismo.

20 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de los ácidos que forman sales no tóxicas. Entre los ejemplos se encuentran las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisalato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estarato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

25 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de aquellas formas de sales no tóxicas. Entre los ejemplos se encuentran las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

30 Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando entre sí soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseados, según lo apropiado. La sal puede precipitarse a partir de la solución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de  
35 completamente ionizada a prácticamente no ionizada.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y uno o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el solvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona y d<sub>6</sub>-DMSO.

45 La expresión "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, isómeros de los mismos (como isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define más adelante en este documento y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).

50 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando el compuesto contiene un resto cetona, se puede producir un isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

55 Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), como compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de ellos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es óptimamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

60 La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables en los que se han sustituido uno o más átomos por otros que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que encuentra normalmente en la naturaleza.

65 Ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención son isótopos de hidrógeno, como <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, carbono, como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro, como <sup>36</sup>Cl, flúor, como <sup>18</sup>F, yodo, como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno, como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, fósforo, como <sup>32</sup>P y azufre, como <sup>35</sup>S.

Determinados compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y los medios de detección disponibles.

La sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , pueden ofrecer ciertas ventajas metabólicas como consecuencia de la mayor estabilidad terapéutica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de las necesidades de dosis y, por tanto, pueden ser preferibles en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , pueden ser útiles en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para analizar la ocupación del receptor sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse, en general, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos que acompañan y preparaciones que usan un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Todos los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación, mediante los procedimientos específicos descritos en la sección de ejemplos y la sección de preparaciones o mediante modificaciones habituales de los mismos. La presente invención también abarca uno o más de estos procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), además de cualquier producto intermedio nuevo usado en los mismos.

### Síntesis general

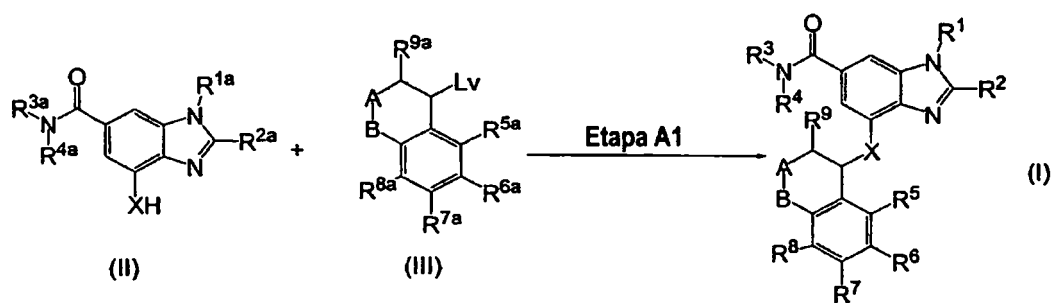
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante diversos procesos bien conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra a continuación en los procedimientos A a D.

Todas las materias primas de las síntesis generales siguientes pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse mediante los procedimientos E a G siguientes o mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, como los recogidos en los documentos WO 2000078751 y WO 2004054984 y cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia.

#### Procedimiento A

Este muestra la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema de reacción A



En el esquema de reacción A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, A, B y X son cada uno como se define anteriormente; Lv es un grupo saliente; R<sup>1a</sup> es R<sup>1</sup> según se define anteriormente o R<sup>1</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>2a</sup> es R<sup>2</sup> según se define anteriormente o R<sup>2</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>3a</sup> es R<sup>3</sup> según se define anteriormente o R<sup>3</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>4a</sup> es R<sup>4</sup> según se define anteriormente o R<sup>4</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>5a</sup> es R<sup>5</sup> según se define anteriormente o R<sup>5</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>6a</sup> es R<sup>6</sup> según se define anteriormente o R<sup>6</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>7a</sup> es R<sup>7</sup> según se define anteriormente o R<sup>7</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; R<sup>8a</sup> es R<sup>8</sup> según se define anteriormente o R<sup>8</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; y R<sup>9a</sup> es R<sup>9</sup> según se define anteriormente o R<sup>9</sup> donde el grupo hidroxilo está protegido por un grupo protector de hidroxilo; y lo mismo se aplicará en lo sucesivo.

## ES 2 332 534 T3

La expresión “grupo saliente”, según se usa en este documento, significa un grupo capaz de ser sustituido por grupos nucleófilos, como un grupo hidroxilo o aminas; ejemplos de dichos grupos salientes son un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo halogenoalquilsulfonilo y un grupo fenilsulfonilo. De estos, se prefieren un átomo de bromo, un átomo de cloro, un grupo metilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo y un grupo 4-metilfenilsulfonilo.

La expresión “grupos protectores de hidroxilo”, según se usa en este documento, significa un grupo protector capaz de ser escindido por diversos medios para producir un grupo hidroxilo, como por hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis; dichos grupos protectores de hidroxilo se describen en Protective Groups in Organic Síntesis, editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1999). Como por ejemplo, grupos alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trialkilsililo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o trialkilarilsililo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y grupos alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados son acetilo y *tert*-butildimetilsililo.

### Etapa A1

En la etapa A1 el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante sustitución nucleófila con Lv del compuesto de fórmula (III), que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el procedimiento descrito en los documentos WO 2000078751 y US 20050038032 o el compuesto de fórmula (II) mediante los procedimientos E a F siguientes, que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2004054984.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; cetonas, como acetona y dietilcetona; o mezcla de estos solventes. De estos solventes, se prefiere tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o etanol.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido sódico, etóxido sódico y *tert*-butóxido sódico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis (trimetilsilil)amida de litio y bis (trimetilsilil)amida potásica. De estos, se prefiere hidruro sódico, carbonato potásico o *tert*-butóxido potásico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del solvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del solvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 48 horas.

### Etapa de desprotección

En el caso en que R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8a</sup> o R<sup>9a</sup> tengan un grupo hidroxilo protegido, seguirá la reacción de desprotección para obtener un grupo hidroxilo. Esta reacción se describe en detalle en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999), cuyas descripciones se incorporan a este documento por referencia. A continuación se incluye un ejemplo de reacción típica que implica al grupo protector *tert*-butildimetilsililo.

La desprotección de los grupos hidroxilo se realiza con un ácido, como ácido acético, fluoruro de hidrógeno, complejo fluoruro de hidrógeno-piridina o ión fluoruro, como fluoruro de tetrabutamonio (TBAF).

## ES 2 332 534 T3

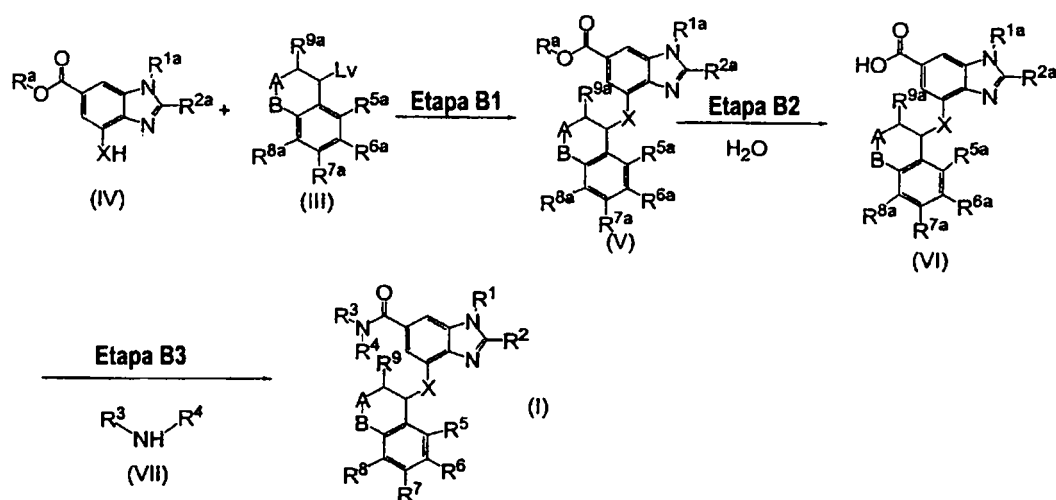
La reacción de desprotección se realiza normal y preferiblemente en presencia de solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero sin limitación: alcohol, como metanol, etanol o mezclas de los mismos.

La reacción de desprotección puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del solvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del solvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Procedimiento B

Este muestra la preparación de compuestos de fórmula (I).

#### Esquema de reacción B



En el esquema de reacción B, R<sup>a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo bencilo.

#### Etapa B1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (V) se prepara mediante sustitución nucleófila con Lv del compuesto de fórmula (III) que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el procedimiento descrito en el documento WO 2000078751 o mediante los procedimientos E a F siguientes, con el compuesto de fórmula (IV), que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2004054984. La reacción puede realizarse en las mismas condiciones descritas en la etapa A1 del procedimiento A.

#### Etapa B2

En esta etapa, el compuesto (VI) se prepara mediante hidrólisis del grupo éster del compuesto de fórmula (V) con una base o un ácido.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; agua o mezclas de estos solventes. De estos solventes, se prefiere metanol, etanol o tetrahidrofurano.

## ES 2 332 534 T3

La reacción puede realizarse en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico. De estos, se prefiere el hidróxido de litio o el hidróxido sódico.

La reacción puede realizarse en presencia de un ácido. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los ácidos utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier ácido utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos ácidos son: ácidos carboxílicos, como ácido acético o ácido propiónico; ácidos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico. De estos, se prefiere el ácido clorhídrico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa B3

En esta etapa, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante amidación del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII), que está disponible en el mercado. Si el compuesto de fórmula (VI) o (VII) tiene grupos protectores de hidroxilo, la reacción de desprotección descrita en el procedimiento A se aplicará en una etapa apropiada.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetil sulfóxido y sulfolano o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el N,N-dimetilformamida.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, DBN, DABCO y DBU. De estos, se prefiere trietilamina o diisopropilamina.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente de enlace. Asimismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes de enlace usados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente de enlace utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes de enlace son: haluros de 2-halo-1-alquilo inferior piridinio, como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP); diarilfosforilazidas, como difenilfosforilazida (DPPA); cloroformatos, como cloroformato de etilo y cloroformato de isobutilo; fosforocianidatos, como fosforocianidato de dietilo (DEPC); derivados de imidazol, como N,N'-carbonildiimidazol (CDI); derivados de carbodiimida, como N,N'-dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI); sales de iminio, como hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) y hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (TFFH) y sales de fosfonio, como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio (PyBrop). De estos, se prefiere EDCI o HBTU.

Para esta etapa pueden emplearse reactivos como 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). De estos, se prefiere HOBt.

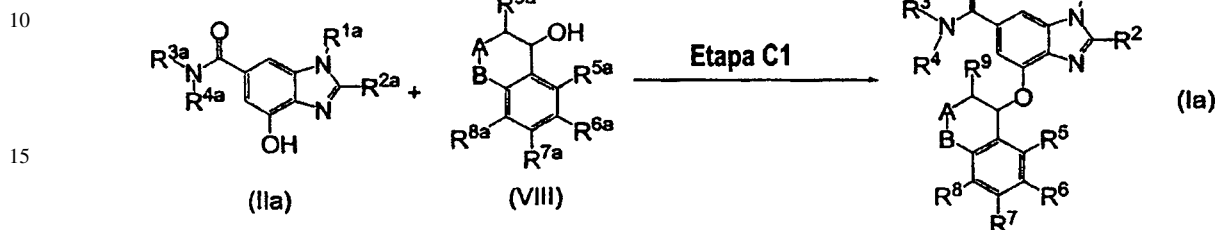
La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 48 horas.

## Procedimiento C

Este muestra la preparación de compuestos de fórmula (Ia), donde X es un átomo de oxígeno.

5

## Esquema de reacción C



20

## Etapa C1

25

En esta etapa, el compuesto de fórmula (Ia) se prepara mediante la reacción de formación de éter del compuesto de fórmula (IIa), que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2004054984, con el compuesto de fórmula (VIII), que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el procedimiento descrito en los procedimientos E a F siguientes. Si el compuesto de fórmula (IIa) o (VIII) tiene un grupo protector de hidroxilo, se aplicara la reacción de desprotección descrita en el procedimiento A.

30

35

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere el tetrahidrofurano o el tolueno.

40

45

La reacción tiene lugar en presencia de un agente de enlace. Asimismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes de enlace usados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente de enlace utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes de enlace son: ésteres dialquilo inferior del ácido azodicarboxílico, como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y azodicarboxilato de di-tert-butilo (DTAD); azodicarboxamidas, como N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD); fosforanos, como (cianometil)tributilfosforano (CMBP) y (cianometil)trimetilfosforano (CMMP). De estos, se prefiere el DIAD.

Para esta etapa pueden emplearse reactivos fosfina, como trifenilfosfina y tributilfosfina. De estos, se prefiere el trifenilfosfina.

50

55

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 48 horas.

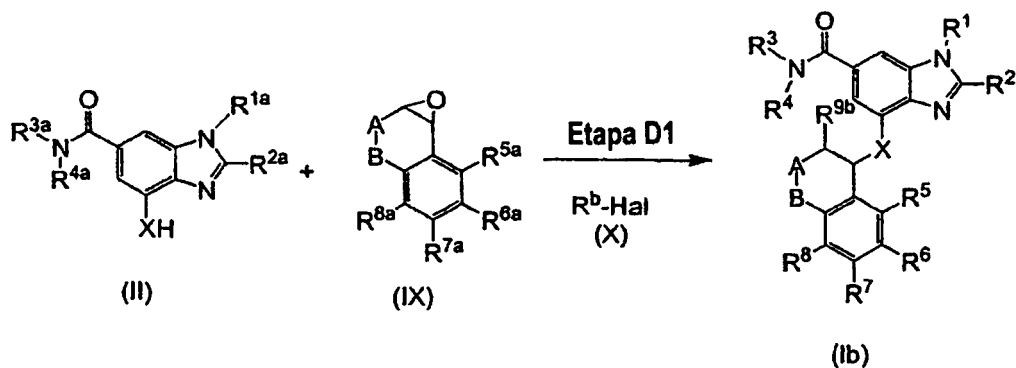
60

65

## Procedimiento D

En este se muestra la preparación de compuestos de fórmula (Ib), donde R<sup>9</sup> es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

## Esquema de reacción D



En el esquema de reacción D, Hal es un átomo de halógeno, R<sup>b</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>9b</sup> es un grupo hidroxilo o Rb-O-.

## Etapa D1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (Ib) se prepara mediante la reacción de apertura del grupo epoxi (D1-a) del compuesto de fórmula (II), que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2004054984, con el compuesto de fórmula (IX), que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el procedimiento G siguiente. Después de esta reacción puede seguir la alquilación del grupo hidroxilo (D1-b) con el compuesto de fórmula (X). Si el compuesto de fórmula (II) o (IX) tiene grupos protectores de hidroxilo, se aplicará la reacción de desprotección descrita en el procedimiento A.

## (D1-a) Reacción de apertura del grupo epoxi

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; cetonas, como acetona y dietilcetona; agua o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere etanol incorporado con agua.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Asimismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, DBN, DABCO y DBU. De estos, se prefiere la trietilamina.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 48 horas.

## (D1-b) Alquilación

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el N,N-dimetilformamida.

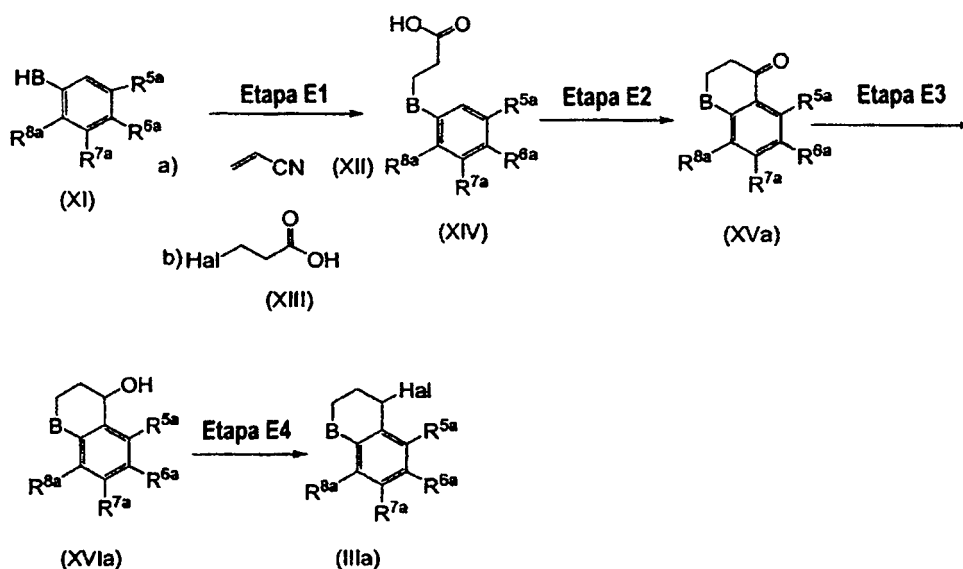
La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido sódico, etóxido sódico y *tert*-butóxido potásico; amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos, se prefiere el hidruro sódico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del solvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 48 horas.

## Procedimiento E

En este se muestra la preparación de compuestos de fórmula (IIIa), donde A es CH<sub>2</sub>.

## Esquema de reacción E



En el esquema de reacción E, Hal es un átomo de halógeno y el mismo se aplicará en lo sucesivo.

## Etapa E1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIV) se prepara mediante la reacción de Michael (E1-a) del compuesto de fórmula (XI) con el compuesto de fórmula (XII) o mediante reacción de alquilación (E1-b) del compuesto de fórmula (XI) con el compuesto de fórmula (XIII). Los compuestos de fórmulas (XI), (XII) y (XIII) están disponibles en el mercado.

(E1-a) *Reacción de Michael*

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia o ausencia de solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezclas de estos solventes. De estas, se prefiere la reacción en ausencia de solvente.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido sódico, etóxido sódico y *tert*-butóxido sódico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, DBN, DABCO, DBU e hidróxido de benciltrimetilamonio; amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos, se prefiere el hidróxido de benciltrimetilamonio o el metóxido sódico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 48 horas.

Después del procedimiento anterior, la hidrólisis se realiza añadiendo un ácido en un solvente para producir el compuesto de fórmula (XIV) y puede realizarse en condiciones de hidrólisis habituales. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico. Preferiblemente se usa el ácido clorhídrico. El solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes como metanol, etanol, propanol y *tert*-butanol; éteres como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahydrofurano, dietoximetano y dioxano o mezclas de estos solventes. Se prefiere el uso de agua. La temperatura de reacción varía dependiendo de la materia prima, la reacción y el solvente; no obstante, habitualmente es de 20°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo de la materia prima, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción; no obstante, habitualmente es de 60 minutos a 24 horas.

(E1-b) *Reacción de alquilación*

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobeneno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; cetonas, como acetona y dietilcetona; agua o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere agua.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido sódico, etóxido sódico y *tert*-butóxido sódico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos, se prefiere el hidróxido sódico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 24 horas.

## ES 2 332 534 T3

### *Introducción del grupo protector de hidroxilo*

En el caso del compuesto de fórmula (IIIa) con un grupo hidroxilo, si es necesario, la reacción puede realizarse mediante la protección del grupo hidroxilo.

La introducción del grupo protector de hidroxilo se puede realizar en una etapa apropiada antes de la reacción a la que afecta el grupo hidroxilo.

Esta reacción se describe en detalle en T. W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, (1999), cuyas descripciones se incorporan a este documento por referencia. A continuación se incluye un ejemplo de reacción típica que implica al grupo protector *tert*-butildimetilsililo.

Por ejemplo, cuando el grupo protector de hidroxilo es un “*tert*-butildimetilsililo”, esta etapa se realiza mediante la reacción con un grupo protector de hidroxilo haluro deseado en un solvente inerte en presencia de una base.

Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo haluros que pueden usarse en la reacción anterior son cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de *tert*-butildimetilsililo, bromuro de *tert*-butildimetilsililo, cloruro de acetilo.

Ejemplos de la base son hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico y aminas orgánicas como trietilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, imidazol, 4-dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, colidina, DBN y DBU. De entre estos se prefiere trietilamina, imidazol o piridina. Tras el uso de una amina orgánica en forma líquida, también sirve como solvente cuando se usa en gran exceso.

Aunque la temperatura de reacción difiere con la naturaleza de la materia prima, el haluro y el solvente, habitualmente oscila de 0°C a 80°C (preferiblemente de 0° a 30°C). Aunque el tiempo de reacción difiere con la temperatura de reacción o similares, oscila de 10 minutos a 2 días (preferiblemente de 30 minutos a 1 día).

### Etapa E2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVa) se prepara mediante la reacción de Friedel Crafts (E2-a) después de la halogenación (E2-b) o mediante ciclación (E2-c) del compuesto de fórmula (XIV).

#### *(E2-a) Reacción de Friedel Crafts*

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia o ausencia de solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1,2,2-tetracloroetano y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; disulfuro de carbono o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere diclorometano o disulfuro de carbono.

La reacción tiene lugar en presencia de un ácido. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los ácidos utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier ácido utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos ácidos son: ácidos de Lewis, como BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AgCl, ZnI<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Yb(CF<sub>3</sub> SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y SnCl<sub>4</sub>. De estos, se prefiere AlCl<sub>3</sub>.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C. El tiempo necesario para la reacción también puede ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 24 horas.

*(E2-b) Halogenación*

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; aminas como nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere 1,2-dicloroetano o diclorometano.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente de halogenación. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes de halogenación utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente de halogenación utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes de halogenación son: cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclорuro de fósforo. De estos, se prefiere el cloruro de tionilo.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 8 horas.

*(E2-c) Ciclación*

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia o ausencia de solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere el diclorometano o la ausencia de solvente.

La reacción tiene lugar en presencia de un ácido. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los ácidos utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier ácido utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos ácidos son: ácidos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico; ácidos como ácido trifluoroacético o ácido polifosfórico. De estos, se prefiere el ácido polifosfórico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 150°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 24 horas.

## Etapa E3

En esta etapa, el compuesto (XVIa) se prepara mediante reducción del grupo carbonilo del compuesto de fórmula (XVa).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere metanol o tetrahidrofurano.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente reductor. Asimismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes reductores usados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente reductor utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes reductores son: borohidruros de metales, como borohidruro sódico, borohidruro de litio y cianoborohidruro sódico; compuestos hidruro, como hidruro de aluminio y litio e hidruro diisobutilo de aluminio. De estos, se prefiere el borohidruro sódico.

## ES 2 332 534 T3

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 8 horas.

### Etapa E4

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara mediante la halogenación del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (XVIa).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia o ausencia de solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzeno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere éter dietílico o tetrahidrofurano.

La reacción puede realizarse en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, DBN, DABCO y DBU. De estos, se prefiere la piridina.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente de halogenación. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes de halogenación utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente de halogenación utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes de halogenación son: cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo y oxiclорuro de fósforo. De estos, se prefiere el cloruro de tionilo.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del solvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 8 horas.

(Esquema pasa a página siguiente)

## Procedimiento F

En este se muestra la preparación de compuestos de fórmula (IIIb), donde B es CH<sub>2</sub>.

5

## Esquema de reacción F

10

15

20

25

30

35

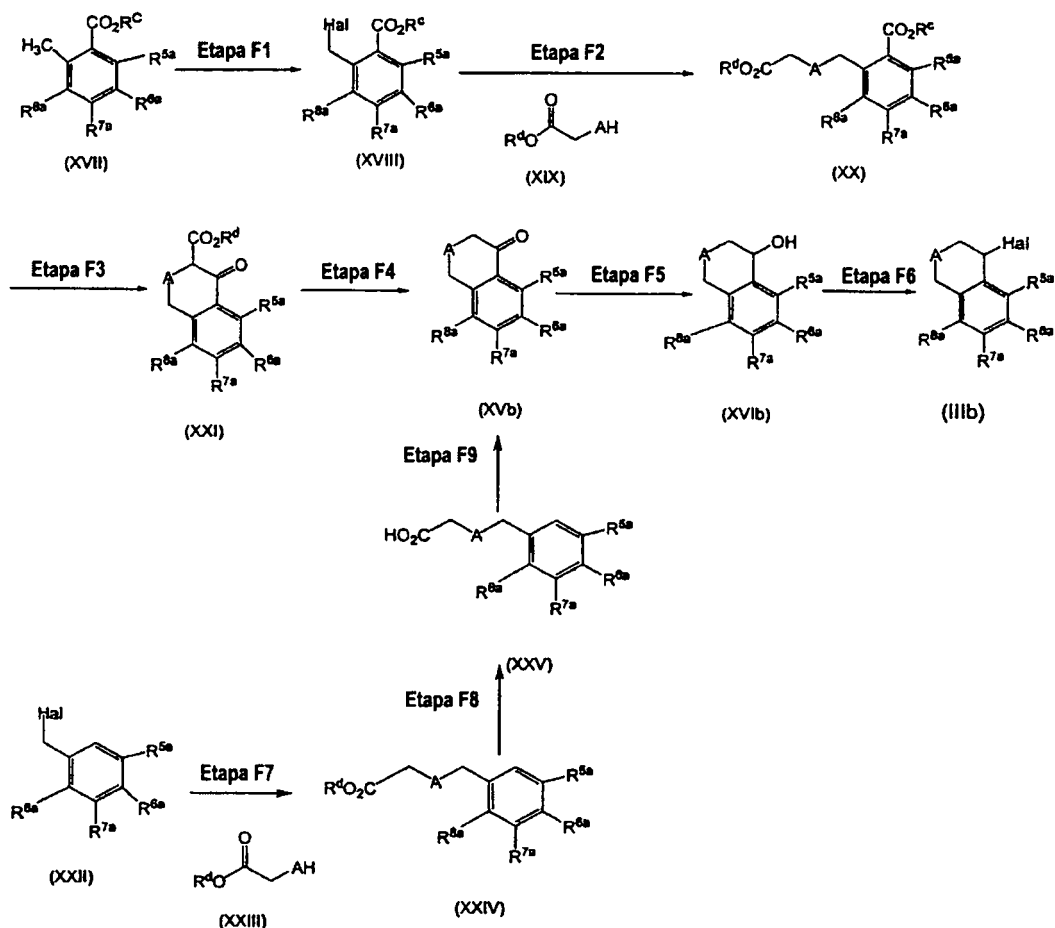
40

45

50

60

65



En el esquema de reacción F, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

## Etapa F1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVIII) se prepara mediante halogenación del grupo metilo del compuesto de fórmula (XVII).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente de halogenación. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes de halogenación utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente de halogenación utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes de halogenación son: succinimidas, como N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS) y bromo. De estos, se prefiere la NBS.

Para esta etapa pueden emplearse reactivos, como el peróxido de benzoilo y el 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN). De estos, se prefiere el peróxido de benzoilo.

## ES 2 332 534 T3

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del solvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa F2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XX) se prepara mediante una reacción de formación de un éter del compuesto de fórmula (XVIII) con el compuesto de fórmula (XIX), que está disponible en el mercado.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido sódico, etóxido sódico y *tert*-butóxido sódico; amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos se prefiere hidruro sódico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 150°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y del disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 48 horas.

### Etapa F3

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXI) se prepara mediante ciclación (condensación de Dieckmann) del compuesto de fórmula (XX).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el tolueno.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: metal alcalino, como litio y sodio; hidruros de metal alcalino, como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; amidas de metal alcalino, como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásico. De estos, se prefiere el sodio.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 24 horas.

## ES 2 332 534 T3

### Etapa F4

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVb) se prepara mediante descarboxilación del compuesto de fórmula (XXI).

5

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, etilenglicol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; agua o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el etanol.

10

La reacción puede realizarse en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico. De estos, se prefiere el hidróxido sódico.

15

La reacción puede realizarse en presencia de un ácido. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los ácidos utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier ácido utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos ácidos son: ácidos carboxílicos, como ácido acético o ácido propiónico; ácidos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico. De estos, se prefiere el ácido clorhídrico.

20

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 48 horas.

25

30

### 35 Etapa F5

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVIb) se prepara mediante reducción del compuesto de fórmula (XVb). La reacción puede realizarse en las mismas condiciones descritas en la Etapa E3 del Procedimiento E.

40

### Etapa F6

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IIIb) se prepara mediante halogenación del compuesto de fórmula (XVIb). La reacción puede realizarse en las mismas condiciones descritas en la Etapa E4 del Procedimiento E. Si el compuesto de fórmula (IIIb) tiene grupos hidroxilo, se aplicará la reacción para introducir el grupo protector de hidroxilo descrito en el Procedimiento E en una etapa apropiada.

45

### Etapa F7

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXIV) se prepara mediante una reacción de formación de un éter del compuesto de fórmula (XXII) con el compuesto de fórmula (XXIII), que está disponible en el mercado. La reacción puede realizarse en las mismas condiciones descritas en la Etapa F2 del Procedimiento F.

50

55

### Etapa F8

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXV) se prepara mediante hidrólisis del compuesto de fórmula (XXIV). La reacción puede realizarse en las mismas condiciones descritas en la Etapa B2 del Procedimiento B.

60

### Etapa F9

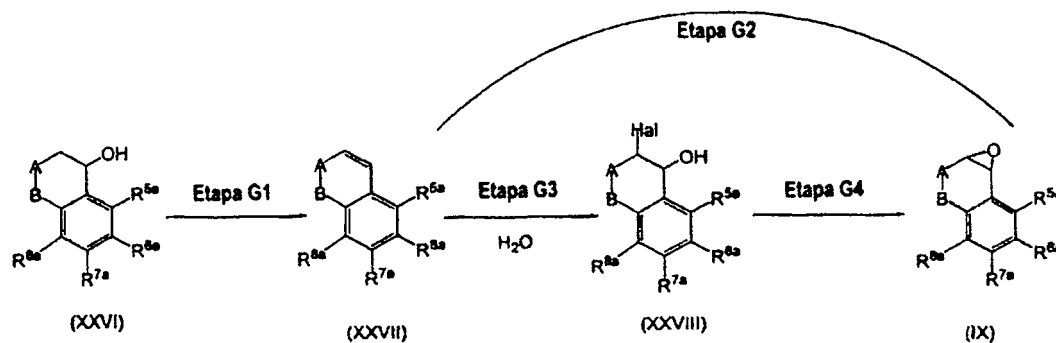
En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVb) se prepara mediante ciclación (F9-a) del compuesto de fórmula (XXIV) o mediante la formación de un haluro de ácido (F9-b) seguido de una reacción de Friedel Crafts (F9-c) del compuesto de fórmula (XXV). La reacción puede realizarse en las mismas condiciones descritas en la Etapa E2 del Procedimiento E.

65

## Procedimiento G

En este se muestra la preparación de compuestos de fórmula (IX).

## Esquema de la reacción G



## Etapa G1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXVII) se prepara mediante deshidratación intermolecular del compuesto de fórmula (XXVI), que está disponible en el mercado o puede prepararse por los procedimientos E o F mencionados previamente.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el tolueno.

La reacción tiene lugar en presencia de un ácido. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los ácidos utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier ácido utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos ácidos son: ácidos carboxílicos, como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido propiónico; ácidos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico; ácidos de Lewis, como  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AgCl}$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$  y  $\text{SnCl}_4$ . De estos, se prefiere el ácido p-toluensulfónico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $150^\circ\text{C}$ . El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

## Etapa G2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IX) se prepara mediante epoxidación del compuesto de fórmula (XXVII).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; cetonas, como acetona y dietilcetona; agua o mezcla de estos solventes. De estos, se prefiere el diclorometano.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo.

## ES 2 332 534 T3

Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamina)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolona, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, DBN, DABCO y DBU. De estos, se prefiere el hidrogenocarbonato sódico.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente oxidante. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes oxidantes utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente oxidante utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes oxidantes son: peroxiácidos, como ácido 3-cloroperbenzóico (MCPBA), ácido perbenzóico, ácido peracético y ácido trifluoroperacético; peróxidos, como peróxido de hidrógeno e hidroperóxido de *tert*-butilo. De estos, se prefiere el MCPBA.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa G3

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXVIII) se prepara mediante la adición electrófila del compuesto de fórmula (XXVII).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano; cetonas, como acetona y dietilcetona; agua o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el dimetilsulfóxido.

La reacción tiene lugar en presencia de un agente de halogenación. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de los agentes de halogenación utilizados y puede usarse aquí igualmente cualquier agente de halogenación utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estos agentes de halogenación son: succinimidas, como NBS o NCS; bromo. De estos, se prefiere la NBS.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa G4

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IX) se prepara mediante epoxidación del compuesto de fórmula (XXVIII).

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia del solvente. No existe una restricción especial sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta un determinado grado. Ejemplos de solventes adecuados son: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzoceno; amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido y sulfolano o mezclas de estos solventes. De estos, se prefiere el éter dietílico.

La reacción tiene lugar en presencia de una base. Así mismo, no existe restricción especial sobre la naturaleza de las bases utilizadas y puede usarse aquí igualmente cualquier base utilizada normalmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de estas bases son: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; aminas, como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitoloxilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamina)piridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolona, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, DBN, DABCO y DBU. De estos, se prefiere el hidróxido potásico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y las materias primas. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de las materias primas y de los disolventes empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas señaladas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 48 horas.

Los compuestos de fórmula (I), y los productos intermedios en los procedimientos de preparación mencionados anteriormente, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, como destilación, recristalización o purificación por cromatografía.

Los compuestos de la presente invención diseñados para su uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como parches sólidos, polvos o láminas mediante procedimientos como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede usarse secado por microondas o por radiofrecuencia.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) quiral.

Alternativamente, puede seleccionarse apropiadamente un procedimiento de resolución óptica de un racemato (o de un precursor racémico) a partir de procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización preferencial, o resolución de sales diastereoméricas entre un resto básico del compuesto de fórmula (I) y un ácido ópticamente activo disponible, como ácido tartárico.

Los compuestos de la invención diseñados para su uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como parches sólidos, polvos o láminas mediante procedimientos como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede usarse secado por microondas o por radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más componentes distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como una combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una composición o formulación farmacéutica asociada con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" o "excipiente" se utiliza en este documento para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto o compuestos de la invención. La elección del vehículo o excipiente dependerá en un grado amplio de factores como el modo de administración en particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación estarán fácilmente disponibles para los expertos en la materia. Estas composiciones y procedimientos para sus preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

#### *Administración oral*

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede suponer tener que tragar, de modo que el compuesto entra en el tubo digestivo, o puede emplearse administración yugal o sublingual con lo que el compuesto entra en el torrente circulatorio directamente a través de la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contienen material particulado, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposomas, láminas mucoadhesivas, óvulos, nebulizadores y formulaciones líquidas.

## ES 2 332 534 T3

Las formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y, típicamente, incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sello.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación que se disuelven y desintegran rápidamente, como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un agente desintegrante. Ejemplos de agentes desintegrantes son glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmellosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el agente desintegrante comprenderá de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 25% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 20% en peso de la forma de dosificación.

Generalmente se utilizan aglutinantes para administrar propiedades cohesivas a la formulación del comprimido. Los aglutinantes adecuados son celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, como lactosa (monohidrato, monohidrato seca por pulverización, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Opcionalmente, los comprimidos también pueden contener agentes tensioactivos, como dodecil sulfato sódico y polisorbato 80, y agentes deslizantes, como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 1% en peso del comprimido.

Generalmente, también los comprimidos contienen lubricantes como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con dodecil sulfato sódico. Generalmente, los lubricantes comprenden de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes son antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% de desintegrante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% de lubricante.

Las mezclas del comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar los comprimidos. Alternativamente, las mezclas o porciones de las mezclas del comprimido pueden ser granuladas en húmedo, en seco o por fusión, por fusión y congelación o extruidas antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de los comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1" de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden estar formuladas para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. Nº 6.106.864. Los detalles sobre otras tecnologías de liberación mantenida, como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Verma y col., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el uso de chicles para conseguir una liberación controlada.

### Administración parenteral

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente dentro del torrente circulatorio, dentro del músculo o dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular

## ES 2 332 534 T3

y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluso microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

5 Típicamente, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes como sales, hidratos de carbono y agentes tamponadores (preferiblemente a pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9) aunque, para algunas aplicaciones pueden formularse de manera más apropiada como una solución no acuosa estéril o una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, como agua estéril sin pirógenos.

10 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, pueden conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

15 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizada en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

20 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar formuladas para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un líquido sólido, semisólido y tixotrópico para su administración como una forma de liberación lenta implantada que proporciona una liberación modificada del principio activo. Ejemplos de estas formulaciones son las endoprótesis recubiertas de fármacos y las microesferas de PGLA.

### 25 *Administración tópica*

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica sobre la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, parafina líquida, parafina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse agentes potenciadores de la penetración (véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre 1999)).

35 Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (p. ej., Powderject<sup>TM</sup>, Bioject<sup>TM</sup>, etc.).

40 Las formulaciones para administración tópica pueden estar formuladas para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

### 45 *Administración por inhalación/intranasal*

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de polvo seco (sólo o como mezcla, por ejemplo, en una mezcla en seco con lactosa, o como partículas de mezclas de componentes, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un pulverizado aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir un vapor fino), o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

55 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propulsor o propulsores como solvente y un tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oléico o un ácido oligoláctico.

60 Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (normalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de triturado, como con molino de chorro en espiral, molino de chorro de lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para forma nanopartículas, homogenización a alta presión o secado por pulverización.

65 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuado, como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidro o en forma de monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados son dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

## ES 2 332 534 T3

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir un vapor fino puede contener de aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1  $\mu\text{l}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{l}$ . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los solventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol son glicerol y polietilenglicol.

A aquellas formulaciones de la invención diseñadas para su administración para inhalación/intranasal pueden añadirse sabores adecuados, como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sódica. Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosis se determina mediante una válvula que suministra una cantidad regulada. Las unidades según la invención, típicamente se disponen para administrar una dosis regulada o "inhalación" que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  del compuesto de fórmula (I). Típicamente, la dosis diaria total estará en el intervalo de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 20 mg que pueden administrarse en una única dosis o, más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

### 20 *Administración rectal/intravaginal*

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, aunque pueden usarse varias alternativas apropiadas.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden estar formuladas para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

### 30 *Administración ocular/ótica*

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina estéril, isotónica y con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica son pomadas, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de gel absorbible o colágeno) y no biodegradables (p. ej., silicona), obleas, lentes o sistemas particulados o vesiculares, como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero, como ácido poliacrílico entrecruzado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden estar formuladas para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

### 45 *Otras tecnologías*

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Por ejemplo, se ha encontrado que los complejos fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para dirigir la formación del complejo con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador.

Los compuestos utilizados más frecuentemente para estos fines son ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

### *Partes del kit*

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de principios activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección en particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto según la invención, pueden combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

## ES 2 332 534 T3

Por tanto, el kit de la invención contiene dos o más composiciones farmacéuticas independientes, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para mantener dichas composiciones independientes, como un recipiente, botella dividida o envoltorio dividido. Un ejemplo de kit es el paquete blister familiar utilizado para empaquetar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es especialmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones independientes a intervalos de dosis diferentes o para valorar las composiciones independientes una frente a la otra. Para ayudar al cumplimiento de la medicación, el kit típicamente comprende instrucciones para su administración y puede proporcionarse con la denominada tarjeta de registro.

### *Dosis*

Para la administración a pacientes humanos, la dosis total diaria de los compuestos de la invención típicamente está en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg y, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, mientras que una dosis intravenosa puede que sólo requiera de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una dosis única o dividida en dosis.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio con un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, como niños y ancianos.

Un antagonista de la bomba de ácidos de la presente invención puede combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, especialmente en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Por ejemplo, un antagonista de la bomba de ácidos, especialmente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

(i) antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina, p. ej., ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;

(ii) inhibidores de la bomba de protones, p. ej., omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(iii) mezclas de antiácidos orales, p. ej. Maalox<sup>®</sup>, Aludrox<sup>®</sup> y Gaviscon<sup>®</sup>;

(iv) agentes protectores de la mucosa, p. ej., polaprecinc, ecabet sódico, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina de cobre y plaunotol;

(v) agentes antiagástricos; p. ej., vacuna antiagástrica, itriglumida y Z-360;

(vi) antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub>, p. ej., dolasetrón, palonosetrón, alosetrón, azasetrón, ramosetrón, mirtazapina, granisetrón, tropisetrón, E-3620, ondansetrón e indisetrón;

(vii) agonistas de receptores 5-HT<sub>4</sub>, p. ej., tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxtripitano;

(viii) laxantes, p. ej. Trifyba<sup>®</sup>, Fybogel<sup>®</sup>, Konsyl<sup>®</sup>, Isogele, Regulan<sup>®</sup>, Celevac<sup>®</sup> y Normacol<sup>®</sup>;

(ix) agonistas de receptores GABA<sub>B</sub>, p. ej., baclofeno y AZD-3355;

(x) antagonistas de receptores GABA<sub>B</sub>, p. ej. GAS-360 y SGS-742;

(xi) bloqueantes de canales de calcio, p. ej., aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, gallopamilo, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamilo, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridilo, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudilo;

(xii) antagonistas de dopamina, p. ej., metoclopramida, domperidona y levosulpirida;

(xiii) antagonistas de receptores de taquikinina (NK), especialmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, p. ej.: nepadutant, saregutant, talnetant, ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]nafridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

## ES 2 332 534 T3

(xiv) agentes de infección por *Helicobacter pylori*, p. ej., claritromicina, roxitromicina, rokitamicina, fluritromicina, telitromicina, amoxicilina, ampicilina, temocilina, becampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, piperacilina, lenampicilina, tetraciclina, metronidazol, citrato de bismuto y subsalicilato de bismuto;

5 (xv) inhibidores de la enzima óxido nítrico sintetasa, p. ej., GW-274150, tilarginina, P54, guanidioetildisulfuro y nitroflurbiprofeno.

(xvi) antagonistas del receptor vanilloide 1, p. ej., AMG-517 y GW-705498;

10 (xvii) antagonistas del receptor muscarínico, p. ej., trospio, solifenacina, tolterodina, tiotropio, cimetropro, oxitropio, ipratropio, tiquizio, dalifenacina e imidafenacina;

(xviii) antagonistas de calmodulina, p. ej., escualamina y DY-9760;

15 (xix) agonistas de canales de potasio, p. ej., pinacilido, tilisolol, nicorandilo, NS-8 y retigabina;

(xx) agonistas de receptores beta-1, p. ej., dobutamina, denopamina, xamoterol, denopamina, docarpamina y xamoterol;

20 (xxi) agonistas de receptores beta-2, p. ej., salbutamol; terbutalina, arformoterol, meluadrina, mabuterol, ritodrina, fenoterol, clenbuterol, formoterol, procaterol, tulobuterol, pirbuterol, bambuterol, tulobuterol, dopexamina y levosalbutamol;

(xxii) agonistas de receptores beta, p. ej., isoproterenol y terbutalina;

25 (xxiii) agonistas de receptores alfa 2, p. ej., clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;

(xxiv) antagonistas de endotelina A, p. ej., bonsetan, atrasentan, ambrisentan, clazosentan, sitaxsetan, fandosentan y darusentan;

(xxv) agonistas de receptores  $\mu$  opiáceos, p. ej., morfina, fentanilo y loperamida;

35 (xxvi) antagonistas de receptores  $\mu$  opiáceos, p. ej., naloxona, buprenorfina y alvimopan;

(xxvii) agonistas de motilina, p. ej., eritromicina, mitemcinal, SLV-305 y atilmotina;

(xxviii) agonistas de ghrelina, p. ej., capromorelina y TZP-101;

40 (xxix) estimulantes de la liberación de AchE, p. ej., Z-338 y KW-5092;

(xxx) antagonistas del CCK-B, p. ej., itriglumida, YF-476 y S-0509;

45 (xxxi) antagonistas de glucagón, p. ej., NN-2501 y A-770077.

### *Procedimiento para la evaluación de actividades biológicas*

50 La actividad inhibidora de la bomba de ácidos y otras actividades biológicas de los compuestos de esta invención se determinaron mediante los siguientes procedimientos.

### *Preparación de vesículas gástricas a partir de estómagos porcinos recién obtenidos*

55 Las vesículas gástricas porcinas para los ensayos de inhibición de la  $H^+/K^+$ -ATPasa gástrica porcina se prepararon a partir de la membrana mucosa de estómagos porcinos recién obtenidos mediante homogeneización con un homogeneizador de politetrafluoroetileno ajustado (Teflon<sup>®</sup>) en sacarosa 0,25 M a 4°C. El sedimento sin procesar se eliminó mediante centrifugación a 20.000 g durante 30 min. A continuación, el sobrenadante se centrifugó a 100.000 g durante 30 min. El sedimento resultante se resuspendió en sacarosa 0,25 M y, a continuación, se sometió a centrifugación en gradiente de densidad a 132.000 g durante 90 min. Las vesículas gástricas se recogieron a partir de interfase sobre la capa de sacarosa 0,25 M que contenía Ficoll<sup>™</sup> al 7% PM400 (Amersham Biosciences). Este procedimiento se realizó en una habitación fría.

### *Inhibición de pérdida de iones de la $H^+/K^+$ -ATPasa gástrica porcina*

La inhibición de pérdida de iones de la  $H^+/K^+$ -ATPasa gástrica porcina se midió según el procedimiento modificado descrito en *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37, 2231-2236.

## ES 2 332 534 T3

Las vesículas aisladas se liofilizaron y, a continuación, se mantuvieron en un congelador a baja temperatura hasta su uso. Para el ensayo enzimático, las vesículas liofilizadas se reconstituyeron con  $\text{MgSO}_4$  3 mM que contenía Bis-tris 40 mM (pH 6,4 a 37°C).

5 La reacción enzimática se realizó incubando KCl 5 mM,  $\text{ATP-Na}_2$  3 mM,  $\text{MgSO}_4$  3 mM y 1,0  $\mu\text{g}$  de vesículas reconstituidas durante 30 minutos a 37°C en una mezcla de reacción final de 60  $\mu\text{l}$  (Bis-tris 40 mM, pH 6,4) con o sin el compuesto de prueba. La reacción enzimática se detuvo añadiendo dodecil sulfato sódico (SDS) al 10%. El fosfato orgánico liberado del ATP se detectó mediante la incubación con una mezcla de 1 parte de molibdato de amonio tetrahidrato 35 mM en acetato de cinc hidratado 15 mM y 4 partes de ácido ascórbico al 10% (pH 5,0), dando  
10 lugar a fosfomolibdato, que presenta densidad óptica a 750 nm. Todos los compuestos ejemplo mostraron una potente actividad inhibitoria.

### *Inhibición de la retención de iones de la $\text{ATPase-H}^+/\text{K}^+$ gástrica porcina*

15 La inhibición de la retención de iones de la  $\text{ATPase-H}^+/\text{K}^+$  gástrica porcina se midió según el procedimiento modificado descrito en *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37, 2231-2236.

20 Las vesículas aisladas se mantuvieron en un congelador a baja temperatura hasta su uso. Para el ensayo enzimático, las vesículas se diluyeron con  $\text{MgSO}_4$  3 mM que contenía Bis-tris 5 mM (pH 7,4 a 37°C).

25 La reacción enzimática se realizó incubando KCl 150 mM,  $\text{Na}_2\text{ATP}$  3 mM,  $\text{MgSO}_4$  3 mM, valinomicina 15  $\mu\text{M}$  y 3,0  $\mu\text{g}$  de vesículas durante 30 minutos a 37°C en una mezcla de reacción final de 60  $\mu\text{l}$  (Tris 5 mM, pH 7,4) con o sin el compuesto de prueba. La reacción enzimática se detuvo añadiendo SDS al 10%. El fosfato orgánico liberado del ATP se detectó mediante la incubación con una mezcla de 1 parte de molibdato de amonio tetrahidratado 35 mM en acetato de cinc hidratado 15 mM y 4 partes de ácido ascórbico al 10% (pH 5,0), dando lugar a fosfomolibdato, que presenta densidad óptica a 750 nm.

30 En la Tabla 1 se muestran los resultados de los valores  $\text{IC}_{50}$  de la actividad inhibitoria para los compuestos de los ejemplos siguientes

TABLA 1

Ejemplo N°.	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1	0,56
2	0,069
3	0,44
4	0,44
5	0,090
6	0,21
7	0,22
8	0,18
9	0,96
10	0,32
11	0,43
12	0,67
13	0,12
14	0,98
15	0,95
16	0,14
17	0,34
18	0,24
19	0,68
20	0,61
21	0,49
22	0,18
23	0,44
24	0,62
25	0,59
26	0,48

Todos los compuestos probados mostraron actividad antagonista a la bomba de ácidos.

## ES 2 332 534 T3

### *Inhibición de la ATPasa-Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> de riñón canino*

La ATPasa-Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> de riñón canino en polvo (Sigma) se reconstituyó con MgSO<sub>4</sub> 3 mM que contenía Tris 40 mM (pH 7,4 a 37°C). La reacción enzimática se realizó incubando NaCl 100 mM, KCl 2 mM, Na<sub>2</sub>ATP 3 mM, MgSO<sub>4</sub> 3 mM y 12 µg de enzima durante 30 minutos a 37°C en una mezcla de reacción final de 60 µl (Tris 40 mM, pH 7,4) con o sin el compuesto de prueba. La reacción enzimática se detuvo añadiendo SDS al 10%. El fosfato orgánico liberado del ATP se detectó mediante la incubación con una mezcla de 1 parte de molibdato de amonio tetrahidratado 35 mM en acetato de cinc hidratado 15 mM y 4 partes de ácido ascórbico al 10% (pH 5,0), dando lugar a fosfomolibdato, que presenta densidad óptica de 750 nm.

### *Inhibición de la secreción ácida en ratas perfundidas en la luz gástrica*

La secreción ácida en ratas perfundidas en la luz gástrica se midió según Watanabe y col. [Watanabe K y col., *J. Physiol. (Paris)* 2000; 94: 111-116].

Ratas macho Sprague-Dawley, de 8 semanas de edad, privadas de comida durante 18 horas antes del experimento con acceso libre al agua, se anestesiaron con uretano (1,4 g/kg i.p.) y se traqueotomizaron. Después de una incisión abdominal media, se insertó una cánula doble de polietileno en el preestómago y el estómago se perfundió con solución salina (37°C, pH 5,0) a una velocidad de 1 ml/min. La salida de ácido en el perfundido se determinó a intervalos de 5 minutos mediante la valoración con NaOH 0,02 N a pH 5,0. Después de la determinación de la secreción de ácido basal durante 30 min, la secreción ácida se estimuló mediante una infusión intravenosa continua de pentagastrina (16 µg/kg/h). Los compuestos de prueba se administraron mediante una inyección en bolo intravenoso o administración intraduodenal después de que la secreción de ácido estimulada alcance una fase de meseta. La secreción ácida se monitorizó después de la administración.

La actividad se evaluó mediante la inhibición de secreción ácida total de las 0 horas a las 1,5 ó 3,5 horas después de la administración o la inhibición máxima después de la administración.

### *Inhibición de la secreción de ácido gástrico en perros con bolsa de Heidenhain*

Se usaron perros macho de la raza Beagle que pesaban de 7 a 15 kg con bolsa de Heidenhain [Heidenhain R: *Arch. Gas Physiol.* 1879; 19: 148-167]. Se permitió que los animales se recuperaran de la cirugía durante al menos tres semanas antes de los experimentos. Los animales se mantuvieron en jaulas separadas con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Recibieron alimentación convencional una vez al día a las 11:00 a.m. y agua corriente a discreción, y ayunaron durante la noche previa al experimento, con acceso libre al agua. Se recogieron muestras de jugos gástricos durante el experimento mediante drenaje por gravedad cada 15 min. La acidez del jugo gástrico se midió mediante valoración hasta el punto final de pH 7,0. La secreción ácida se estimuló mediante una perfusión continua de histamina (80 µg/kg/h). La administración de bolos orales o intravenosos de los compuestos de prueba se realizó 90 minutos después del inicio de la perfusión de histamina. La secreción de ácido se monitorizó después de la administración. La actividad se evaluó mediante la inhibición máxima relativa al valor control correspondiente.

El compuesto del Ejemplo 6 mostraba una buena actividad inhibitoria.

### *Unión a dofetilida humana*

Se prepararon células HEK293S transfectadas con el gen humano relacionado con el gen éter-a-go-go (HERG) y se crecieron en el laboratorio. La pasta celular de las células HEK-293 que expresan el producto HERG puede suspenderse en 10 volúmenes de tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25°C con HCl 2M que contiene MgCl<sub>2</sub> 1 mM y KCl 10 mM. Las células se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (a la potencia máxima durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000 g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió, homogeneizó y centrifugó una vez más de la misma forma. El sobrenadante resultante se desechó y se resuspendió el sedimento final (10 volúmenes de tampón Tris 50 mM) y se homogeneizó a la potencia máxima durante 20 segundos. El homogeneizado de membrana se dividió en alícuotas y se conservó a -80°C hasta su uso. Se usó una alícuota para determinar la concentración de proteína usando un kit rápido de determinación de proteínas (Wako) y un lector de placas Spectra max (Wallac). Toda la manipulación, la solución madre y el equipo se mantuvieron en hielo durante todo el tiempo. Para los ensayos de saturación, los experimentos se realizaron en un volumen total de 200 µl. La saturación se determinó incubando 36 µl de [<sup>3</sup>H]-dofetilida y 160 µl de homogeneizado de membrana (20-30 µg de proteína por pocillo) durante 60 minutos a temperatura ambiente en presencia o ausencia de dofetilida 10 µM a concentraciones finales (4 µl) para unión total o inespecífica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron mediante una filtración rápida al vacío sobre papeles de filtro de lana de vidrio PEI empapados usando un colector de células Skatron seguido de dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C). La radioactividad unida al receptor se cuantificó mediante recuento con líquido de centelleo usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competición, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones de 4 puntos en formato semilogarítmico. Todas las diluciones se realizaron primero en DMSO y, a continuación,

## ES 2 332 534 T3

se transfirieron a tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C) que contenía MgCl<sub>2</sub> 1 M, KCl 10 mM, de modo que la concentración final de DMSO fuera igual al 1%. Los compuestos se dispensaron por triplicado en las placas de ensayo (4 µl). Los pocillos de unión total y unión no específica se dispusieron en 6 pocillos como vehículo y dofetilida 10 µM a concentración final, respectivamente. El radioligando se preparó a una concentración final 5,6x y esta solución se añadió a cada pocillo (36 µl). El ensayo se inició mediante la adición perlas YSi poli-L-lisina SPA (50 µl, 1 mg/pocillo) y membranas (110 µl, 20 µg/pocillo) La incubación se continuó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante 3 horas mas a temperatura ambiente hasta que las perlas se estabilizaron. La radioactividad unida al receptor se cuantificó mediante recuento en un contador de placas Wallac MicroBeta.

### Permeabilidad de Caco-2

La permeabilidad de Caco-2 se midió según el procedimiento descrito en Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Las células Caco-2 se crecieron sobre soportes de filtro (sistema de inserción de multipocillo Falcon HTS) durante 14 días. El medio de cultivo se retiró de los compartimentos apical y basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml de tampón apical previamente atemperado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,5 horas a 37°C en un baño de agua con agitación a 50 ciclos/min. El tampón apical estaba compuesto por solución salina balanceada de Hank, D-glucosa monohidrato 25 mM, tampón biológico ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES) 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral estaba compuesto por solución salina balanceada de Hank, D-glucosa monohidrato 25 mM, tampón biológico ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico (HEPES), CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, los medios se retiraron y se añadió una solución del compuesto de prueba (10 µM) en tampón al compartimento apical. Las inserciones se movieron a los pocillos que contenían tampón basolateral después de 1 hora. La concentración de fármaco en el tampón de midió mediante análisis CL/EM.

El flujo (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la curva de apariencia acumulada del sustrato en el lado receptor y el coeficiente de permeabilidad aparente (P<sub>ap</sub>) se calculó a partir de la ecuación siguiente.

$$P_{ap} \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (AS * MD)$$

donde AS es el área superficial para transporte (0,3 cm<sup>2</sup>), VD es el volumen donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el sitio donador a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 inserciones. La integridad de la monocapa se determinó mediante el transporte de amarillo lucifer.

### Semivida en microsomas del hígado humano (MHM)

Los compuestos de prueba (1 µM) se incubaron con MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM y MHM a 0,78 mg/ml (HL101) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C sobre la placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo de P450 y un grupo sin P450. Sólo se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo con P450 a los puntos temporales de 0, 10, 30 y 60 minutos, donde el punto temporal de 0 minutos indicaba el tiempo al cual se añadió la NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de las muestras del grupo sin P450 a puntos temporales de -10 y 65 minutos. Las alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetónitrilo que tenía un control interno. La proteína precipitada se recogió mediante centrifugación (2.000 rpm, 15 min). La concentración del compuesto en el sobrenadante se midió mediante un sistema CL/EM/EM.

El valor de semivida se obtuvo representando el logaritmo natural de la relación del área del pico de los compuestos/control interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a lo largo de los puntos da lugar a la velocidad de metabolismo (k). Esta se convierte en un valor de semivida usando la siguiente ecuación:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

### Estudios de interacción con otros fármacos *in vitro* para cinco CYP principales (IFf)

CYP1A2 Los compuestos de prueba (3 µM) se incubaron previamente con CYP1A2 recombinante (Baculosoma, lote n° 21198 de Invitrogen, P450 50 pmol/ml) en tampón fosfato K<sup>+</sup> 100 mM (pH 7,4) y sonda azul Vivid 1A2 (Invitrogen) 10 µM como sustrato durante 5 minutos a 30°C. La reacción se inició añadiendo una solución de sistema de regeneración de NADPH A atemperada, que estaba compuesta por NAPD 0,50 mM y MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ácido DL-isocítrico 6,2 mM y 0,5 U/ml de deshidrogenasa de isocítrico (DIC). Las placas se colocaron en el lector de placas a 30°C y se tomaron lecturas cada 1,5 minutos, con agitación de 10 segundos entre cada lectura durante 15 ciclos. Las longitudes de excitación/emisión fueron 408/465 nm, respectivamente.

## ES 2 332 534 T3

5 *CYP2C9* Los compuestos de prueba (3  $\mu\text{M}$ ) se incubaron previamente con CYP2C9 recombinante (Baculosoma, lote n° 20967 de Invitrogen, P450 50 pmol/ml) en tampón fosfato  $\text{K}^+$  100 mM (pH 7,4) y sonda MFC (Gentest) 30  $\mu\text{M}$  como sustrato durante 5 minutos a 37°C. La reacción se inició mediante la adición de una solución del sistema de regeneración de NADPH A atemperada. Las placas se colocaron en el lector de placa a 37°C y se tomaron lecturas cada 2 minutos, con agitación de 10 segundos entre cada lectura durante 15 ciclos. Las longitudes de excitación/emisión fueron 408/535 nm, respectivamente.

10 *CYP2C19* Los compuestos de prueba (3  $\mu\text{M}$ ) se incubaron previamente con CYP2C19 recombinante (Baculosoma, lote n° 20795 de Invitrogen, P450 5 pmol/ml) en tampón fosfato  $\text{K}^+$  100 mM (pH 7,4) y sonda azul Vivid 2C19 (Invitrogen) 10  $\mu\text{M}$  como sustrato durante 5 minutos a 37°C. La reacción se inició mediante la adición de una solución del sistema de regeneración A-NADPH atemperado. Las placas se colocaron en el lector de placa a 37°C y se tomaron lecturas cada 1,5 minutos, con agitación de 10 segundos entre cada lectura durante 15 ciclos. Las longitudes de excitación/emisión fueron 408/465 nm, respectivamente.

15 *CYP2D6* Los compuestos de prueba (3  $\mu\text{M}$ ) se incubaron previamente con CYP2D6 recombinante (Baculosoma, lote n° 21248 de Invitrogen, P450 20 pmol/ml) en tampón fosfato  $\text{K}^+$  100 mM (pH 7,4) y sonda 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamoni)etil]-7-metoxi-4-metilcoumarina (AMMC) 1  $\mu\text{M}$  (Gentest) como sustrato durante 5 minutos a 37°C. La reacción se inició añadiendo una solución de sistema de regeneración de HADPH B atemperada, que estaba compuesta por NAPD 0,03 mM y  $\text{MgCl}_2$  10 mM, ácido DL-isocítrico 6,2 mM y 0,5 U/ml de DIC. Las placas se colocaron en el lector de placas a 37°C y se tomaron lecturas cada 2,0 minutos, con agitación de 10 segundos entre cada lectura durante 15 ciclos. Las longitudes de excitación/emisión fueron 400/465 nm, respectivamente.

25 *CYP3A4* Los compuestos de prueba (3  $\mu\text{M}$ ) se incubaron previamente con CYP3A4 recombinante (Baculosoma, lote n° 20814 de Invitrogen, P450 5 pmol/ml) en tampón fosfato  $\text{K}^+$  100 mM (pH 7,4) y sonda azul Vivid (Invitrogen) 2  $\mu\text{M}$  como sustrato durante 5 minutos a 30°C. La reacción se inició mediante la adición de una solución del sistema de regeneración de NADPH A atemperada. Las placas se colocaron en el lector de placa a 30°C y se tomaron lecturas a intervalos mínimos, con agitación de 10 segundos entre cada lectura durante 15 ciclos. Las longitudes de excitación/emisión fueron 530/595 nm, respectivamente.

30 La interacción con otros fármacos se evaluó mediante la velocidad de formación de metabolitos calculada con una pendiente (tiempo frente a unidades de fluorescencia) en la región lineal o el porcentaje de inhibición por los compuestos de prueba calculado mediante la siguiente ecuación.

$$\% \text{ de inhibición} = \{(v_0 - v_i) / v_0\} * 100,$$

35 donde  $V_0$  es la velocidad de la reacción control (compuestos no de prueba) y  $v_i$  es la velocidad de la reacción en presencia del compuesto de prueba.

### 40 Ensayo $I_{\text{HERG}}$

Se prepararon células HEK293 transfectadas con el gen humano relacionado con el gen éter-a-go-go (HERG) y se crecieron en el laboratorio. La metodología para una transfección estable de este canal en células HEK puede encontrarse en otro lugar (Z. Zhou y col., 1998, *Biophysical Journal*, 74, 230-241) El día del experimento, las células se transfirieron a frascos de cultivo y se mantuvieron en suspensión en una solución convencional externa (véase su composición a continuación), a temperatura ambiente de 23°C. Las células se estudiaron entre 0,5-5 horas después de la recogida.

50 Los HERG actuales se estudiaron usando una técnica de pinzamiento zonal convencional del modo célula completa. Durante el experimento, las células se superfusionaron con una solución convencional externa con la siguiente composición; (mM) NaCl, 130; KCl, 4;  $\text{CaCl}_2$ , 2;  $\text{MgCl}_2$ , 1; glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Los registros de célula completa se hacen usando un amplificador de pinzamiento zonal y pipetas de pinzamiento que tienen una resistencia de 1-3 MOhm cuando se llenan con la solución convencional interna con la siguiente composición; (mM); KCl, 130; ATP-Mg, 5;  $\text{MgCl}_2$ , 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptan para experimentos posteriores aquellas células con resistencias de acceso inferiores a 10 MOhm y resistencias de sellado por encima de 1 GOhm. La compensación de resistencias en serie se aplica hasta a un máximo del 80% sin ninguna sustracción de pérdidas. Después de conseguir la configuración de célula completa y esperar el tiempo suficiente para la diálisis de la célula con la solución de la pipeta (>5 min), la membrana se despolarizó desde un potencial basal de -80 mV a +30 mV durante 1.000 ms seguido de una rampa de voltaje descendiente (velocidad de 0,5  $\text{mV} \cdot \text{ms}^{-1}$ ) de vuelta al potencial basal. Esta despolarización y rampa se aplican a las células de forma continua cada 4 segundos (0,25 Hz). Se mide la amplitud de la corriente pico producida aproximadamente a -40 mV durante la rampa. Una vez que se obtienen en la solución externa respuestas de corriente evocadas estables de cambios mínimos de amplitud, el compuesto de prueba se aplica durante 10-20 minutos a dosis múltiples en una única célula. Las células también se exponen a dosis altas de dofetilida (5  $\mu\text{M}$ ), un bloqueante específico de IKr, para evaluar la corriente endógena no sensible.

65 Todos los experimentos se realizaron a  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ . Las corrientes evocadas de membrana se registran online en un ordenador, se filtran a 500-1.000 Hz (Bessel -3edB) y se toman muestras a 1-2 KHz. Se examinarán la osmolaridad y los cambios de pH inducidos por el compuesto de prueba en la solución externa a la concentración más alta.

## ES 2 332 534 T3

Se calcula la media aritmética de estos diez valores de la corriente pico en condiciones control y en presencia del fármaco. La disminución del porcentaje de  $I_N$  en cada experimento se obtiene mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula:  $I_N = (I_C - I_D) / (I_C - I_{dor}) \times 100$ , donde  $I_C$  es el valor medio de corriente en condiciones control,  $I_D$  es el valor medio de corriente en presencia del compuesto de prueba e  $I_{dor}$  es el valor medio de corriente tras la aplicación de dofetilida. Se realizan experimentos independientes y se define como resultado del estudio la media aritmética de cada experimento.

### *Ensayo de pinzamiento zonal de hERG*

Para determinar la capacidad de los compuestos para inhibir el canal hERG, se usó el equivalente clonado que inactiva rápidamente la corriente de potasio de rectificación tardía (IKr).

Células HEK293 que expresaban de forma estable el canal hERG se usaron en estudios electrofisiológicos de pinzamiento zonal de célula completa a temperatura ambiente (26,5-28,5°C). La metodología para una transfección estable de este canal en células HEK293 puede encontrarse en otra fuente (Zhou y col., 1998, Biophysical Journal, 74, 230-241). Las soluciones utilizadas para los experimentos eran soluciones extracelulares convencionales con la siguiente composición (mM): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 1,8; MgCl<sub>2</sub>, 1; glucosa, 10; HEPES, 10; pH 7,4 ± 0,05 con NaOH/HCl; y la solución intracelular convencional con la siguiente composición (mM): KCl, 130; MgCl<sub>2</sub>, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; ATP-Mg, 5; pH 7,2 ± 0,05 con KOH. El protocolo de voltaje aplicado se diseñó para activar el canal de hERG y se permitió la medida del bloqueo del fármaco del canal como sigue. En primer lugar, el potencial de membrana se escaló desde un potencial inicial de -80 mV a +30 mV durante 1 s. Esto fue seguido de una rampa de voltaje descendiente a una velocidad de 0,5 mV/ms hasta el potencial inicial de -80 mV y se midió el pico de corriente de salida observado durante la rampa de repolarización. Este protocolo se evocó repetidamente cada 4 segundos (0,25 Hz). Después de la estabilización de un periodo inicial estable en presencia del vehículo (DMSO al 0,1% v/v), se aplicaron entonces en un baño de forma secuencial cuatro concentraciones crecientes del compuesto de prueba hasta que la respuesta alcanzó el estado de equilibrio o hasta 10 minutos (lo que ocurriera antes). Al final de cada experimento se usaron 10 micromoles/l de dofetilida como control interno positivo y para definir el bloque máximo.

### *Biodisponibilidad en ratas*

Se usaron ratas adultas de la cepa Sprague-Dawley. Uno a dos días antes de los experimentos se prepararon ratas enfermas mediante canulación de la vena yugular derecha con anestesia. La cánula se exteriorizó en la nuca del cuello. Se obtuvieron muestras de sangre (0,2-0,3 ml) de la vena yugular a intervalos de hasta 24 horas después de las administraciones intravenosa u oral del compuesto de prueba. Las muestras se congelaron hasta su análisis. La biodisponibilidad se estudió calculando el cociente entre el área bajo la curva de concentración de plasma (AUC) tras la administración oral o la administración intravenosa.

### *Biodisponibilidad en perros*

Se usaron perros Beagle adultos. Se obtuvieron muestras de sangre (0,2-0,5 ml) de la vena cefálica a intervalos de hasta 24 horas después de las administraciones intravenosa u oral del compuesto de prueba. Las muestras se congelaron hasta su análisis. La biodisponibilidad se estudió calculando el cociente entre el área bajo la curva de concentración de plasma (AUC) tras la administración oral o la administración intravenosa.

### *Unión a proteínas plasmáticas*

La unión a proteínas plasmáticas del compuesto de prueba (1 μM) se determinó mediante el método de equilibrio de diálisis usando un equipo del tipo de placas de pocillos. Las membranas de celulosa regeneradas Spectra-Por® (peso molecular de corte 12.000-14.000, 22 mm x 120 mm) se empaparon durante toda la noche en agua destilada, después durante 20 minutos en etanol al 30% y, finalmente, durante 15 minutos en tampón de diálisis (solución salina tamponada de Dulbecco, pH 7,4). Se usaron muestras de plasma congelado humano, de ratas Sprague-Dawley y de perros Beagle. Se montó el equipo de diálisis y se añadieron 150 μl de plasma reforzado con el compuesto en un lado de cada pocillo y 150 μl de tampón de diálisis en el otro lado de cada pocillo. Después de 4 horas de incubación a 37°C y 150 rpm., se tomaron alícuotas de plasma y tampón. El compuesto en plasma y el tampón se extrajeron con 300 μl de acetonitrilo que contenía compuestos convencionales internos para su análisis. La concentración del compuesto se determinó con análisis CL/EM/EM.

La fracción de compuesto no unido (nu) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$f_{nu} = 1 - \{ ([plasma]_{eq} - [tampón]_{eq}) / ([plasma]_{eq}) \}$$

donde  $[plasma]_{eq}$  y  $[tampón]_{eq}$  son las concentraciones del compuesto en el plasma y en el tampón, respectivamente.

## ES 2 332 534 T3

### *Solubilidad acuosa*

La solubilidad acuosa en los medios (a)-(c) se determinó mediante el procedimiento siguiente:

- 5 Cámaras mini-UniPrep de Whatman (Clifton, NJ, EE.UU.) que contenían más de 0,5 mg de compuesto y 0,5 ml de cada medio se agitaron durante una noche (aproximadamente 8 horas) a temperatura ambiente. Todas las muestras se filtraron a través de una membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF) de 0,45  $\mu\text{m}$  en un émbolo mini-UniPrep de Whatman antes de su análisis. Los filtrados se analizaron mediante HPLC.
- 10 <medio> (a) fluido gástrico simulado sin enzima (GSS) a pH 1,2: se disuelven 2,0 g de NaCl en 7,0 ml de HCl 10 M y agua suficiente para completar 1.000 ml; (b) tampón fosfato sódico (PBS) a pH 6,5: se disuelven 6,35 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2,8 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y 5,50 g de NaCl en agua suficiente para completar 1.000 ml ajustando el pH a 6,5; (c) 3,94 mg de taurocolato sódico (NATC) y 1,06 mg de 1-palmitoil-2-oleil-L-fosfatidilcolina (POPC) en 1 ml de PBS (pH 6,5).

15

### *Estimación del aclaramiento hepático usando la estabilidad metabólica en hepatocitos humanos*

- 20 Los compuestos ensayados (1  $\mu\text{M}$ ) se incubaron estáticamente con hepatocitos de humanos a 37°C en aire al 95%/CO<sub>2</sub> 5% con una densidad de células diana de 0,5 x 10<sup>6</sup> células/ml y un volumen total de 50  $\mu\text{l}$ . La incubación se detuvo en cada punto temporal mediante la adición de acetonitrilo enfriado en hielo (ACN). Se mezclaron alícuotas de muestras con ACN al 10% que contenían un control interno para análisis de CL/EM/EM. Después, las muestras se sonicaron durante 10 minutos, las muestras se centrifugaron a 2.000 rpm durante 15 minutos y, a continuación, el sobrenadante se transfirió a otras placas para su análisis. Las concentraciones del compuesto en el sobrenadante se
- 25 midieron mediante un sistema CL/EM/EM.

- Las velocidades de desaparición de los compuestos probados se obtuvieron dibujando el logaritmo normal de la relación del área del pico de los compuestos/control interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a lo largo de los puntos daba lugar a la velocidad de metabolismo ( $k_e$ ). Este valor se aumentó para tener en cuenta la hepatocelularidad, peso del hígado y corporal para obtener un valor de aclaramiento intrínseco ( $\text{CL}_{\text{int}}$ ) en ml/min/kg como se muestra en la Ecuación 1.
- 30

- El aclaramiento hepático ( $\text{CL}_h$ ) se predijo a partir de este valor de aclaramiento intrínseco usando el modelo de tubo paralelo como se muestra en la Ecuación 2. El aclaramiento predicho dividido por el flujo sanguíneo hepático ( $Q_h$ ) proporcionaba la tasa de extracción ( $E_h$ ) (Ecuación 3).
- 35

Ecuación 1:  $K_e \times (\text{peso del hígado en g} / \text{peso corporal en kg}) \times (\text{ml incubación} / \text{número de células en incubación}) \times (\text{células} / \text{peso del hígado en g})$

- 40 Ecuación 2:  $\text{CL}_h = Q_h \times \{1 - \exp(-\text{CL}_{\text{int}} / Q_h)\}$

Ecuación 3:  $E_h = \text{CL}_h / Q_h$

- 45 donde, “peso del hígado en g/peso corporal en kg” es 21, “células/peso del hígado en g” es  $1,2 \times 10^8$ , “ml de incubación/número de células en incubación” es  $2,0 \times 10^{-6}$  y  $Q_h$  es 20 ml/min/kg.

Suponiendo que el metabolismo hepático es la vía principal de eliminación del fármaco, la exposición sistémica ( $\text{AUC}_{\text{po}}$ ) después de la administración oral se calcula usando la Ecuación 4.

- 50 Ecuación 4:  $\text{AUC}_{\text{po}} = \text{Dosis} \times (1 - E_h) / \text{CL}_h$

### **Ejemplos**

- 55 La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se establezca otra cosa: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan sólo como ejemplo; los puntos de fusión (pf) se dan sin corregir (el polimorfismo puede dar lugar a puntos de fusión diferentes); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se confirmó mediante, al menos, una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC precubiertas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Merck o placas de TLC precubiertas de gel de NH<sub>2</sub> (un gel de sílice recubierto de amina) F<sub>254</sub> de Merck, espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se proporcionan sólo con fines
- 60 ilustrativos. La prueba con una columna de intercambio catiónico se realizó usando cartuchos SCX (Varian BondElute), que se acondicionó previamente con metanol. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 (63-200  $\mu\text{m}$ ) de Merck, gel de sílice 300HG (40-60  $\mu\text{m}$ ) de Wako, gel NH Silyasia (un gel de sílice recubierto de amina) (30-50  $\mu\text{m}$ ) de Fuji, KP-SIL (32-63  $\mu\text{m}$ ) de Biotage o AMINOSILICE (un gel de sílice recubierto de amina) (40-75  $\mu\text{m}$ ) de Biotage. La TLC preparativa se realizó usando placas de TLC previamente recubiertas de sílica gel 60

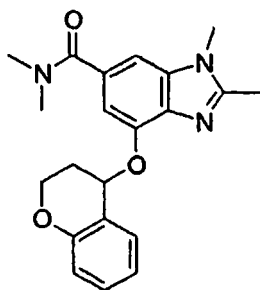
## ES 2 332 534 T3

F<sub>254</sub> de Merck (espesor de 0,5 o 1,0 mm). Los datos de espectros de masa de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos de espectros de masa de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD™ o ZQ™ (Waters). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JNM-LA 270 de JEOL), 300 MHz (espectrómetro JNM-LA300 de JEOL) o 600 MHz (espectrómetro AVANCE 600 de Bruker) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como solvente, a menos que se indique otra cosa, en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint = quintuplete, m = multiplete, s a = singlete ancho etc., Los espectros IR se midieron mediante un espectrofotómetro de infrarrojos por transformada de Fourier (Shimazu FTIR-8300). Las rotaciones ópticas se midieron usando un polarímetro digital JASCO DIP-370 (Japan Spectroscopic CO, Ltd.). Los símbolos químicos tienen sus significados normales; pe (punto de ebullición), pf (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)), cuant (rendimiento cuantitativo), mm (milímetro(s)), min (minuto(s)).

### 15 Ejemplo 1

*4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida*

20



25

30

A una suspensión en agitación de 4-hidroxi-*N,N,1,2*-tetrametil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (50 mg, 0,21 mmoles, documento WO 2204054984) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 11 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió una solución de 4-clorocromano (71 mg, 0,42 mmoles, documento WO 2000078751) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 10:1 como eluyente) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 52%):

35

40

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34-7,27 (m, 1H); 7,25-7,16 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,91-6,80 (m, 3H); 5,99 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H); 4,52-4,40 (m, 1H); 4,32-4,22 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,20-2,90 (m, 6H); 2,62 (s, 3H); 2,43-2,13 (m, 2H) ppm;

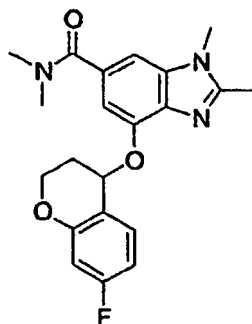
45

EM (ESI): 366 (M+H)<sup>+</sup>, 364 (M-H)<sup>-</sup>.

### 50 Ejemplo 2

*4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida*

55



60

65

## ES 2 332 534 T3

### Etapa 1

#### *7-fluorocroman-4-ol*

5 A una solución de 7-fluoro-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (6,25 g, 37,6 mmoles, documento US 20050038032) en metanol (60 ml) se añadió borohidruro sódico (1,57 g, 41,4 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se evaporó para eliminar el metanol. El residuo se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 como eluyente) para  
10 obtener el compuesto del título como un sólido de color gris pálido (4,70 g, 74%):

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35-7,22(m, 1H); 6,70-6,50(m, 2H); 4,83-4,72(m, 1H); 4,27 (dd, *J* = 7,3, 3,7 Hz, 2H); 2,18-1,90 (m, 3H) ppm.

15

### Etapa 2

#### *4-cloro-7-fluorocromano*

20 A una solución de 7-fluorocroman-4-ol (1,80 g, 10,7 mmoles, Etapa 1) y piridina (0,35 ml) en éter dietílico (14 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,9 ml, 53,5 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y se evaporó para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se inactivó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (2,0 g, cuant.):

25

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,24 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H); 6,68-6,58 (m, 1H); 6,53 (dd, *J* = 9,9, 2,6 Hz, 1H); 5,25-5,18 (m, 1H); 4,56-4,28 (m, 2H); 2,55-2,39 (m, 1H); 2,34-2,24 (m, 1H) ppm.

### 30 Etapa 3

#### *4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida*

35 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 45% (0,96 g) a partir de 4-hidroxi-*N,N*,1,2-tetrametil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (1,3 g, 5,5 mmoles, documento WO 2004054984) y 4-cloro-7-fluorocromano (2,0 g, 11 mmol, Etapa 2) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1:

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33-7,23 (m, 1H); 7,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 6,62-6,52 (m, 2H); 5,98 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H); 4,52-4,39 (m, 1H); 4,32-4,22 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 3,02 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,42-2,30 (m, 1H); 2,25-2,10 (m, 1H) ppm;

EM (ESI): 384 (M+H)<sup>+</sup>.

### 45 Ejemplo 3

(-)-4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 1)

y

50

### Ejemplo 4

(+)-4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 2)

55 La fracción 1 (337 mg) y la fracción 2 (372 mg) se prepararon a partir de 4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-*N,N*,1,2-tetrametil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (960 mg, Etapa 3 del Ejemplo 2) mediante HPLC como sigue:

Condiciones de aislamiento

60

Columna: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-hexano/etanol/dietilamina (85/15/0,1)

65

Flujo: 18,9 ml/min

## ES 2 332 534 T3

(-)-4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 1)

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

5 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} = -129,4^\circ$  (C = 1,11, metanol)

Tiempo de retención: 16,7 min

10 (+)-4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 2)

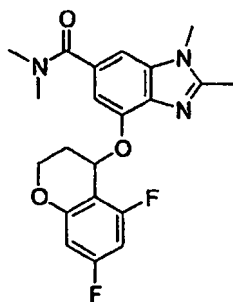
RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

15 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} = +124,0^\circ$  (C = 1,07, metanol)

Tiempo de retención: 21,0 min

### Ejemplo 5

20 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida



35 Etapa 1

5,7-difluorocroman-4-ol

40 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 68% (9,6 g) a partir de 5,7-difluoro-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (14 g, 77 mmol, documento US 20050038032) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 2:

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,47-6,36 (m, 2H); 5,05-4,97 (m, 1H); 4,36-4,20 (m, 2H); 2,16-1,92 (m, 3H) ppm.

45 Etapa 2

4-cloro-5,7-difluorocromano

50 El compuesto del título se preparó como un aceite verde con un rendimiento del 94% (9,0 g) a partir de 5,7-difluorocroman-4-ol (8,6 g, 46 mmol, Etapa 1) de la misma forma que en la Etapa 2 del Ejemplo 2:

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,47-6,35 (m, 2H); 5,36-5,31 (m, 1H); 4,56-4,36 (m, 2H); 2,48-2,23 (m, 2H) ppm.

55 Etapa 3

4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 49% (0,12 g) a partir de 4-hidroxi-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (0,14 g, 0,61 mmoles, documento WO 2004054984) y 4-cloro-5,7-difluorocromano (0,15 g, 0,73 mmoles, Etapa 2) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1:

65  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,08 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,48-6,32 (m, 2H); 6,08-6,00 (m, 1H); 4,55-4,42 (m, 1H); 4,35-4,24 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,09 (s, 6H); 2,60 (s, 3H); 2,45-2,33 (m, 1H); 2,17-1,97(m, 1H) ppm;

EM (ESI): 402 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 6

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

5 y

### Ejemplo 7

(+)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

10

La fracción 1 (1,13 g) y la fracción 2 (1,09 g) se prepararon a partir de 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida racémica (3,05 g, Etapa 3 del Ejemplo 2) mediante HPLC como sigue:

15

Condiciones de aislamiento

Columna : CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-hexano/etanol/dietilamina (80/20/0,1)

20

Flujo: 18,9 ml/min

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 1)

25

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} = -119,3^\circ$  (C = 1,00, metanol)

30

Tiempo de retención: 9,4 min

(+)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 2)

35

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

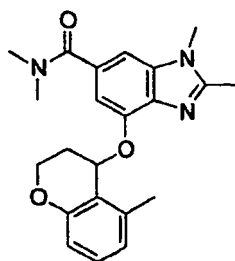
Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} = +116,7^\circ$  (C = 1,00, metanol) Tiempo de retención: 21,1 min

40

### Ejemplo 8

N,N,1,2-tetrametil-4-[(5-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1H-bencimidazol-6-carboxamida

45



50

55

#### Etapa 1

60

*5-metilcroman-4-ol*

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 99% (4,9 g) a partir de 5-metil-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (4,9 g, 30 mmol, *Synth. Commun.*, **2004**, 1691) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 2:

65

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,12 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 6,81-6,69 (m, 2H); 4,91-4,83 (m, 1H); 4,36-4,12 (m, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,16-1,98 (m, 2H); 1,75 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H) ppm.

## ES 2 332 534 T3

### Etapa 2

#### 4-cloro-5-metilcromano

5 El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo (2,2 g) a partir de 5-metilcroman-4-ol (1,86 g, 11 mmol, Etapa 1) de la misma forma que en la Etapa 2 del Ejemplo 2:

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,18-7,09 (m, 1H); 6,80-6,62 (m, 2H); 5,36-5,22 (m, 1H); 4,61-4,32 (m, 2H); 2,51-2,28 (m, 2H); 2,41 (s, 3H) ppm.

### Etapa 3

#### *N,N*,1,2-tetrametil-4-[(5-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1H-bencimidazol-6-carboxamida

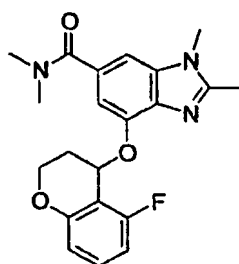
15 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 50% (116 mg) a partir de 4-hidroxi-*N,N*,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (100 mg, 0,61 mmoles, documento WO 2004054984) y 4-cloro-5-metilcromano (191 mg, 1 mmol, Etapa 2) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1:

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,14 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,78-6,73 (m, 2H); 6,02-5,95 (m, 1H); 4,42-4,30 (m, 1H); 4,27-4,17 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,25-2,98 (m, 6H); 2,60 (s, 3H); 2,40-2,35 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,20-2,07 (m, 1 H) ppm;

25 EM (ESI): 380 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9

#### 4-[(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-*N,N*,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida



### Etapa 1

#### 5-fluorocroman-4-ol

45 El compuesto del título se preparó como un aceite negro con un rendimiento cuantitativo (0,9 g) a partir de 5-fluoro-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (0,9 g, 5 mmol, documento GB 2355264) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 2:

50  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,25-7,11 (m, 1H); 6,75-6,60 (m, 2H); 5,13-5,02 (m, 1H); 4,40-4,18 (m, 2H); 2,25-1,95 (m, 3H) ppm.

### Etapa 2

#### 4-cloro-5-fluorocromano

60 El compuesto del título se preparó como un aceite negro con un rendimiento del 90% (0,92 g) a partir de 5-fluorocroman-4-ol (0,92 g, 5,5 mmoles, Etapa 1) de la misma forma que en la Etapa 2 del Ejemplo 2:

65  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,24-7,13 (m, 1H); 6,70-6,59 (m, 2H); 5,45-5,36 (m, 1H); 4,56-4,34 (m, 2H); 2,50-2,24 (m, 2H) ppm.

## ES 2 332 534 T3

### Etapa 3

#### *4-[(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida*

5 El compuesto del título se preparó como un sólido de color marrón pálido con un rendimiento del 35% (69 mg) a partir de 4-hidroxi-*N,N,1,2*-tetrametil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (120 mg, 0,51 mmoles, documento WO 2004054984) y 4-cloro-5-fluorocromano (100 mg, 0,54 mmoles, Etapa 2) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1:

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25-7,14 (m, 1H); 7,08 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 6,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,60 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,10-6,03 (m, 1H); 4,55-4,41 (m, 1H); 4,34-4,24 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,45-2,33 (m, 1H); 2,18-2,02 (m, 1H) ppm;

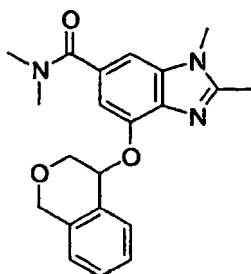
EM (ESI): 384 (M+H)<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 10

#### *4-(3,4-dihidro-1H-isocromen-4-iloxi)-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida*

20



### Etapa 1

#### *4-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromeno*

35 El compuesto del título se preparó como un aceite amarillo con un rendimiento del 99% (6,6 g) a partir de 3,4-dihidro-1*H*-isocromen-4-ol (5,9 g, 39 mmoles, documento WO 2004024081) de la misma forma que en la Etapa 2 del Ejemplo 2:

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54-7,42 (m, 1H); 7,35-7,22 (m, 2H); 7,08-6,97 (m, 1H); 5,18-5,08 (m, 1H); 4,91 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 4,78 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H); 4,27-4,08 (m, 2H) ppm.

45

### Etapa 2

#### *4-(3,4-dihidro-1H-isocromen-4-iloxi)-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida*

50 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 12% (38 mg) a partir de 4-hidroxi-*N,N,1,2*-tetrametil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (0,20 g, 0,85 mmoles, documento WO 2004054984) y 4-cloro-3,4-dihidro-1*H*-isocromeno (0,20 g, 1,2 mmoles, Etapa 1) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 1:

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,50 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,34-7,17 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,09-6,00 (m, 1H); 4,91 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H); 4,77 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H); 4,32 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H); 4,11 (dd, *J* = 12,5, 3,3 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,09 (s, 3H); 3,02 (s, 3H); 2,61 (s, 3H) ppm;

EM (ESI): 366 (M+H)<sup>+</sup>, 364 (M-H)<sup>-</sup>.

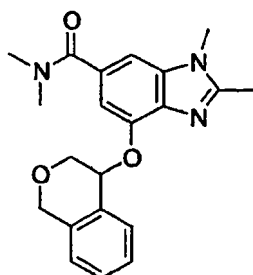
60

65

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 11

4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-N-(2-hidroxietil)-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida



#### Etapa 1

Metil-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxilato

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,71 g, 18 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se añadió una suspensión de metil 4-hidroxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxilato (3,0 g, 14 mmoles, documento WO 2004054984) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió una solución de 4-clorocromano (4,6 g, 0,27 mmoles, documento WO 2000078751) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2,5 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro amónico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El sólido resultante se resuspendió con acetato de etilo y éter dietílico y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2,95 g, 61%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,75 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,36 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H); 7,27-7,15 (m, 1H); 6,90-6,80 (m, 2H); 5,96-5,90 (m, 1H); 4,52-4,40 (m, 1H); 4,32-4,25 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 2,42-2,20 (m, 2H) ppm;

EM (ESI): 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2

Ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico

A una solución en agitación de metil 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxilato (1 g, 2,8 mmoles, Etapa 1) en metanol (20 moles) y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (4 ml, 16 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a 60°C, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió con agua y se acidificó (pH = 3) con ácido clorhídrico 2M. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,85 g, 89%):

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,81 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,38-7,34 (m, 1H); 7,27-7,18 (m, 1H); 6,90-6,83 (m, 2H); 5,93-5,90 (m, 1H); 4,53-4,50 (m, 1H); 4,32-4,26 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 2,40-2,10 (m, 2H) ppm (no se observó el radical -OH);

EM (ESI): 339 (M+H)<sup>+</sup>, 337 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Etapa 3

4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-N-(2-hidroxietil)-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

A una mezcla en agitación de ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmoles, Etapa 2) y 2-(metilamino)etanol (31 mg, 0,41 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (67 mg, 0,35 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (60 mg, 0,41 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante

## ES 2 332 534 T3

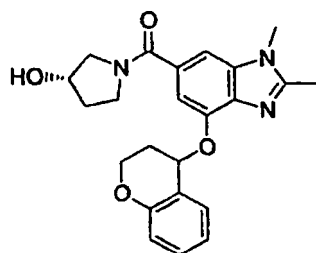
18 horas, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílica gel (acetato de etilo: metanol = 10:1 como eluyentes). El residuo se resuspendió con éter dietílico y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 24%):

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30-7,16 (m, 3H); 6,92-6,82 (m, 3H); 6,02-5,97 (m, 1H); 4,50-4,43 (m, 1H); 4,33-4,23 (m, 1H); 3,95-3,88 (m, 2H); 3,75-3,50 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,40-2,34 (m, 1H); 2,28-2,18 (m, 1H) ppm (no se observó el radical -OH);

EM (ESI): 396 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

(3S)-1-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-il]carbonil]pirrolidin-3-ol



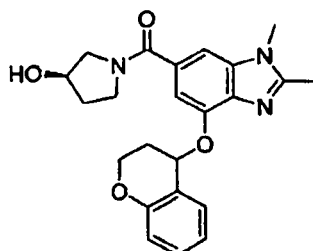
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 25% (30 mg) a partir de ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (100 mg, 0,30 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 11) y (S)-(+)-3-pirrolidinol (77 mg, 0,63 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,28-7,18 (m, 3H); 6,98-6,82 (m, 3H); 6,02-5,91 (m, 1H); 4,62-4,58 (m, 1H); 4,49-4,40 (m, 1H); 4,33-4,24 (m, 1H); 3,90-3,62 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,60-3,31 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,44-2,30 (m, 1H); 2,30-2,12 (m, 1H); 2,11-1,85 (m, 2H) ppm (no se observó el radical -OH);

EM (ESI): 408 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

(3R)-1-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-il]carbonil]pirrolidin-3-ol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 23% (19 mg) a partir de ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 11) y (R)-(-)-3-pirrolidinol (77 mg, 0,63 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,33-7,17 (m, 3H); 7,01-6,80 (m, 3H); 6,04-5,93 (m, 1H); 4,63-4,58 (m, 1H); 4,51-4,37 (m, 1H); 4,32-4,21 (m, 1H); 3,93-3,32 (m, 4H); 3,73 (m, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,44-2,30 (m, 1H); 2,30-1,91 (m, 3H); 1,85-1,70 (m, 1H) ppm;

EM (ESI): 408 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 332 534 T3

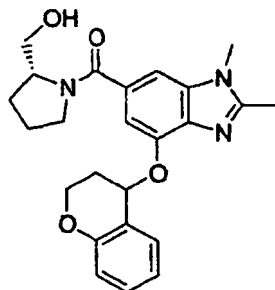
### Ejemplo 14

(2R)-1-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-il]carbonil]pirrolidin-2-il)metanol

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 57% (50 mg) a partir de ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 11) y (R)-(-)-2-pirrolidinmetanol (41 mg, 0,42 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

25

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,32-7,18 (m, 3H); 6,96-6,80 (m, 3H); 6,08-5,99 (m, 1H); 5,10-4,94 (m, 1H); 4,53-4,35 (m, 2H); 4,82-4,25 (m, 1H); 3,89-3,69 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,65-3,33 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 2,46-2,31 (m, 1H); 2,30-2,11 (m, 2H); 1,94-1,60 (m, 3H) ppm;

EM (ESI): 422 (M+H)<sup>+</sup>.

30

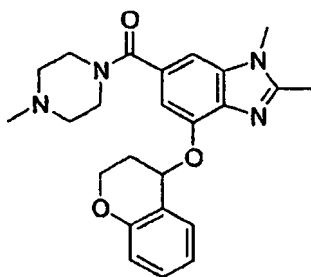
### Ejemplo 15

4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 34% (30 mg) a partir de ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 11) y 1-metilpiperazina (41 mg, 0,42 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

55

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,27-7,20 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 6,89-6,80 (m, 3H); 6,05-6,00 (m, 1H); 4,45-4,43 (m, 1H); 4,32-4,25 (m, 1H); 3,80-3,55 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,52-3,45 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,45-2,21 (m, 6H); 2,32 (s, 3H) ppm.

EM (ESI): 421 (M+H)<sup>+</sup>.

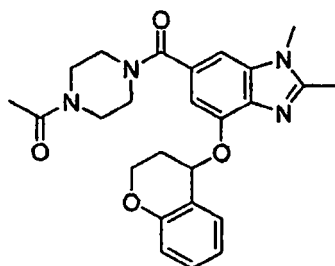
60

65

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 16

6-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 38% (35 mg) a partir de ácido 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-iloxi)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmoles, Etapa 2 en el Ejemplo 11) y 1-acetilpiperazina (53 mg, 0,42 mmoles) de la misma manera que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,31-7,23 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 6,89-6,77 (m, 3H); 6,50-6,00 (m, 1H); 4,50-4,40 (m, 1H); 4,27-4,32 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,80-3,36 (m, 8H); 2,64 (s, 3H); 2,40-2,19 (m, 2H); 2,13 (s, 3H) ppm;

EM (ESI): 449 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 17

(-)-4-[[5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

y

### Ejemplo 18

(+)-4-[[5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

La fracción 1 (315 mg) y la fracción 2 (307 mg) se prepararon a partir de 4-[[5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida racémica (750 mg, Etapa 3 del Ejemplo 9) mediante HPLC como sigue.

Condiciones de aislamiento

Columna: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina (85/15/0,1)

Flujo: 18,9 ml/min

(-)-4-[[5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 1)

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{21} = -124,3^\circ$  (C = 1,00, metanol)

Tiempo de retención: 18 min

(+)-4-[[5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 2)

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

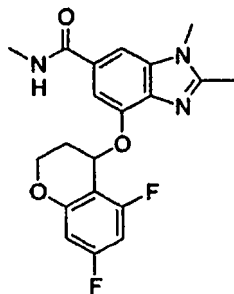
Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{21} = +125,8^\circ$  (C = 1,01, metanol)

Tiempo de retención: 23 min

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 19

4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida



#### Etapa 1

Metil-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxilato

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 59% (3,2 g) a partir de metil 4-hidroxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxilato (3,0 g, 14 mmoles, documento WO 2004054984) y 4-cloro-5,7-difluorocromano (4,7 g, 21 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 5) de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 11.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,74 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 6,46-6,33 (m, 2H); 6,01-6,04 (m, 1H); 4,55-4,44 (m, 1H); 4,33-4,24 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,44-2,36 (m, 1H); 2,19-2,04 (m, 1H) ppm;

EM (ESI): 389 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2

Ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó como un sólido blanco con un rendimiento del 88% (2,7 g) a partir de metil 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxilato (3,2 g, 8,2 mmoles, Etapa 1) de la misma forma que en la Etapa 2 del Ejemplo 11:

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,8 (s a, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 6,86-6,80 (m, 1H); 6,73-6,68 (m, 1H); 6,16-6,14 (m, 1H); 4,40-4,19 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,27-2,00 (m, 2H) ppm;

EM (ESI): 375 (M+H)<sup>+</sup>, 373 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Etapa 3

4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó como un compuesto amorfo incoloro con un rendimiento del 96% (0,99 g) a partir de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (1,0 g, 2,7 mmoles, Etapa 2) y clorhidrato de metanamina (0,54 g, 8,0 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,23 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 6,47-6,32 (m, 3H); 6,10-6,05 (m, 1H); 4,52-4,40 (m, 1H); 4,34-4,24 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,04 (d,  $J = 5,1$  Hz, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,43-2,33 (m, 1H); 2,15-2,00 (m, 1H) ppm;

EM (ESI): 388 (M+H)<sup>+</sup>, 386 (M-H)<sup>-</sup>.

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 20

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

5 y

### Ejemplo 21

(+)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida

10

La fracción 1 (0,42 g) y la fracción 2 (0,43 g) se prepararon a partir de 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida racémica (0,99 g, Etapa 3 del Ejemplo 19) mediante HPLC como sigue.

15

Condiciones de aislamiento

Columna: CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-hexano/etanol/dietilamina (85/15/0,1)

20

Flujo: 18,9 ml/min

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 1)

25

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} = -111,9^\circ$  (C = 0,50, metanol)

30

Tiempo de retención: 10 min

(+)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,1,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-carboxamida (fracción 2)

35

RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{24} = +110,7^\circ$  (C = 0,50, metanol)

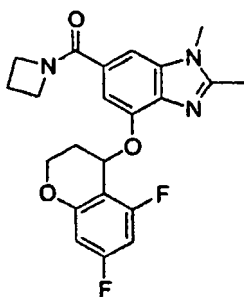
40

Tiempo de retención: 14 min

### Ejemplo 22

6-(acetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol

45



50

55

El compuesto del título se preparó como un compuesto amorfo incoloro con un rendimiento del 80% (1,4 g) a partir de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (1,6 g, 4,2 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 19) y clorhidrato de acetidina (0,79 g, 8,4 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

60

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,33 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,11 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 6,48-6,32 (m, 2H); 6,03-5,98 (m, 1H); 4,56-4,42 (m, 1H); 4,41-4,20 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 2,60 (s, 3H); 2,46-2,30 (m, 3H); 2,16-2,01 (m, 1H) ppm;

65

EM (ESI): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 23

(-)-6-(acetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol

5 y

### Ejemplo 24

(+)-6-(acetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol

10 La fracción 1 (0,48 g) y la fracción 2 (0,48 g) se prepararon a partir de 6-(acetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol racémica (1,4 g, Ejemplo 22) mediante HPLC como sigue.

15 Condiciones de aislamiento

Columna: CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Fase móvil: *n*-hexano/etanol/dietilamina (80/20/0,1)

20 Flujo: 20 ml/min

(-)-6-(acetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol (fracción 1)

25 RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{21} = -113,6^\circ$  (C = 0,48, metanol)

30 Tiempo de retención: 15 min

(+)-6-(acetidin-1-ilcarbonil)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol (fracción 2)

35 RMN: los datos del espectro fueron idénticos a los del racemato

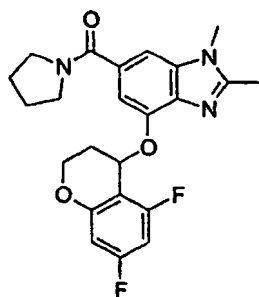
Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{22} = +119,8^\circ$  (C = 0,49, metanol)

40 Tiempo de retención: 26 min

### Ejemplo 25

45 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol

50



55

60 El compuesto del título se preparó como un compuesto amorfo incoloro con un rendimiento del 39% (45 mg) a partir de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (100 mg, 0,27 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 19) y pirrolidina (38 mg, 0,53 mmoles) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11:

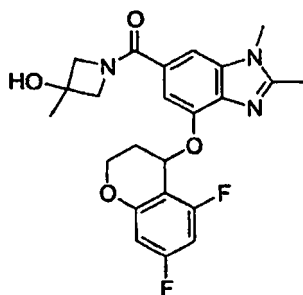
65  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,20 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,48-6,32 (m, 2H); 6,07-6,00 (m, 1H); 4,55-4,42 (m, 1H); 4,35-4,25 (m, 1H); 3,78-3,63 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,55-3,42 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,45-2,34 (m, 1H); 2,15-1,80 (m, 5H) ppm;

EM (ESI): 428 (M+H) $^+$ .

## ES 2 332 534 T3

### Ejemplo 26

1-({4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-metilacetidin-3-ol



#### Etapa 1

Clorhidrato de 3-metilacetidin-3-ol

Se agitaron 1-(cifenilmetil)-3-metilacetidin-3-ol (0,48 g, 1,9 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono activado (0,20 g) en metanol (4 ml) bajo atmósfera de gas hidrógeno (4 atmósferas) durante 10 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita. Se añadió cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1 ml) al filtrado y la mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite sin elaborar (0,38 g).

#### Etapa 2

1-({4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-metilacetidin-3-ol

El compuesto del título se preparó como un compuesto amorfo incoloro con un rendimiento del 76% (71 mg) a partir de ácido 4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (80 mg, 0,21 mmoles, Etapa 2 del Ejemplo 21) y clorhidrato de 3-metilacetidin-3-ol (135 mg sin elaborar, Etapa 1) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo 11.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,25-7,15 (m, 1H); 7,11 (s a, 1H); 6,48-6,33 (m, 2H); 6,05-5,98 (m, 1H); 4,53-4,41 (m, 1H); 4,35-4,13 (m, 5H); 3,67 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,43-2,32 (m, 1H); 2,16-2,02 (m, 1H); 1,56 (s, 3H) ppm (no se observó el radical -OH);

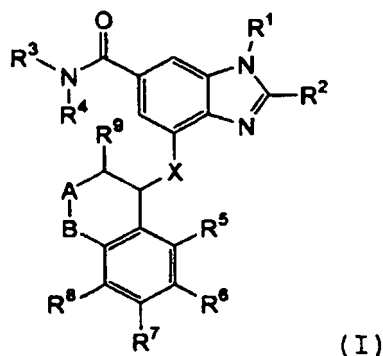
EM (ESI): 444 (M+H)<sup>+</sup>.

Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitaciones, patentes presentadas, solicitudes de patentes y artículos de revistas citadas en esta solicitud se incorporan cada una en su totalidad por referencia.

Aunque la invención se ha descrito anteriormente en referencia a las realizaciones descritas, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son sólo ilustrativos de la invención. Debe entenderse que pueden realizarse diversas modificaciones sin alejarse del espíritu de la invención. Por consiguiente, la invención está limitada sólo por las reivindicaciones siguientes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un compuesto de fórmula (I)



donde

-A-B- es -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- o -CH<sub>2</sub>-S-;

X es O o NH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

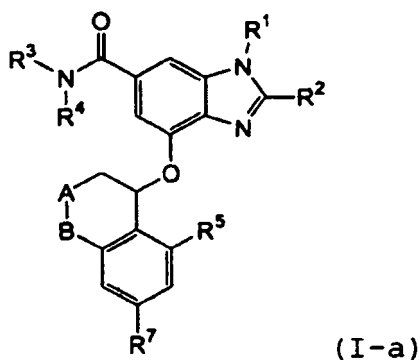
o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sup>5</sup>-R<sup>8</sup> son, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> y

R<sup>9</sup> es H, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

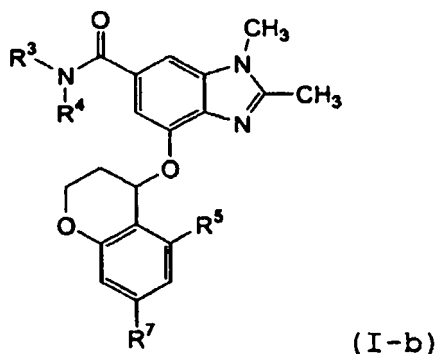
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a):



donde, si R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido; el grupo heterocíclico es acetidinilo, piperolidonilo o piperazinilo.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-b):



donde

20  $R^3$ ,  $R^4$  son ambos metilo, o  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre acetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-acetil-piperazin-1-ilo; y

25  $R^5$ ,  $R^7$  son independientemente H, halógeno o metilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre:

30 4-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-benzimidazol-6-carboxamida;

4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,1,2-tetrametil-1H-benzimidazol-6-carboxamida;

N,N,1,2-tetrametil-4-[(5-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-1H-benzimidazol-6-carboxamida;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que además comprende otro(s) agente(s) farmacológicamente activo(s).

45 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de tratamiento de una afección mediada por una actividad inhibitoria de la bomba de ácidos en un sujeto mamífero, incluyendo un humano.

50 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que la afección mediada por la actividad inhibitoria de la bomba de ácidos es enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por AINE, gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), dolor visceral, pirosis, náuseas, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de vías respiratorias o asma.

55 9. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por una actividad inhibitoria de la bomba de ácidos.

60 10. El uso de la reivindicación 9, en el que la afección mediada por la actividad inhibitoria de la bomba de ácidos es enfermedad gastrointestinal, enfermedad gastroesofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras inducidas por AINE, gastritis, infección por *Helicobacter pylori*, dispepsia, dispepsia funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), dolor visceral, pirosis, náuseas, esofagitis, disfagia, hipersalivación, trastornos de vías respiratorias o asma.