SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-041062- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS DE TETRAHIDROFURANILO DISUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B1 DE BRADIQUININA.

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse. 173, 55216 Ingelheim am Rhein Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Febrero de 2013

P2013/000006

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCI

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-041062- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000006**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Dirección: Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein
Nacionalidad o Domicilio: Alemania
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, Colombia
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/064260 Fecha Agosto 19, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/022795 A1 Fecha Febrero 23, 2012

(6) **Título (54) COMPUESTOS DE TETRAHIDROFURANILO DISUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B1 DE BRADIQUININA.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/12; A61K 31/455; A61K 31/506; A61K 31/501; A61P 29/00; A61P 11/00; A61P 19/02; A61P 17/00.

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

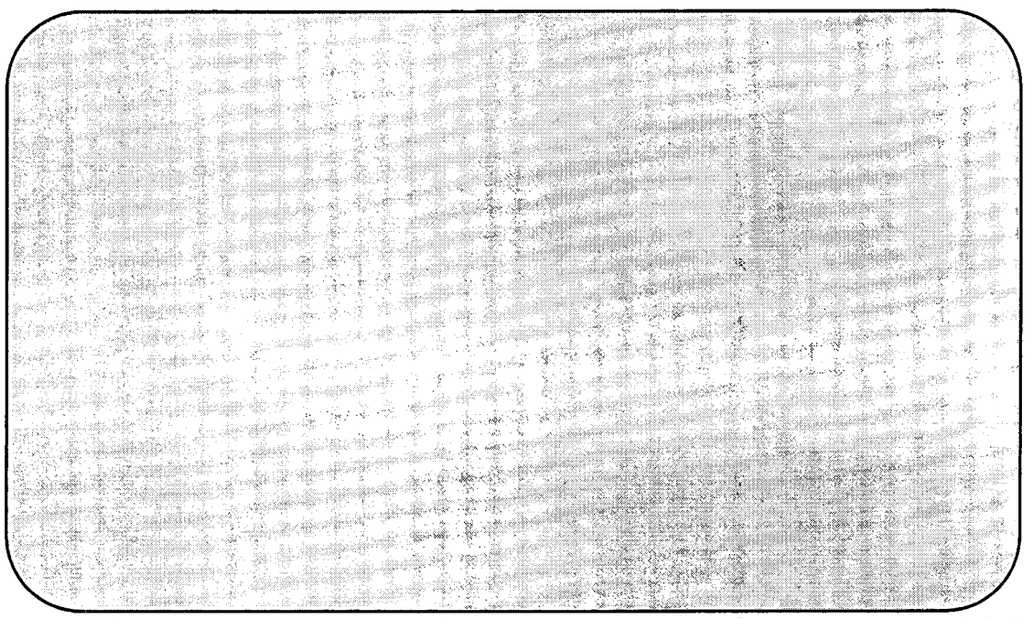
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Agosto 20, 2010	10173489.5

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/064260

Norbert HAUEL
Boehringer Ingelheim GmbH,
Corporate Patents
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Angelo CECI
Boehringer Ingelheim GmbH,
Corporate Patents
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiana

Henri DOODS
Boehringer Ingelheim GmbH,
Corporate Patents
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Neerlandés

Birgit JUNG
Boehringer Ingelheim GmbH,
Corporate Patents
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Raimund KUELZER
Boehringer Ingelheim GmbH,
Corporate Patents
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0020749

Bogotá D.C., Febrero 28 de 2013 - 16:07:32

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181982212	28/02/2013	9.174.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-041062- -00000-0000
Fecha: 2013-02-28 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-041062- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

REACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen).
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA ***RELACIÓN DE ANEXOS***

Dependencia:	Fecha: _____/ ____/ ____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1			
2	13-41062-0		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexan CD

TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416 K: 007735
MINUTA: 000657

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&

INTRODUCCION ==

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL. ==

COMPARECEN: ==

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACIÓN: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES ESTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. ==== LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==

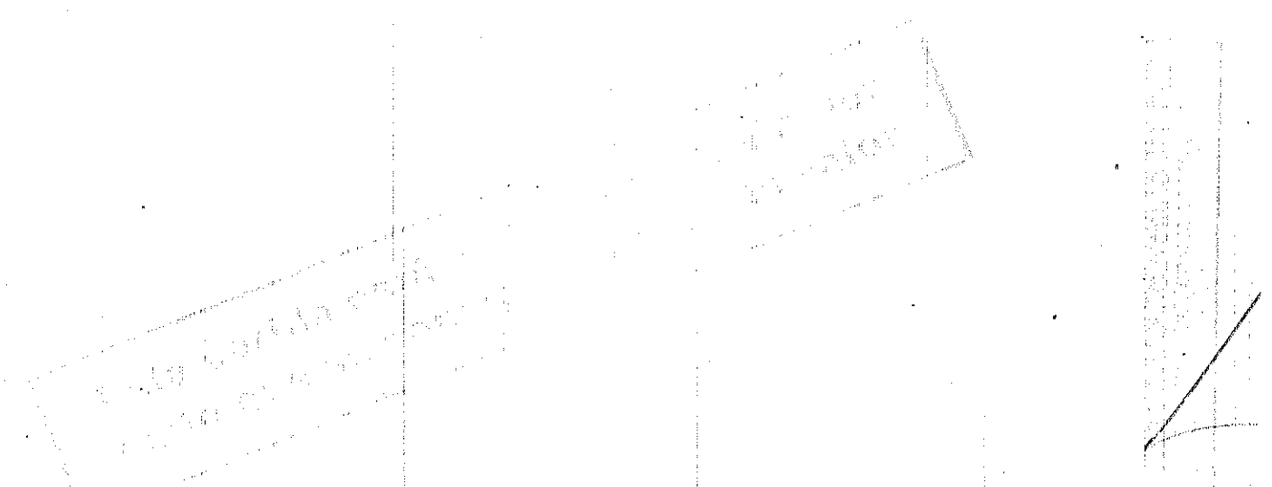
MINUTA: ==

SEÑOR NOTARIO: ==

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE **DELEGACION DE PODER** QUE OTORGA LA SEÑORA **IVETTE LUQUE CARDENAS,** IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ **EL PODERDANTE**; A FAVOR DEL SEÑOR **CARLOS REINALDO OLARTE**, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ **EL APODERADO**; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: ==

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE **EL PODERDANTE**, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, **EL PODERDANTE** DELEGA PODER A FAVOR DE **EL APODERADO** PARA QUE REPRESENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCIÓN, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. ==



TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. ==========
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =======
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. ==========
FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- ==========
ABOGADO QUE AUTORIZA.-UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-
INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL ==========
MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA **LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL,** DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==========

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

---

Segunda página del documento original:

UR. Nr: 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

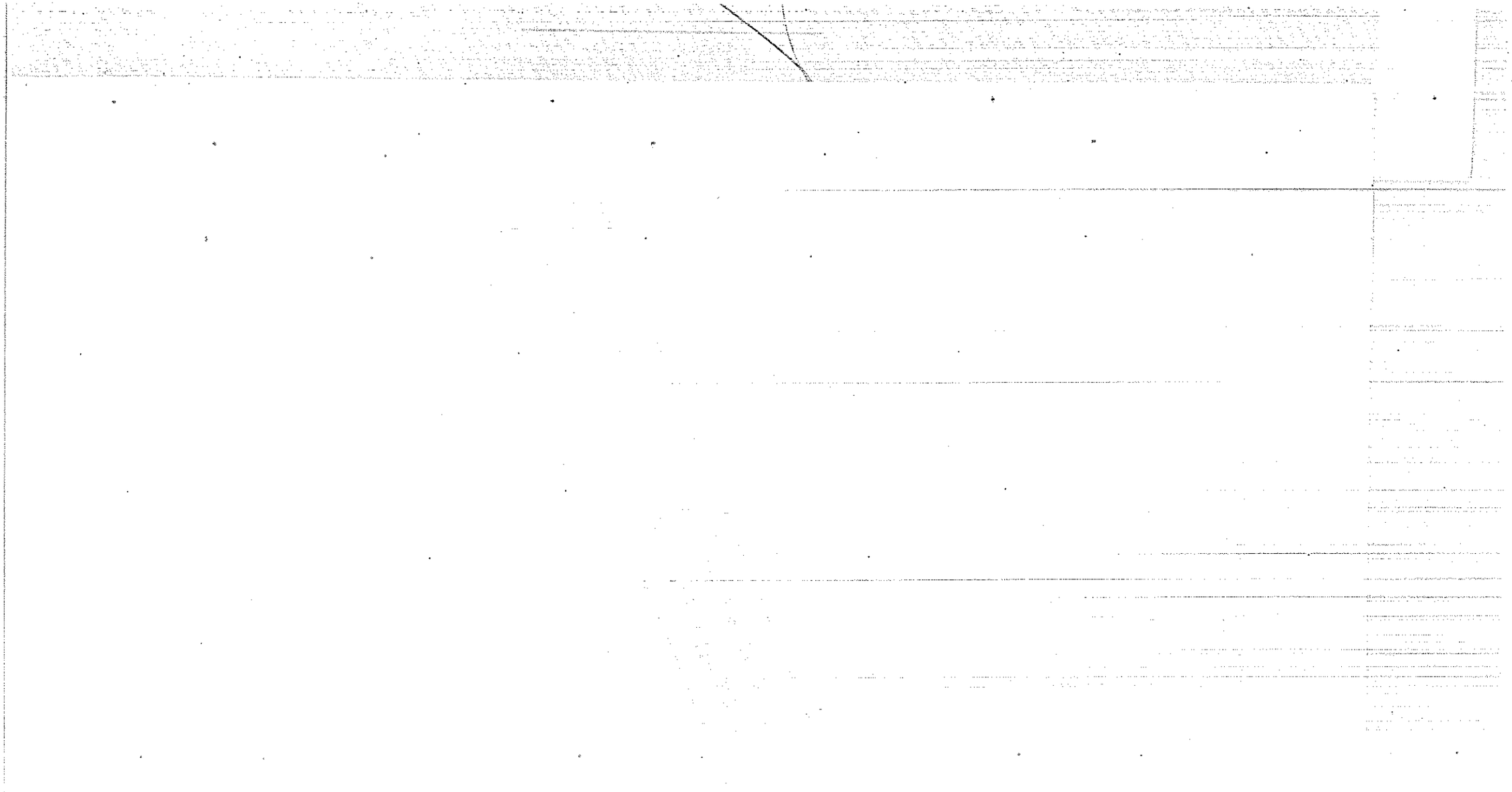
- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona,
han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Mary Ann Montagudo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JUT N°105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maeinm@terra.com.pe



Mario Cesar Benavente Mayer
Notario Público de Lima

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha inscripción ha sido transferida por ley al Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28 de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el documento que antecede y actualmente se encuentran debidamente autorizados para firmar a nombre de Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

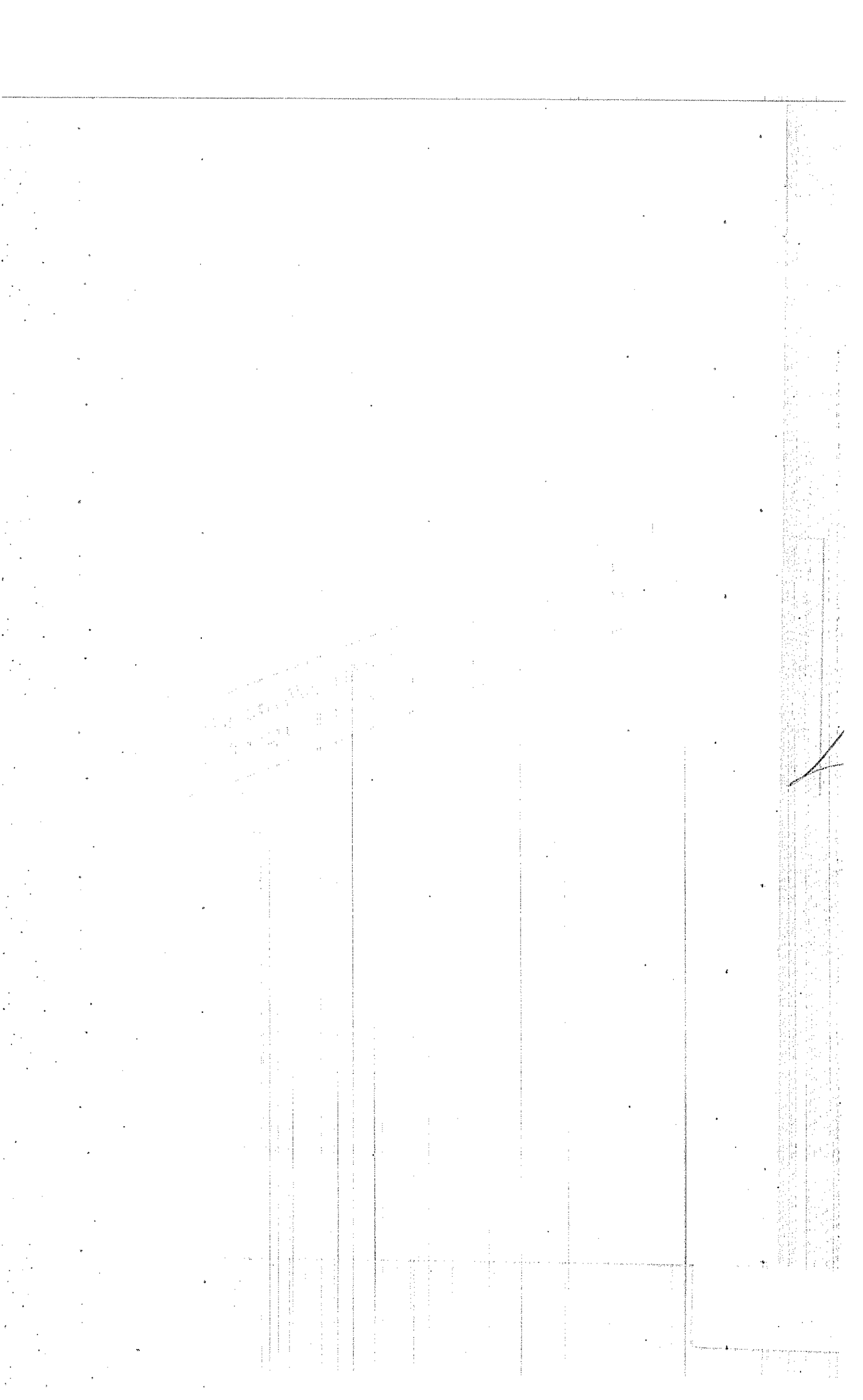
(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montesinos Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax (511) 463-4548
maerm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



Pedro Alejandro Benvenuto Murgia
ABOGADO NOTARIADO DE LIMA

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES**

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma Castellano..... adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.
En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....
a los...26....días del mes de...julio.....de 2010..

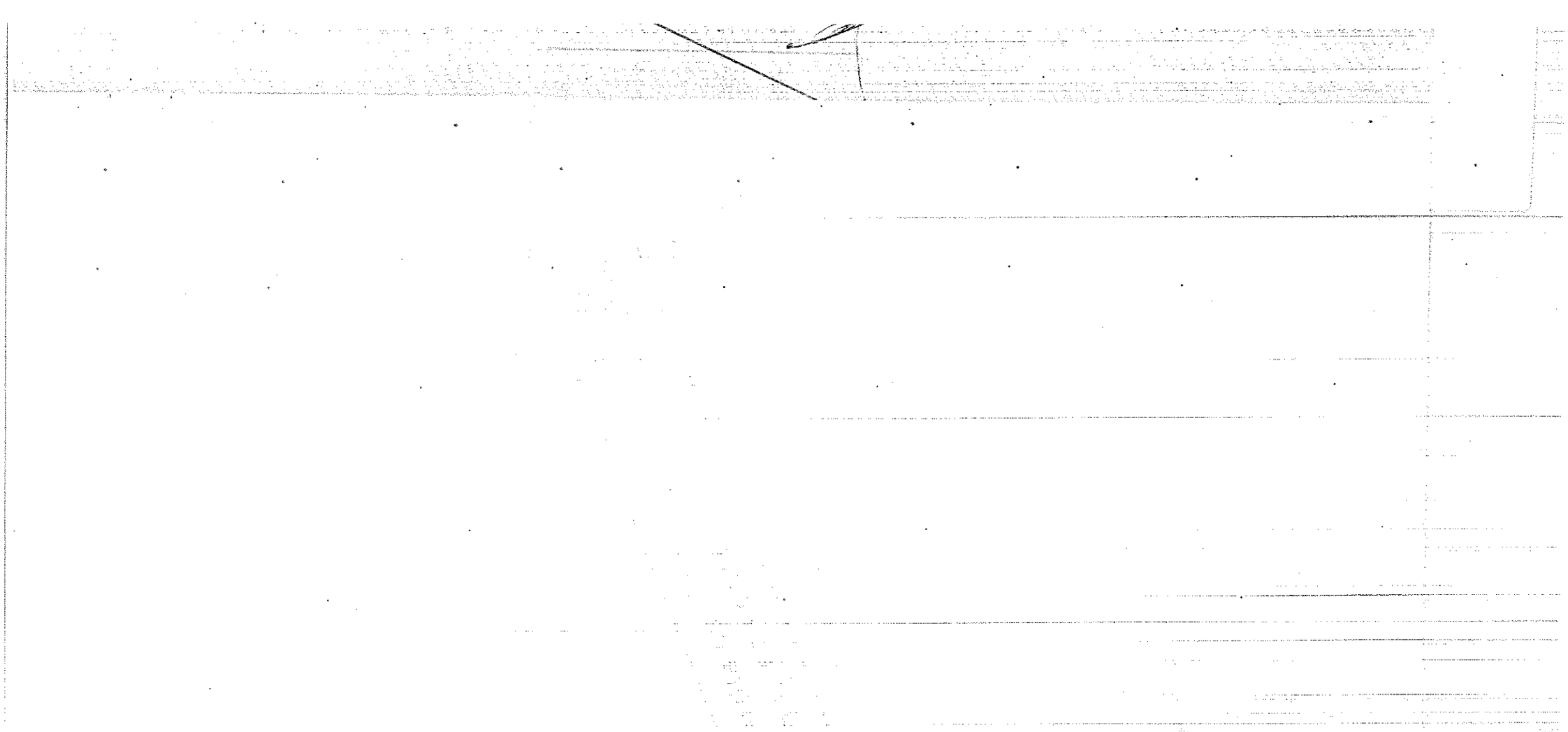
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Julia Adela Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL. 2010

Mary Ann Montesinos Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemm@terra.com.pe



TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga *[insertar nombre de poderdante]*, domiciliada en *[insertar domicilio]* constituida de acuerdo a las leyes de *[insertar país de constitución]*, representada por su *[insertar cargo en la cía.]* Sr.(a) *[insertar nombre del representante de la cía.]*, a favor de FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en..... el ..... de ..... de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTROGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney *Boehringer Ingelheim International GmbH* with address in *Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany* and incorporated under the laws of *Germany* duly represented by its *Authorized Signatories* Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctively with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

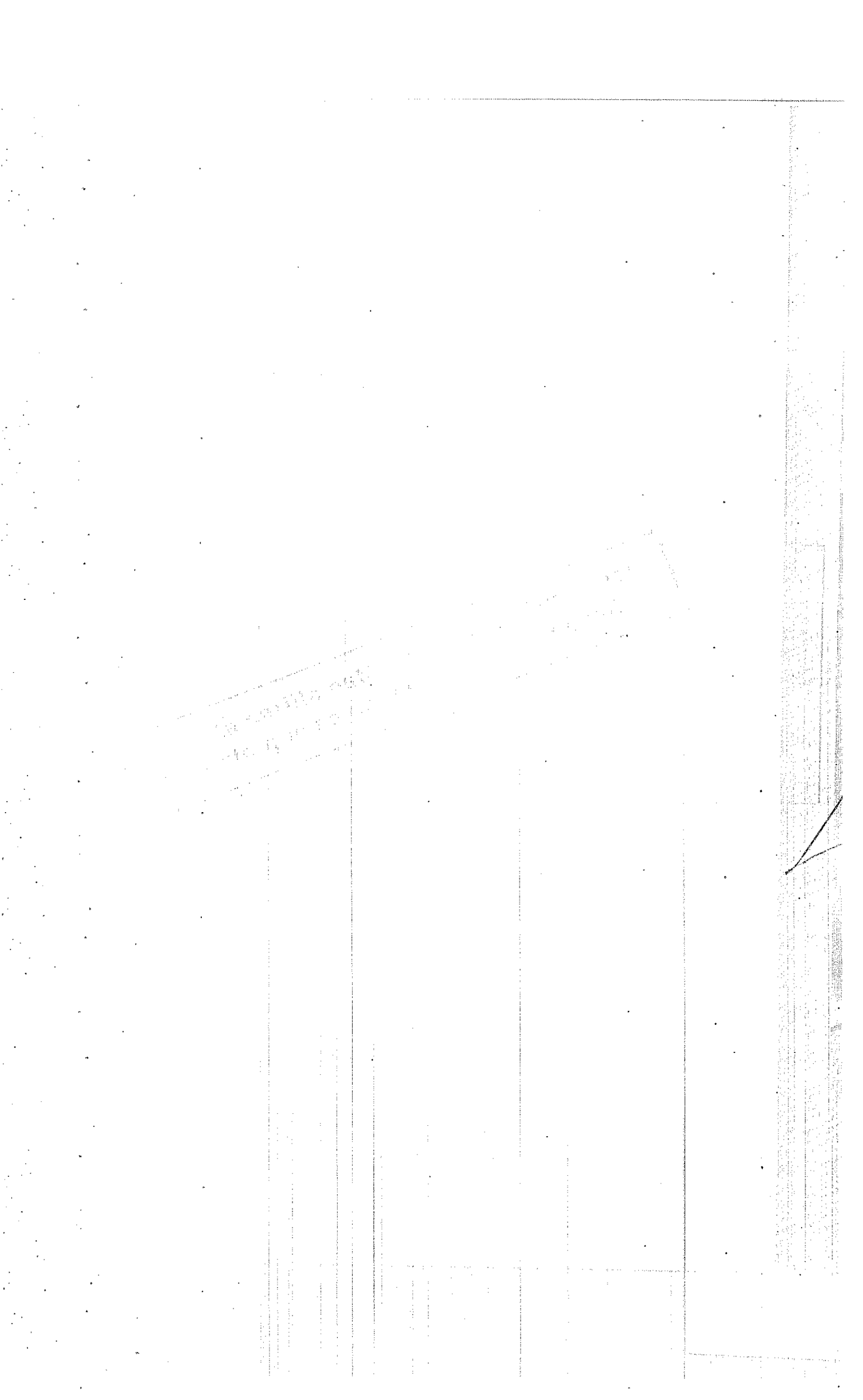
ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

ppa.

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)



TESTIMONIO

UR.Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,
were duly given in my presence.

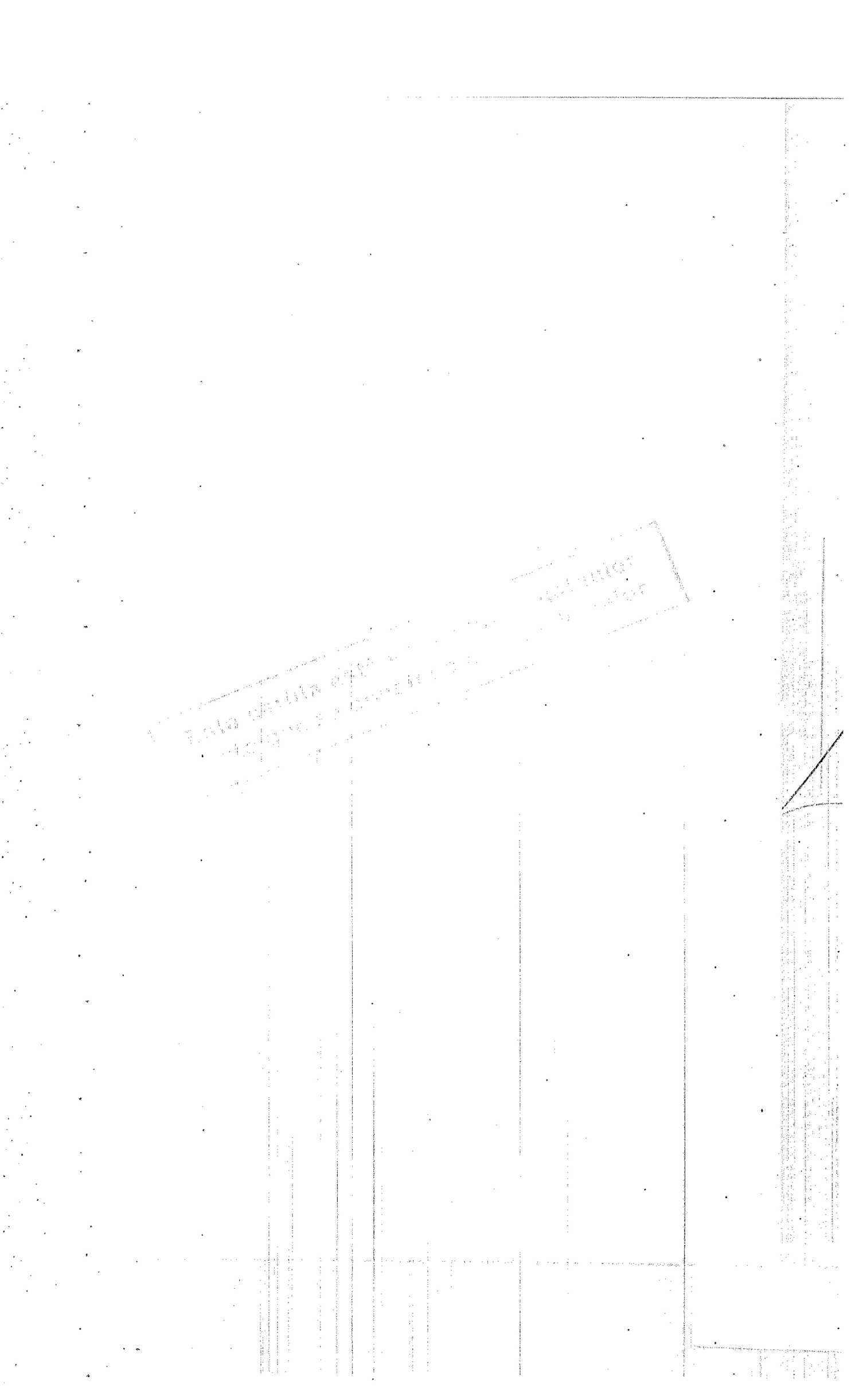
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010/Ge

Notary public



TESTIMONIO

AL DORSO: ==========

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Präsidentin des Landgerichts 2 Mainz

Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz, 16.07.10
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

Präsidentin des Landgerichts 2 Mainz

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
REPRASENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUZGADO REGIONAL
EN MAINZ

Nº de Orden: 0363
Nº de Actuación: 1171
Nº de Tarifa: 22 a
Derechos percibidos: S/C: 80.00
e: 72.00

Francfort del Meno, 20 de Julio de 2010

ALFREDO ARECCO-SABLICH
Cónsul General del Perú

CONSULADO GENERAL DEL PERU FRANCFORT DEL MENO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº 0202420
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco - Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Maribel del Rosario Llaya Jaylar
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA, 23 JUL 2010

Esta cartilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor

DE NOT
y sellos
al (la)
Nº 1/0
ma del N

Mario Gino Benvenuto Murguía
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. ==========

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." ==========

CONCLUSION: ==========

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. ==========

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. ==========

LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. ==========

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.- ==========

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.- ==========

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. ==========

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. ==========

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA

O DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:
a y sellos que anteceden en esta foja
en al (la) Notario(a) de Lima,
Benvenuto Murguia
Nº 116766 Fecha: 26 JUL 2010
irma del Notario(a) más no el contenido

Juan Gutiérrez Adriazola
FISCAL

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Esta carilla está en blanco. Cualquier texto que se consigne carece de valor

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº 0053417
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Licda. B. Tavernet D.
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Julia Adela Morenaú de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares

LIMA 27 JUL. 2010

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US$10.00
Y derechos consulares US$15.00

JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General

Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: http://www.embajadacolombia.org.pe/html/ - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe

Perú no es miembro del convenio de Apostilla.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2 6 4 8 7 5

JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 AUG 0 A 1:51

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Februar 2012 (23.02.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/022795 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/064260

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. August 2011 (19.08.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10173489.5 20. August 2010 (20.08.2010) EP

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **HAUEL, Norbert** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **CECI, Angelo** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **KUELZER, Raimund** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** et al.; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

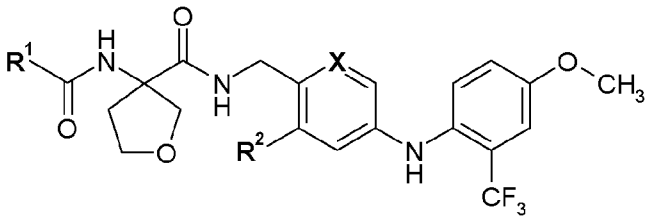
Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DISUBSTITUTED TETRAHYDOFURANYL COMPOUNDS AS ANTAGONISTS OF THE BRADYKININ B1 RECEPTOR

(54) Bezeichnung : DISUBSTITUIERTE TETRAHYDOFURANYL-VERBINDUNGEN ALS ANTAGONISTEN DES BRADYKININ-B1-REZEPTORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to disubstituted tetrahydrofuranyl compounds of general formula (I), wherein the variables R^1, R^2 and X are defined as below, to the enantiomers, diastereomers, mixtures and salts thereof, especially the physiologically acceptable salts thereof with organic or inorganic acids or bases, which have valuable properties, to methods for producing the same, to the drugs containing the pharmacologically active compounds and to the production and use thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind disubstituierte Tetrahydrofuranyl-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der die Variablen R^1, R^2 und X wie nachstehend beschrieben definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, Verfahren zu deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel sowie deren Herstellung und deren Verwendung.

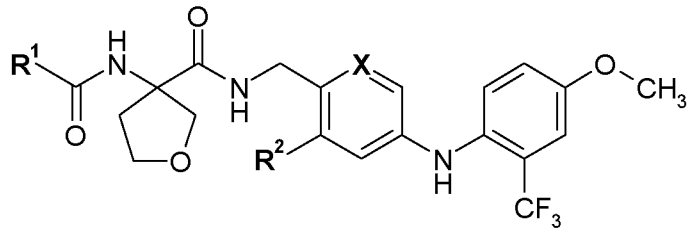
WO 2012/022795 A1

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

DISUBSTITUIERTE TETRAHYDOFURANYL -VERBINDUNGEN ALS ANTAGONISTEN DES BRADYKININ- B1 -REZEPTORS

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind disubstituierte Tetrahydrofuranyl-Verbindungen der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

in der die Variablen R^1, R^2 und **X** wie nachstehend beschrieben definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, Verfahren zu deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel sowie deren Herstellung und deren Verwendung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft disubstituierte Tetrahydrofuranyl-Verbindungen und deren Verwendung als B1-Rezeptor-Antagonisten, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend diese Verbindungen sowie Methoden zur Verwendung derselben zur Vorbeugung oder Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen und Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen sowie Kopfschmerzen.

STAND DER TECHNIK

In den Patentanmeldungen WO 2009/027450 und WO 2010/057899 werden bereits Verbindungen mit B1-antagonistischer Wirkung beschrieben.

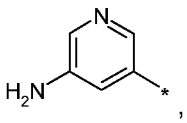
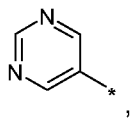
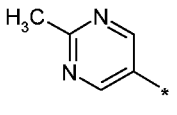
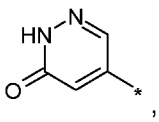
Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmakologische Wirkstoffe in

Arzneimitteln eignen, die zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden können, welche zumindest teilweise durch den B1-Rezeptor vermittelt werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel **I** bedeuten in einer Ausführungsform **1**

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus

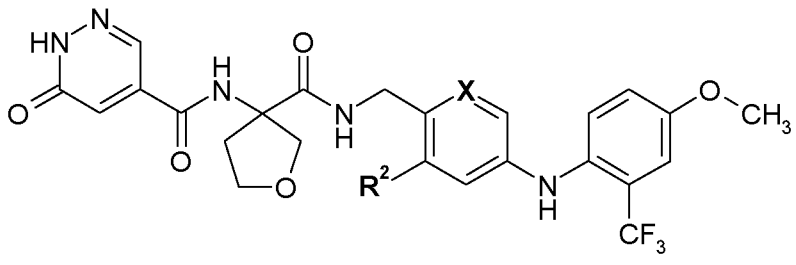
 ,  ,  und  ,

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **2** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ia**

 , (**Ia**)

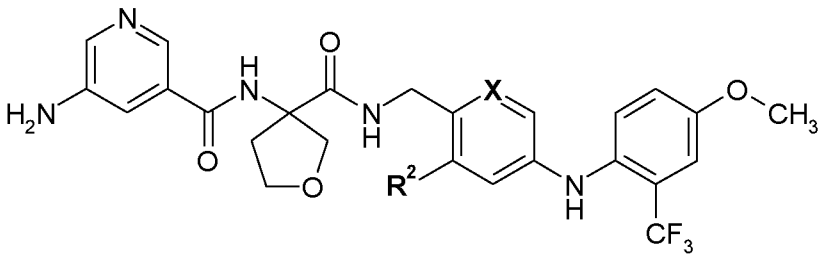
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **3** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib**



, (**Ib**)

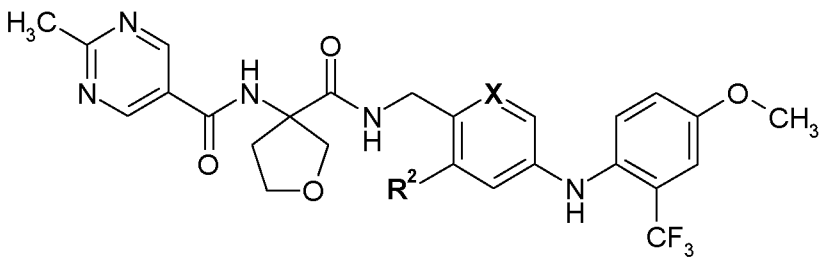
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **4** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic**



, (**Ic**)

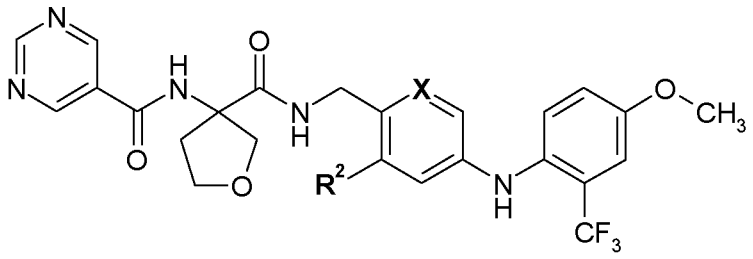
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **5** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Id**



, (**Id**)

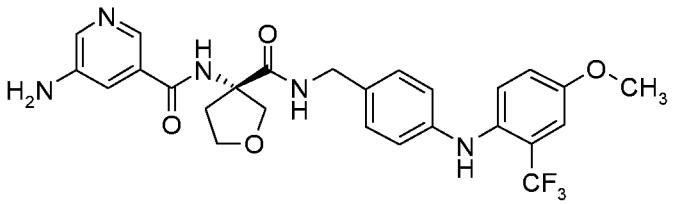
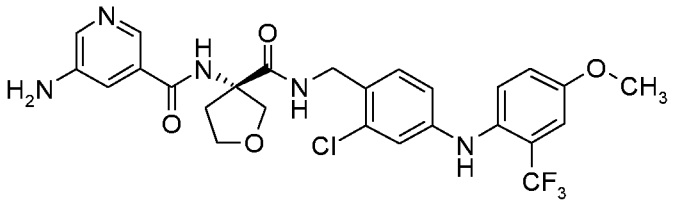
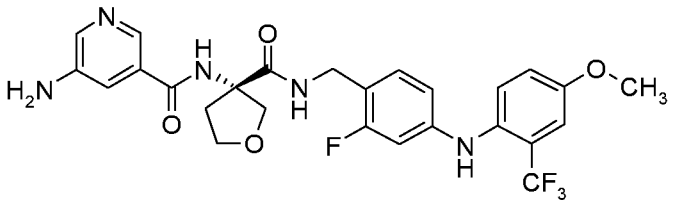
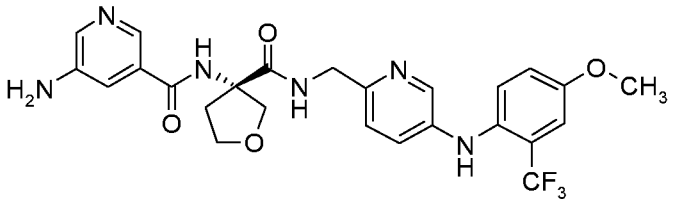
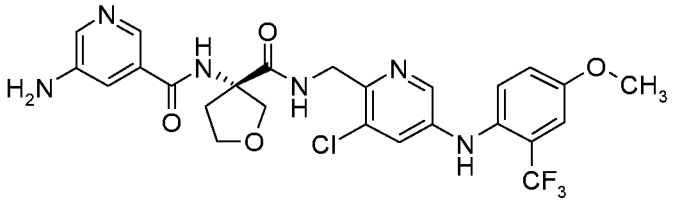
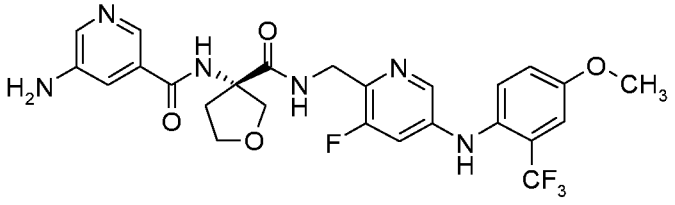
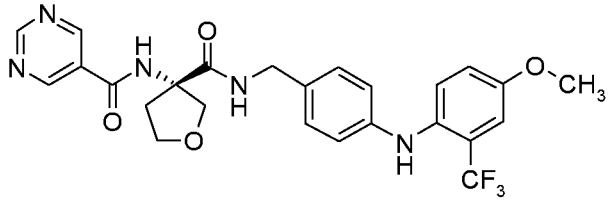
in der

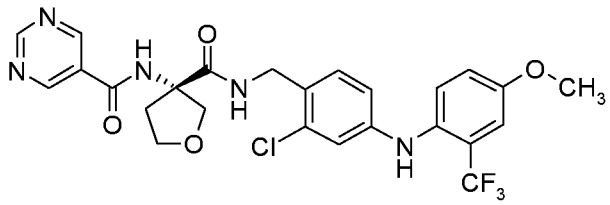
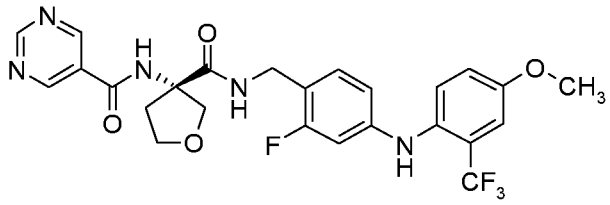
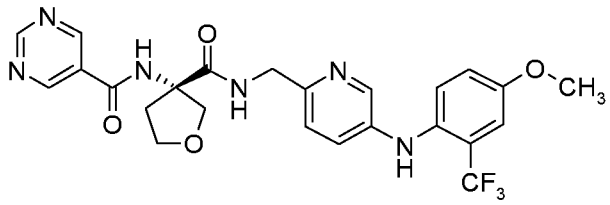
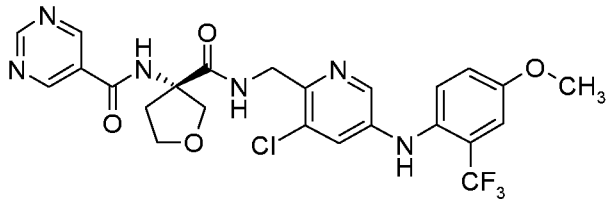
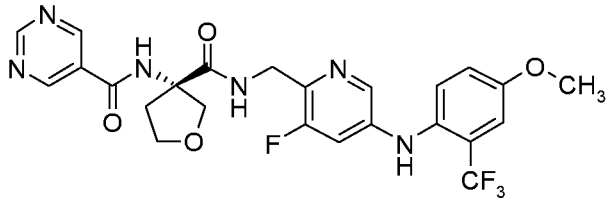
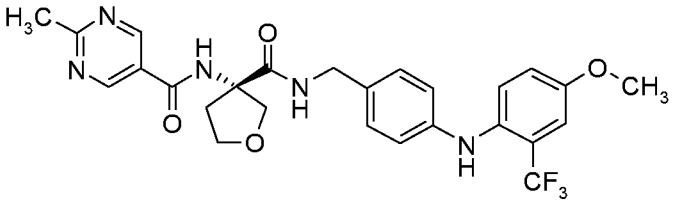
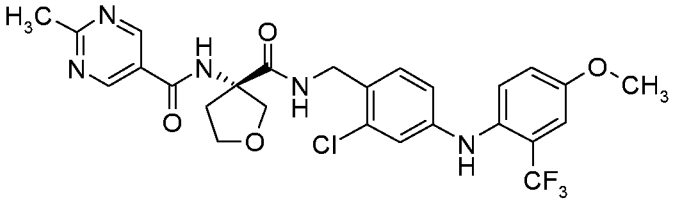
R^2 H, Cl oder F und

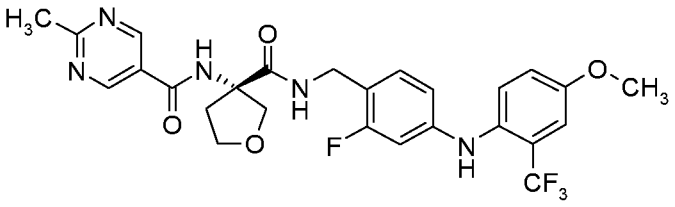
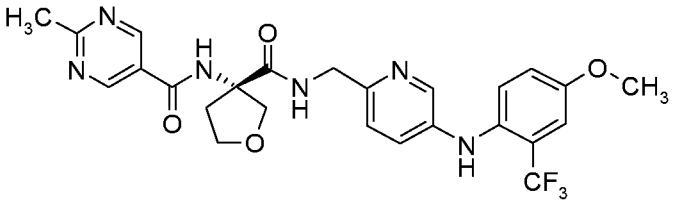
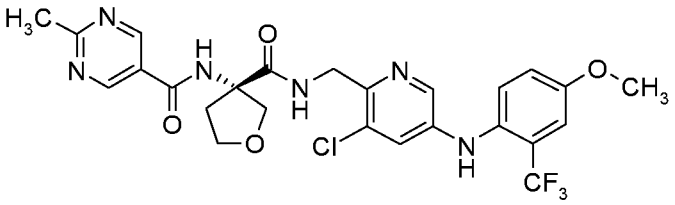
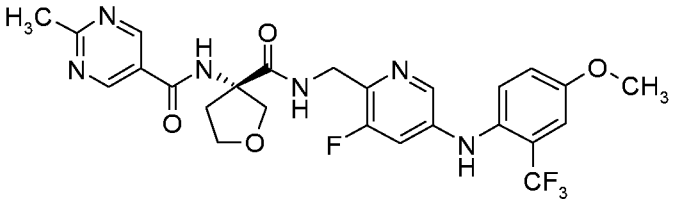
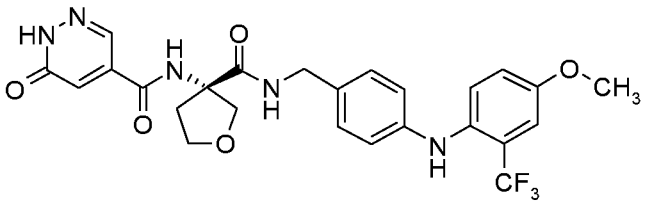
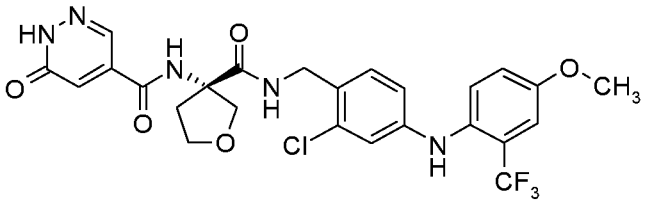
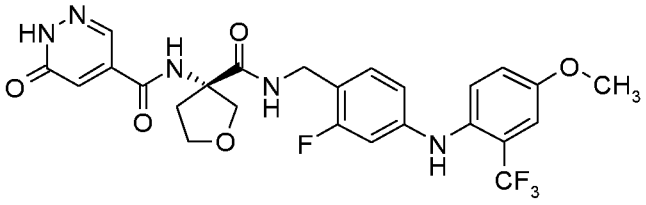
X CH oder N bedeuten,

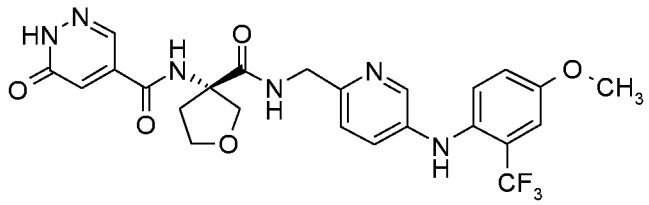
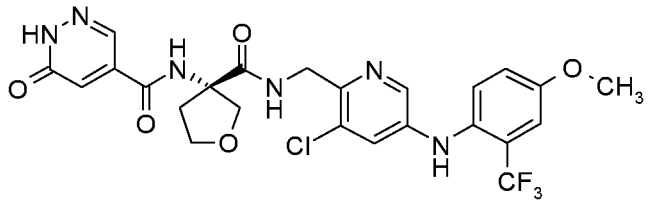
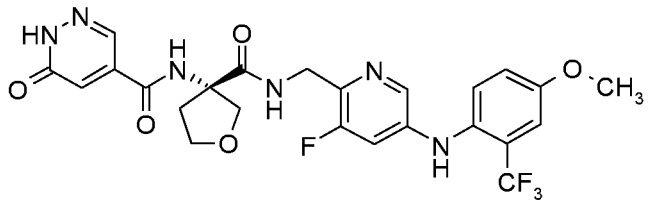
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** seien beispielsweise folgende genannt:

Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

Nr.	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel **I**, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

Soweit nicht anders angegeben, umfasst eine in der Beschreibung oder in einem Anspruch angegebene chemische Formel oder ein Name sowohl alle strukturell möglichen und thermodynamisch stabilen Tautomere als auch alle Stereoisomere, optischen Isomere, geometrische Isomere (z.B. Enantiomere, Diastereomere, E/Z-Isomere etc.), Racemate sowie Mischungen unterschiedlicher Anteile der einzelnen Enantiomere, Mischungen von Diastereomeren oder Mischungen jeder voranstehend erwähnten Form, bei der Isomere und Enantiomere existieren.

Ebenfalls vom Gegenstand der Erfindung umfasst sind Solvate der Verbindungen der allgemeinen Formel I, beispielsweise deren Hydrate.

Weiterhin vom Gegenstand der Erfindung umfasst sind die Salze der jeweils genannten Verbindungen, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, sowie deren Solvate, wie beispielsweise Hydrate.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, beispielsweise Aminogruppen, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden.

Unter dem Begriff "physiologisch verträgliches Salz" versteht man im Sinne der vorliegenden Erfindung vorzugsweise Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die physiologisch verträglich sind, d.h. insbesondere zur Anwendung am Menschen und/oder Säugetier geeignet sind.

Der Begriff "physiologisch verträglich" wird im Sinner der vorliegenden Erfindung als Hinweis auf diejenigen Verbindungen, Inhaltsstoffe, Zusammensetzungen und/oder Darreichungsformen verwendet, welche im Rahmen einer vernünftigen medizinischen Beurteilung zur Verwendung im Kontakt mit menschlichem oder tierischem Gewebe geeignet sind, ohne übermäßige Toxizität, Irritationen, allergische Reaktionen oder andere Probleme oder Komplikationen, und die einem angemessenen Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechen.

Als anorganische Säuren kommen hierfür beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure oder Schwefelsäure in Frage, als organische Säuren kommen beispielsweise Ameisensäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Ethylendiamintetraessigsäure, Fumarsäure, Glutaminsäure, Hexan-1-sulfonsäure, Kohlensäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Monomethylsebacinsäure, Nicotinsäure, Oxalsäure, 5-Oxoprolin, Saccharinsäure, Sulfonsäuren, wie beispielsweise Methansulfonsäure, Camphersulfonsäure, Ethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure,

Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht (siehe "Pharmaceutical salts", Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Weiterhin lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie geeignete Carbonsäurefunktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen überführen. Als anorganische Basen kommen hierfür beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonate, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxide in Frage; als organische Amine kommen beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin in Betracht.

Die physiologisch verträglichen Salze gemäß der vorliegenden Erfindung können ausgehend von den erfindungsgemäßen Verbindungen, welche eine geeignete basische oder saure Einheit enthalten, über herkömmliche chemische Methoden synthetisiert werden. Generell können solche Salze durch Reaktion der freien Säure- oder Basegruppe mit einer notwendigen Menge an Base oder Säure in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Ethylacetat, Ethanol, Isopropanol, Acetonitril oder einer Mischung dieser Lösungsmittel, hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder (*S*)-Form gewonnen werden.

Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Verbindungen mit einer Kohlenstoff-Doppelbindung können sowohl in der *E*- als auch *Z*-Form vorliegen.

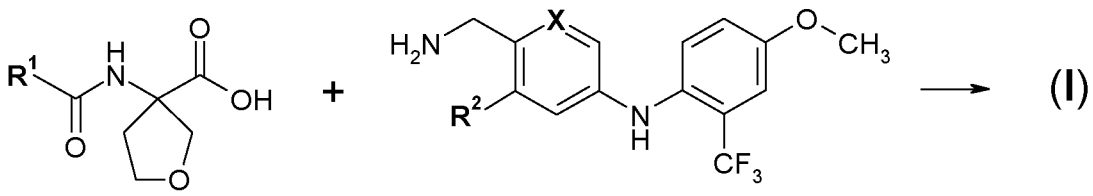
Falls eine Verbindung in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann, so ist die dargestellte Verbindung nicht auf eine tautomere Form beschränkt, sondern umfasst alle tautomeren Formen. Dies gilt insbesondere auch bei stickstoffhaltigen Heteroarylen:



HERSTELLVERFAHREN

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel **I** nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

(A) Amid-Kupplung:



(II) (III)

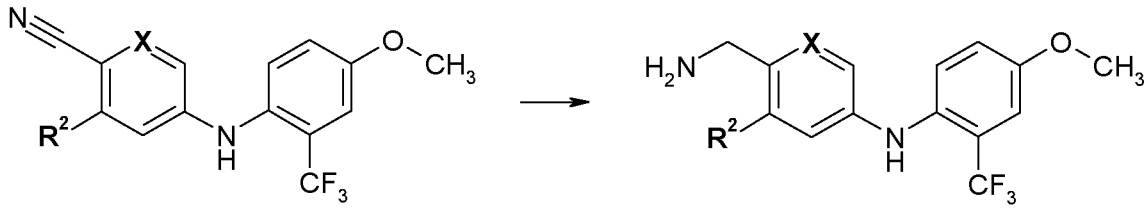
Die dargestellte Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel **II**, in der $\mathbf{R^1}$ wie vorstehend erwähnt definiert ist, mit Aminen der allgemeinen Formel **III**, in der $\mathbf{R^2}$ und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind, unter Bildung von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel **I**, in der $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann mit herkömmlichen Methoden zur Amidbildung durchgeführt werden.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol

(HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen durchgeführt. Sofern erforderlich wird zusätzlich eine Hilfsbase wie beispielsweise Diisopropylethylamin (DIPEA, Hünig-Base) eingesetzt.

Weiter ist es möglich, die Carbonsäuren der allgemeinen Formel **II**, in der $\mathbf{R^1}$ wie vorstehend erwähnt definiert ist, in die entsprechenden Carbonsäurechloride zu überführen und diese anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel **III**, in der $\mathbf{R^2}$ und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind, umzusetzen. Die Synthese von Carbonsäurechloriden erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E5/1).

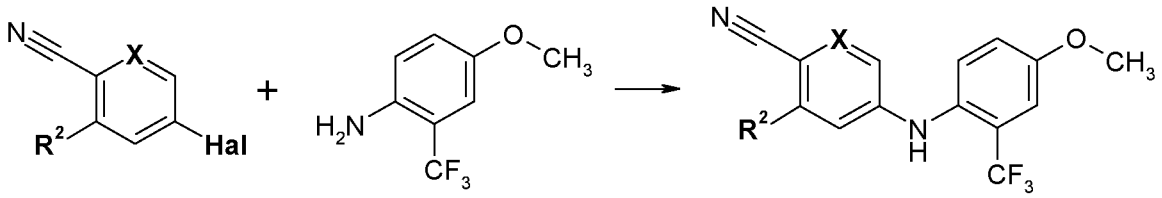
(B) Reduktion der Nitrilgruppe:



(**IV**) (**III**)

Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **IV**, in der $\mathbf{R^2}$ und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind, zu einem Amin der allgemeinen Formel **III**, in der $\mathbf{R^2}$ und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann unter Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator, wie beispielsweise Raney-Nickel, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise ammoniakalisches Methanol oder Ethanol, oder mit einem Reduktionsmittel, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewissäure wie Aluminiumchlorid, durchgeführt werden.

(C) nucleophile aromatische Substitution oder Übergangsmetall-katalysierte Kupplung:



(V) (VI) (IV)

Die Reaktion des Anilins **VI** mit einem Nitril der allgemeinen Formel **V**, in der $\mathbf{R^2}$ und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind und **Hal** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, Natronlauge oder Kaliumcarbonat, bei einer Temperatur von 20°C bis 160°C.

Eine alternative Methode zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **IV** stellt die Palladium katalysierte Reaktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **V**, in dem **Hal** Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit dem Anilin **VI** dar. Reaktionsbedingungen für diese auch als Buchwald-Hartwig Reaktion bekannten Umsetzung sind aus der Literatur bekannt.

Methodenbeschreibung zur cynoBK1-Rezeptorbindung

CHO -Zellen, die den Cynomolgus B1-Rezeptor exprimieren, werden in „HAM´S F-12 Medium“ kultiviert. Von konfluenten Kulturen wird das Medium entfernt, die Zellen werden mit PBS-Puffer gewaschen, abgeschabt oder mit Versene abgelöst und durch Zentrifugieren isoliert. Anschließend werden die Zellen in Suspension homogenisiert, das Homogenat zentrifugiert und resuspendiert. Nach Bestimmung des Proteingehalts werden 200 µl des Homogenats (50 bis 250 µg Protein/Assay) für 60-180 Minuten bei Raumtemperatur mit 0.5 bis 5.0 nM Kallidin (DesArg10,Leu9), [3,4-Prolyl-3,43H(N)] und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch GF/B-Glasfaserfilter, die mit Polyethylenimin (0.3%) vorbehandelt wurden, beendet. Die an das Protein gebundene Radioaktivität wird mit einem TopCount NXT gemessen. Als nichtspezifische Bindung wird

die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1.0 µM (DesArg10) Kallidin definiert. Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurve kann mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung erfolgen, um für die Testsubstanz den entsprechenden K_i-Wert zu ermittelt.

Testergebnisse vom cynoBK1-Rezeptorbindungsassay:

Beispiel Nr.	**K_i [nM]**
(1)	1.0
(3)	4.7
(4)	3.6
(6)	18
(21)	1.6

INDIKATIONEN

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die wenigstens teilweise durch die Stimulierung von Bradykinin–B1–Rezeptoren hervorgerufen werden, oder in denen eine Antagonisierung des Bradykinin-1 Rezeptors eine Symptomverbesserung bewirken kann.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel **I** zur Verwendung als Arzneimittel.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung eignen sich die Substanzen zur Behandlung von

(a) **akuten Schmerzen**, wie beispielsweise Zahnschmerzen, peri- und postoperativen Schmerzen, traumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Verbrennungsschmerzen, Schmerzen bei Sonnenbrand, Trigeminusneuralgie, Schmerzen bei Koliken, sowie bei Spasmen des Magen-Darm-Trakts oder des Uterus;

(b) **Eingeweideschmerzen**, wie beispielsweise chronischen Beckenschmerzen, gynäkologischen Schmerzen, Schmerzen vor und während der Menstruation, Schmerzen

bei Pankreatitis, bei peptischen Ulzera, bei interstitieller Zystitis, bei Nierenkolik, Cholecystitis, Prostatitis, bei Angina pectoris, Schmerzen bei Kolon irritabile, bei nicht-ulzeröser Dyspepsie und bei Gastritis, Prostatitis, nicht-kardialen Thoraxschmerzen und Schmerzen bei myokardialer Ischämie und Herzinfarkt;

(c) **neuropathischen Schmerzen**, wie beispielsweise schmerzhaften Polyneuropathien, Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, AIDS-assoziierten neuropathischen Schmerzen, bei nicht-Herpes-assoziierter Neuralgie, bei Post-Zoster Neuralgie, bei Nervenverletzungen, bei Schädel-Hirn-Trauma, Schmerzen bei Nervenschädigungen infolge von Toxinen oder Chemotherapie, Phantomschmerzen, Schmerzen bei multipler Sklerose, bei Nervenwurzelabriss und schmerzhaften traumatisch bedingten Einzelnervenschädigungen, sowie zentralem Schmerz wie z.B. nach Schlaganfall, Rückenmarksverletzungen oder Tumoren;

(d) **entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen** im Zusammenhang mit Erkrankungen wie beispielsweise Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, rheumatischem Fieber, Tendo-Synovitis, Bursitis, Sehnenentzündungen, Gicht und Gicht-Arthritis, traumatische Arthritiden, Vulvodynie, Schädigungen und Erkrankungen der Muskeln und Faszien, juveniler Arthritis, Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Myositiden, Zahnerkrankungen, Influenza und anderen Virusinfektionen wie Erkältungen, systemischer Lupus erythematodes oder Schmerzen bei Verbrennungen;

(e) **Tumorschmerzen** im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, wie beispielsweise lymphatischer oder myeloischer Leukämie, Hodgkin Erkrankung, Non-Hodgkin Lymphomen, Lymphogranulomatose, Lymphosarkomen, soliden malignen Tumoren und ausgedehnten Metastasen;

(f) **Kopfschmerz-Erkrankungen** unterschiedlicher Ursache, wie beispielsweise Cluster-Kopfschmerz, Migräne (mit oder ohne Aura) und Spannungskopfschmerz;

(g) Schmerzzuständen gemischter Ursache, wie beispielsweise chronische Rückenschmerzen, einschließlich Lumbago, oder Fibromyalgie.

Weiterhin eigenen sich die Verbindungen zur Behandlung von

(h) **entzündlichen und/oder ödematösen Erkrankungen der Haut und Schleimhäute**, wie beispielsweise allergische und nicht-allergische Dermatitiden, atopische Dermatitis, Psoriasis, Verbrennungen, Sonnenbrand, bakterielle Entzündungen, Irritationen und Entzündungen ausgelöst durch Chemikalien oder Naturstoffe (Pflanzen,

Insekten, Insektenstiche), Juckreiz; von Zahnfleischentzündungen, Ödemen nach Traumata durch Verbrennungen, Angioödemen oder Uveitis;

(i) entzündlichen Veränderungen im Zusammenhang mit **Erkrankungen der Atemwege** und der Lunge wie Asthma bronchiale, einschließlich allergischem Asthma (atopisch und nicht-atopisch) sowie Bronchospasmen bei Anstrengung, beruflich-bedingtem Asthma, viraler oder bakterieller Exazerbation einer bestehenden Asthma-Erkrankung und anderen nicht-allergisch bedingten asthmatischen Erkrankungen; von chronischer Bronchitis sowie chronisch obstruktiver Lungen-Erkrankung (COPD) einschließlich Lungenemphysem, virale oder bakterielle Exazerbation von chronischer Bronchitis oder chronisch obstruktiver Bronchitis, akutem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), Bronchitis, Lungenentzündung, allergischer Rhinitis (saisonal und ganzjährig), vasomotorischer Rhinitis und Staublungen-Erkrankungen wie Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Siderose, Silikose, Tabakose, Byssinose, exogen allergische Alveolitiden, Lungenfibrose, Bronchiektasien, Lungenerkrankungen bei alpha1-Antritrypsinmangel und Husten;

(j) **entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes** einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulzerosa, Reizdarmsyndrom, Pankreatitis;

(k) **Diabetes Mellitus** und dessen Folgen (wie beispielsweise diabetische Vaskulopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie) und von diabetischen Symptomen bei Insulitis (beispielsweise Hyperglycämie, Diurese, Proteinurie und erhöhte renale Nitrit- und Kallikrein-Exkretion);

(l) **Sepsis und septischem Schock** nach bakteriellen Infektionen oder nach Trauma;

(m) **entzündlichen Erkrankungen der Gelenke und des Bindegewebes** wie vaskulären Bindegewebserkrankungen, Zerrungen und Frakturen, sowie muskuloskeletale Erkrankungen mit Entzündungserscheinungen wie akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica, reaktive Arthritiden, Rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden, aber auch Osteoarthritis, sowie entzündliche Bindegewebserkrankungen anderer Genese, und Kollagenosen jeglicher Genese wie systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, dermatomyositis, Sjögren Syndrom, Morbus Still oder Felty Syndrom; sowie vaskuläre Erkrankungen wie Panarteriitis nodosa, Polyarthritis nodosa, Periarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Wegnersche Granulomatose, Riesenzellartriitis, Arteriosklerose, Erythema nodosum;

(n) **Erkrankungen und Schädigungen des Zentralnervensystems**, wie beispielsweise Hirnödeme sowie Behandlung und Vorbeugung von psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, zur Behandlung und Vorbeugung von Epilepsie;

(o) Störungen der **Motilität oder Spasmen** von respiratorischen, genito-urinalen, gastro-intestinalen inklusive biliärer, oder vaskulären Strukturen und Organen;

(p) post-operativem Fieber;

(q) zur Behandlung und Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise Bluthochdruck und verwandte Erkrankungen;

(r) zur Behandlung und Vorbeugung von Arteriosklerose und verwandten Erkrankungen;

(s) zur Behandlung und Vorbeugung von **Krebs** und verwandten Erkrankungen;

(t) zur Behandlung und Vorbeugung von **Erkrankungen des Urogenitaltraktes**, wie beispielsweise Harninkontinenz und verwandten Erkrankungen, von benigner Prostata-Hyperplasie und hyperaktiver Blase, Nephritis, Zystitis (interstitielle Zystitis);

(u) zur Behandlung und Vorbeugung von **krankhaftem Übergewicht** und verwandten Erkrankungen.

Die Substanzen eignen sich zur kausalen Behandlung im Sinne einer Verlangsamung oder Unterbrechung des Voranschreitens chronisch progredienter Erkrankungen, insbesondere von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylarthritiden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel **I** zur Herstellung eines Arzneimittels für eine therapeutische Anwendung in den voranstehend genannten Indikationen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel **I** zur Behandlung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis oder COPD eingesetzt.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel **I** weiterhin zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Haut, wie beispielsweise allergische und nicht-allergische Dermatitiden, atopische Dermatitis, Psoriasis, Verbrennungen, Sonnenbrand, bakterielle Entzündungen, Irritationen und Entzündungen

ausgelöst durch Chemikalien oder Naturstoffe (Pflanzen, Insekten, Insektenstiche), oder Juckreiz eingesetzt.

Unter dem Ausdruck "Behandlung" oder "Therapie" ist eine therapeutische Behandlung von Patienten mit manifester, akuter oder chronischer Indikation zu verstehen, wobei einerseits die symptomatische (palliative) Behandlung zur Linderung der Krankheitssymptome und andererseits die kausale oder kurative Behandlung der Indikation mit dem Ziel, den pathologischen Zustand zu beenden, den Schweregrad des pathologischen Zustands zu vermindern oder die Progression des pathologischen Zustands zu verzögern, abhängig von der Art oder Schwere der Indikation, eingeschlossen sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen, Kopfschmerz-Erkrankungen und Schmerzzuständen gemischter Ursache sowie weiterer der voranstehend genannten Erkrankungen. Dabei ist die Verwendung dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon an einen Patienten beinhaltet, der einer solchen Behandlung bedarf.

Unter dem Begriff "Patient" wird vorzugsweise ein Mensch verstanden.

Neben der Eignung als Humantherapeutika, sind diese Substanzen auch nützlich in der veterinärmedizinischen Therapie von Haustieren, exotischen Tieren und Nutztieren.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I sowie gegebenenfalls geeignete Zusatzstoffe und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise beträgt die zu verabreichende

Wirkstoffmenge bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I gegebenenfalls geeignete inerter Zusatzstoffe und/oder Hilfsstoffe, wie beispielsweise Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Sie können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral, peroral, parenteral, intradermal, buccal, rektal oder topisch, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Tropfen, Säfte, Sirupe, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

KOMBINATIONEN

Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden.

Für eine Kombinationstherapie kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise Propionsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Alminoprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen und Tiaprofensäure; Essigsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Indomethacin, Acemetacin, Alcofenac, Isoxepac, Sulindac und Tolmetin; Fenaminsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure und Tolfenaminsäure; Biphenyl-Carboxylsäure-Derivate; Oxicame, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meloxicam, Piroxicam und Tenoxicam; Salicylsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Acetylsalicylsäure und Sulfasalazin; Pyrazolone, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Apazon und Feprazon); Coxibe, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Celecoxib und Etoricoxib.

Opiat Rezeptor Agonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus wie Morphin, Darvon, Tramadol und Buprenorphin.

Cannabinoid Agonisten, wie beispielsweise GW-1000.

Natriumkanalblocker, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Carbamazepin, Mexiletin, Pregabalin, Tectin und Ralfinamide.

N-Typ Calciumkanalblocker, wie beispielsweise Ziconotid.

Serotonerge und noradrenerge Modulatoren, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Duloxetin und Amitriptylin.

Corticosteroide, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Betamethason, Budesonid, Cortison, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon.

Histamin H1-Rezeptorantagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripelennamin, Hydroxyzin, Promethazin, Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin, Loratadin, Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin.

Leukotrien Antagonisten und 5-Lipoxygenasehemmer, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast und Zileuton.

Lokalanästhetika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Ambroxol und Lidocain.

TRPV1 Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus AZD-1386, JTS-653 und PHE-377.

Nikotinrezeptor Agonisten, wie beispielsweise A-366833.

P2X3-Rezeptor Antagonisten, wie beispielsweise A-317491.

anti-NGF Antikörper und NGF Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus JNJ-42160443 und PPH 207.

NK1 und NK2 Antagonisten, wie beispielsweise CP-728663.

NMDA Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus CNS-5161, AZ-756 und V-3381.

Kaliumkanal Modulatoren, wie beispielsweise CL-888.

GABA Modulatoren, wie beispielsweise Baclofen.

Anti-Migräne Therapeutika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan und Eletriptan.

Zur Behandlung von einer oder mehrerer der voranstehend genannten Atemwegserkrankungen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel **I** mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Atemwegserkrankungen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel **I** auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Bevorzugt gelangen hierbei solche Wirkstoffe zur Anwendung, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor-Antagonisten, Inhibitoren von MAP-Kinasen, EGFR-Hemmern, H1-Rezeptor Antagonisten, H4-Rezeptor-Antagonisten, PAF-Antagonisten, PI3-Kinase Inhibitoren, CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor-Antagonisten und Substanzen gegen Husten.

Als **Betamimetika** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Arformoterol, Carmoterol, Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Albuterole, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoetharin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Milveterol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmefamol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalin, Tiaramid, Tolubuterol und Zinterol oder

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,

- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-methoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- N-[2-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid,
- 8-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-chinolin-2-on,
- 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-chinolin-2-on,
- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on,
- [3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff,
- 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol,
- 3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamid,
- 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid,

- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol,
- *N*-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-({(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]ethyl}amino)propyl]phenyl}acetamid,
- (1R)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-phenyl-ethoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
- (R,S)-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1- hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5l5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]amino}ethyl)phenol,
- (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]formamid,
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R, S)-N-[3-(1,1 -Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-ethyl}amino)hexyl]oxy}ethyl)phenyl]-harnstoff,
- 3-[3-(1,1-Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl}-amino)hexyl]oxy}ethyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion,
- (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,

- 5-((1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
- 4-((1R)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2-diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-propionamid,
- N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-propionamid,
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-propylsulfanyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **Anticholinergika** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropium-salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Aclidiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3*R*)-1-Phenethyl-3-(9*H*-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als

Anionen X^- können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

Weitere Anticholinergika können ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid,
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid,
- 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäurescopinester-Methobromid,
- 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäuretropenolester-Methobromid,
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid,
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid,
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,

- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, und
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid.

Als **Corticosteroide** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon und Tipredane oder

- Pregna-1,4-dien-3,20-dion, 6-Fluor-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethyliden)-bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6-alpha,11-beta,16-alpha)-(9Cl) (NCX-1024)
- 16,17-Butylidendioxy-6,9-difluor-11-hydroxy-17-(methylthio)androst-4-en-3-on (RPR-106541),
- 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure-(S)-fluormethylester,
- 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester, und
- 6-alpha,9-alpha-Difluor-11-beta-hydroxy-16alpha-methyl-3-oxo-17alpha-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-dien-17beta-carbonsäure-cyanomethylester,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als **PDE4-Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast und Tetomilast oder

- 5-[(N-(2,5-Dichlor-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-chinolin (D-4418),
- 5-[N-(3,5-Dichlor-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluormethyl)-chinolin (D-4396 (Sch-351591)),
- N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)),
- 9-[(2-Fluorphenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluormethyl)-9H-purin-6-amin (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-pyridin (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-Tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzo-diazepin-3-yl]-4-pyridincarboxamid (PD-168787),
- 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-pyridinon (T-440),
- 2-[4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-phthalazinon (T-2585),
- (3-(3-Cyclopenyloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purin (V-11294A),
- beta-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamid (CDC-801),
- Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-on, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888),
- 5-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712),
- 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141),
- N-(3,5-Dichlor-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid,
- (-)p-[(4*a*R*,10*b*S*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s]-[1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid,
- (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon,
- 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]-benzyl)-2-pyrrolidon,
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure],
- 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-cyclohexan-1-on,
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol],
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate,

- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate,
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin und
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **LTD4-Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast und Zafirlukast, oder

- (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorphenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-on (MEN-91507),
- 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-buttersäure (MN-001),
- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)-thio)methylcyclopropan-essigsäure,
- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure und
- [2-[[2-(4-*tert*-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls

in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als **MAP Kinase Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- Bentamapimod (AS-602801)
- Doramapimod,
- 5-Carbamoylindole (SD-169),
- 6-[(Aminocarbonyl)(2,6-difluorphenyl)amino]-2-(2,4-difluorphenyl)-3-pyridincarboxamid (VX-702),
- alpha-[2-[[2-(3-Pyridinyl)ethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-benzothiazoleacetonitril (AS-601245),
- 9,12-Epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-10-Carboxylsäure (CEP-1347), und
- 4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin (SC-409),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als **EGFR-Hemmer** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, Gefitinib, Canertinib und Erlotinib oder

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)-amino]-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin,
- 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]-methyl}-furan-2-yl)chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonyl-amino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ;
- [4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, und
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxy-carbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **Histamin H1 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Olopatadine, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid,

Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **Histamin H4 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie beispielsweise (5-Chlor-1H-indol-2-yl)-(4-methyl-1-piperazinyl)-Methanon (JNJ-7777120), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

Als **PAF-Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lexipafant und den Verbindungen

- 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und
- 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclo-penta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **PI3-Kinase Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5-(Quinoxalin-6-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione (AS-605240),
- 2-[(6-amino-9H-purin-9-yl)methyl]-5-methyl-3-(2-methylphenyl)-4(3H)-Quinazolinone (C-87114) und

- 2-Methyl-2-[4-[3-methyl-2-oxo-8-(chinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]phenyl]propionitrile (BEZ-235),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als **CXCR1 oder CXCR2 Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 3-[[3-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[(R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]-amino]cyclobut-3-en-1,2-dion (SCH-527123), gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als **Substanzen gegen Husten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodone, Caramiphen, Carbetapentane und Dextramethorphan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Zur Behandlung von **entzündlichen und/oder ödematösen Erkrankungen der Haut und Schleimhäute** können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel **I** beispielsweise mit Substanzen kombiniert werden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methotrexat, Cyclosporin, topischen Steroiden, topische Calcineurin Inhibitoren, Vitamin-D-Analoga, Fumuraten, PDE4-Inhibitoren und TNF-Antagonisten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Calcineurin Inhibitoren gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tacrolimus und Pimecrolimus.

Als Vitamin-D-Analogon gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Calcipotriol zur Anwendung.

Als Fumurat gelangt erfindungsgemäß vorzugsweise BG 12 (orales Fumurat) zur Anwendung.

Als TNF-Antagonisten gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade) und Adalimumab (Humira).

Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils einmal, zweimal oder dreimal täglich. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Massenspektren und/oder ^{1}H-NMR-Spektren vor. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei Ammoniak beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von Ammoniak in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.
Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX^{TM}, 35 bis 70 µm) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63 bis 200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

DC	Dünnschichtchromatogramm
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	*N*,*N*-Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethyluroniumhexafluorphosphat
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0)
RP	Reverse Phase
R_t	Retentionszeit
tert	tertiär
TBTU	2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
XPhos	2-Dicyclohexyl-phosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl

Folgende analytische HPLC-Methoden wurden verwendet:

Methode 1: Säule: Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm
Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure
Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure
Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

Methode 2: Säule: Waters, Sunfire C18, 4.6 x 30 mm; 3.5 µm
Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure
Fließmittel B: Methanol / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 60°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95	5	4.0
0.15	95	5	4.0
1.7	0	100	4.0
2.25	0	100	4.0

Methode 3: Säule: Waters, Xbridge, C18, 4.6 x 30 mm; 3.5 µm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Methanol / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 60°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95	5	4.0
0.15	95	5	4.0
1.7	0	100	4.0
2.25	0	100	4.0

Methode 4: Säule: Agilent, StableBond, C18, 3 x 30 mm; 1.8 µm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Acetonitril

Temperatur: 60°C

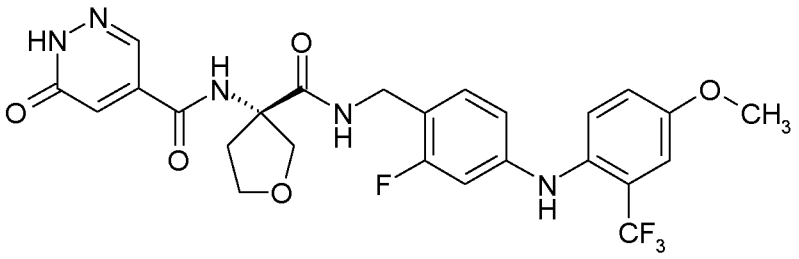
Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95	5	2.2
0.05	95	5	2.2
1.40	0	100	2.2
1.80	0	100	2.2

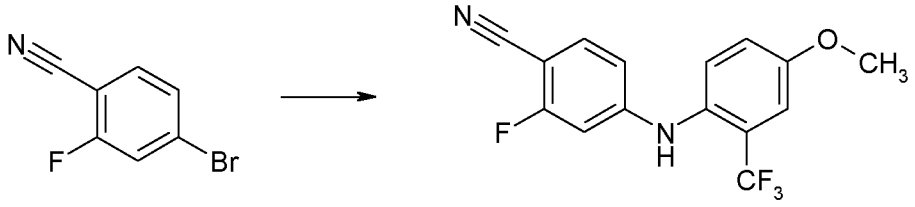
Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

(*S*)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure- {3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



1a) 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril



Zu einer Lösung von 4-Brom-2-fluor-benzonitril (10.46 mMol) in 50 mL Toluol wurden unter Stickstoff 2-Amino-5-methoxy-benzotrifluorid (10.46 mMol), K_3PO_4 (15.7 mMol), Xphos (1.05 mMol) und $Pd_4(dba)_3$ (0.314 mMol) gegeben und das Gemisch 20 Stunden bei 110°C Badtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch über ein Glasfaserfilter filtriert, dann das Filtrat mit 150 mL Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 87% der Theorie.

$C_{15}H_{10}F_4N_2O$ (310.2)

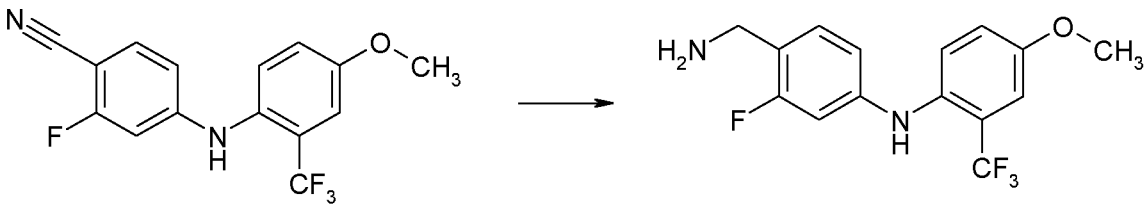
Massenspektrum (ESI): [M+H]+ = 311

[M-H]- = 309

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Petroether / Essigsäureethylester 7 : 3):

R_f = 0.48

1b) 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamin



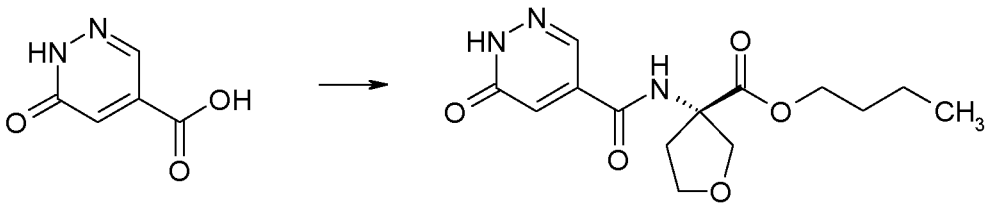
2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril (2.85 g, 9.19 mMol) wurde in 40 mL gesättigter methanolischer Ammoniaklösung nach Zugabe von 300 mg Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 99% der Theorie.

$C_{15}H_{14}F_4N_2O$ (314.3)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1):

R_f = 0.21

1c) (*S*)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester

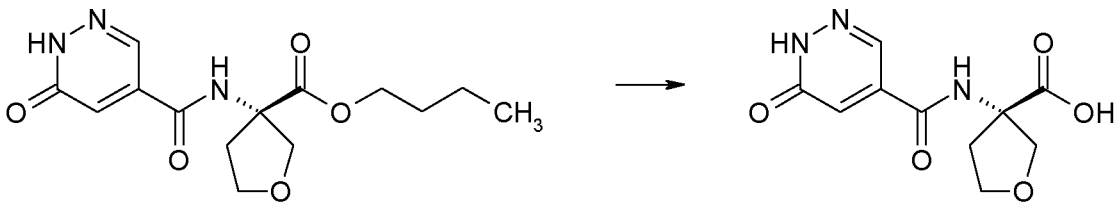


Eine Lösung von 6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure (10.5 g, 74.9 mMol), TBTU (25.3 g, 78.7 mMol), Triethylamin (20.9 mL) und 40 mL DMF in 200 mL THF wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde (*S*)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (14.0 g, 74.9 mMol) hinzugegeben und weiter über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch bis zur Trockne im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 200 mL Essigsäureethylester verrührt. Diese Lösung wurde zweimal mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 90% der Theorie.

$C_{14}H_{19}N_3O_5$ (309.3)

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 19 : 1): R_f = 0.16

1d) (*S*)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure

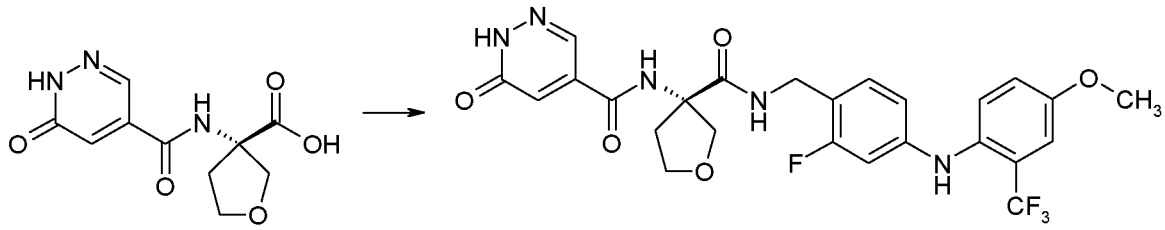


(*S*)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (21.0 g, 67.9 mMol) wurde in 200 mL 1N Natronlauge 1 Stunde heftig gerührt. Das Gemisch wurde dann zweimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert, die alkalische wässrige Phase dann mit 50 mL 4N Salzsäure versetzt. Das Gemisch wurde dann bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 150 mL Ethanol verrührt. Ungelöste Bestandteile wurden dann abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 71% der Theorie. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter verarbeitet.

$C_{10}H_{11}N_3O_5$ (253.2)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.32 (m, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.95 (d, 1H); 4.12 (d, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 9.21 (breites S; 1H).

1e) (*S*)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure- {3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



(*S*)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (0.55 mMol) wurde in einem Gemisch aus 30 mL Tetrahydrofuran, 4 mL DMF und 0.15 mL Triethylamin gelöst, dann wurde TBTU (0.19 g, 0.58 mMol) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamin (0.17 g, 0.55 mMol, aus 1b) hinzugefügt und weitere zwei Stunden gerührt. Da noch nicht-umgesetztes Amin enthalten war, wurden noch 10 mg der Säure und 20 mg TBTU hinzugegeben und über Nacht weitergerührt. Danach wurden die Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol / Ammoniak: 95 / 5 / 0.5). Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 19% der Theorie.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_5$ (549.5)

Massenspektrum (ESI): [M+H]+ = 550

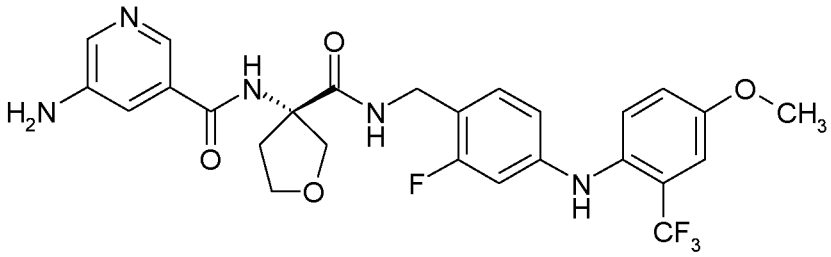
[M-H]- = 548

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / Ammoniak: 9 / 1 / 0.1):

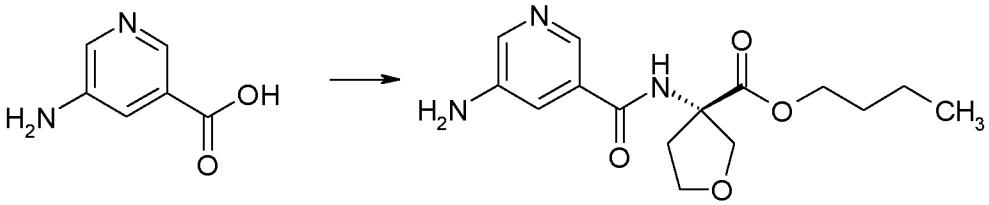
R_f = 0.46

Beispiel 2

(*S*)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydro-furan-3-yl}-nicotinamid



2a) (*S*)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester



Analog Beispiel 1c) wurde 5-Aminopyridin-3-carbonsäure (72.4 mMol) mit (*S*)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (72.4 mMol) umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 96% der Theorie.

$C_{15}H_{21}N_3O_4$ (307.3)

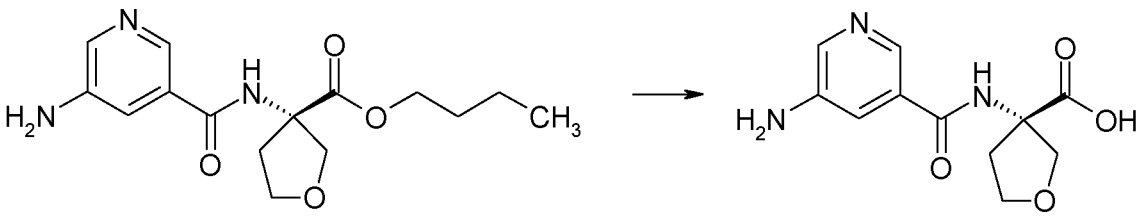
Massenspektrum (ESI): [M+H]+ = 308

[M-H]- = 306

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Essigsäureethylester / Ethanol 9 : 1):

R_f = 0.58

2b) (*S*)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



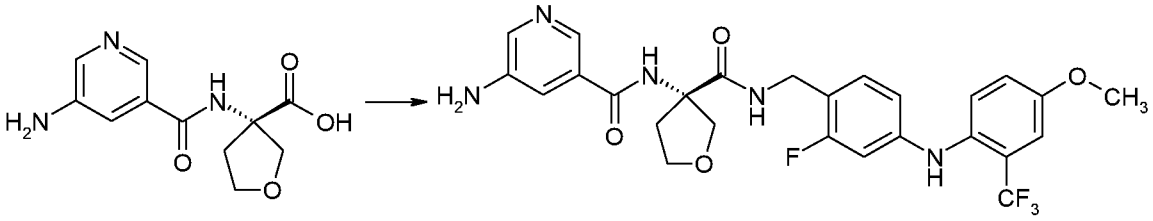
Analog Beispiel 1d) wurde (*S*)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (69.9 mMol) mit Natronlauge verseift. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 86% der Theorie.

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.2)

Massenspektrum (ESI): [M+H]+ = 252

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.33 (m, 2H); 3.82 (m, 2H); 5.48 (breites s, 2H); 7.27 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.60 (breites s, 1H) ppm.

2c) (*S*)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydro-furan-3-yl}-nicotinamid



Analog Beispiel 1e) wurde (*S*)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (0.55 mMol) mit 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamin (0.55 mMol, aus 1b) umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 27% der Theorie.

$C_{26}H_{25}F_4N_5O_4$ (547.5)

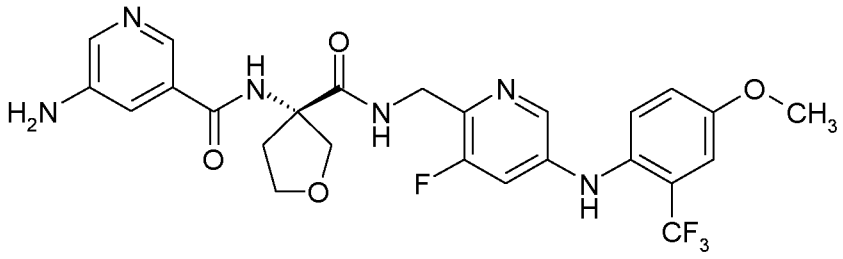
Massenspektrum (ESI): [M+H]+ = 548

[M-H]- = 546

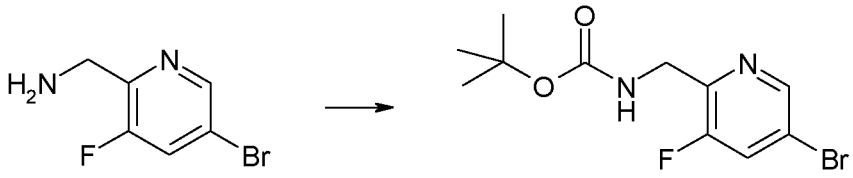
HPLC: R_t = 2.44 min (Methode 1)

Beispiel 3

(*S*)-5-Amino-N-(3-{[3-fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



3a) (5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester



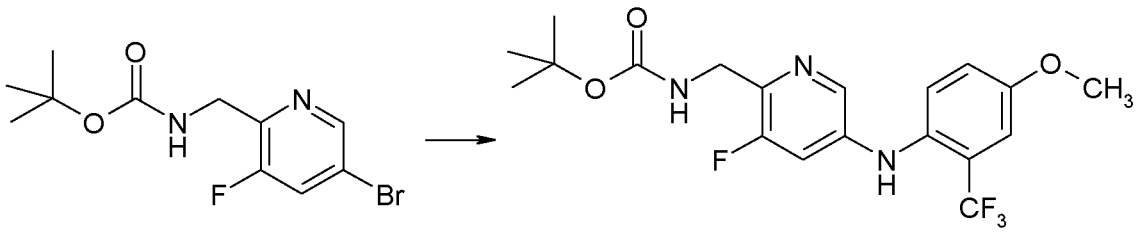
Eine Lösung von 2-Aminomethyl-3-fluor-5-brompyridin (185 mg, 0.77mMol) in 8 mL Dichlormethan wurde unter Eisbadkühlung mit 0.32 mL Triethylamin und Di-*tert*-butyldicarbonat (167.2 mg, 0.77 mMol) versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Standard-Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 72% der Theorie.

$C_{11}H_{14}BrFN_2O_2$ (305.14)

MS (ESI): [M+H]+ = 305/7

HPLC: R_t = 2.31 min (Methode 1)

3b) [3-Fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester



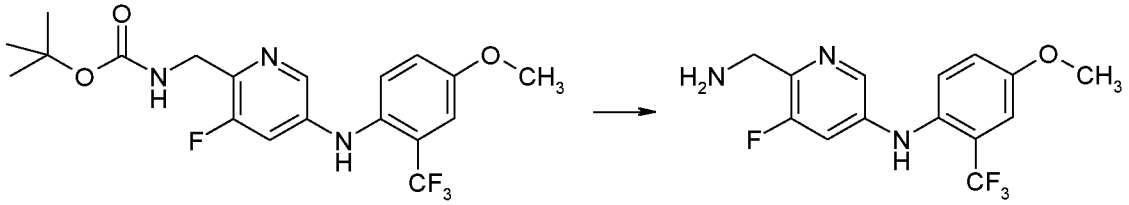
Analog Beispiel 1a) wurde (5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (0.55 mMol) mit 4-Methoxy-2-trifluormethyl-anilin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Säule: Varian Pursuit XRS C18; 10 µM; 41.4 x 250 mm. Gradient: Acetonitril / Wasser /CF_3COOH: 10 / 90 / 0.1 → 100 / 0 / 0.1). Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 26% der Theorie.

$C_{19}H_{21}F_4N_3O_3$ (415.4)

MS (ESI): [M+H]+ = 416

HPLC: R_t = 2.77 min (Methode 1)

3c) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

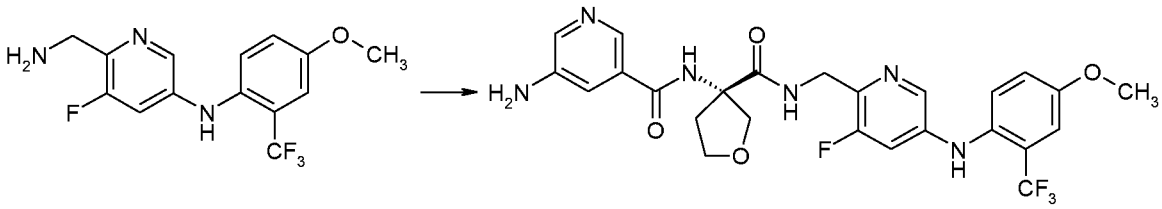


[3-Fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (0.13 mMol) wurde zwei Stunden bei 60°C in einem Gemisch aus 2 mL halbkonzentrierter Salzsäure und 3 mL Dioxan gerührt. Danach wurde bis zur Trockne eingedampft, dann der Rückstand mit 3 mL Toluol verrührt und erneut eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (89% der Theorie) wurde ohne Reinigung weiter eingesetzt.

$C_{14}H_{13}F_4N_3O$ (315.3)

MS (ESI): [M+H]+ = 316

3d) (*S*)-5-Amino-N-(3-{[3-fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydro-furan-3-yl)-nicotinamid



Analog Beispiel 1e) wurde (*S*)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 2b) mit (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluor-methyl-phenyl)-amin umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 34% der Theorie.

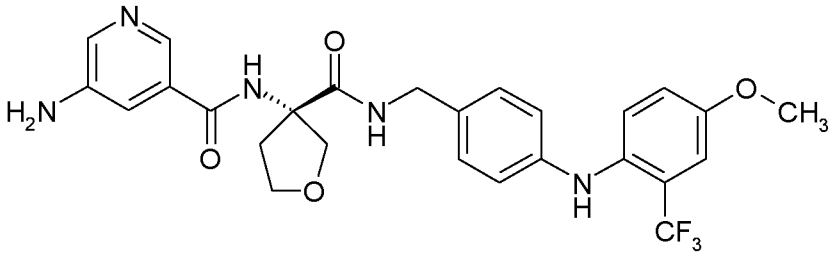
$C_{25}H_{24}F_4N_6O_4$ (548.5)

MS (ESI): [M+H]+ = 549

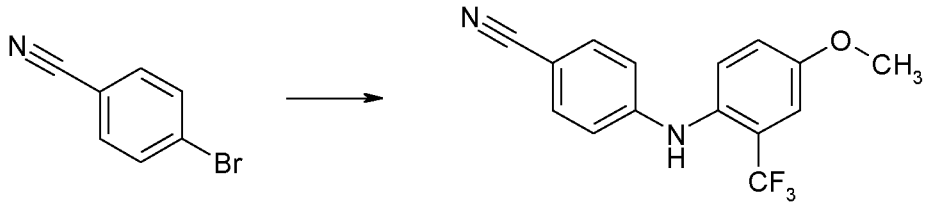
HPLC: R_t = 2.55 min (Methode 1)

Beispiel 4

(*S*)-5-Amino-*N*-{3-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid



4a) 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril



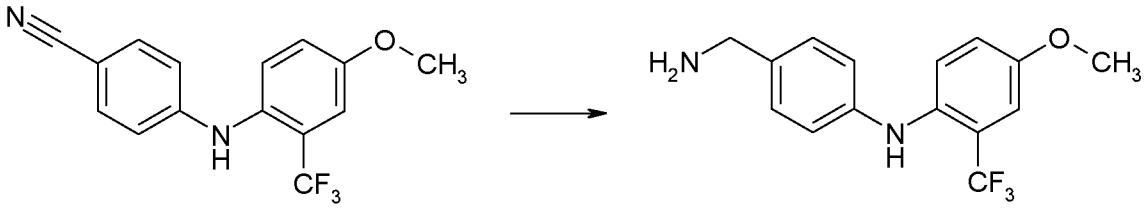
Analog zu Beispiel 1a) wurde 4-Brombenzonitril mit 2-Trifluormethyl-4-methoxy-anilin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Petrolether mit 10 bis 30% Essigsäureethylester) erhielt man das 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril in einer Ausbeute von 60.5% der Theorie.

$C_{15}H_{11}F_3N_2O$ (292.3)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 293$

$[M-H]^- = 291$

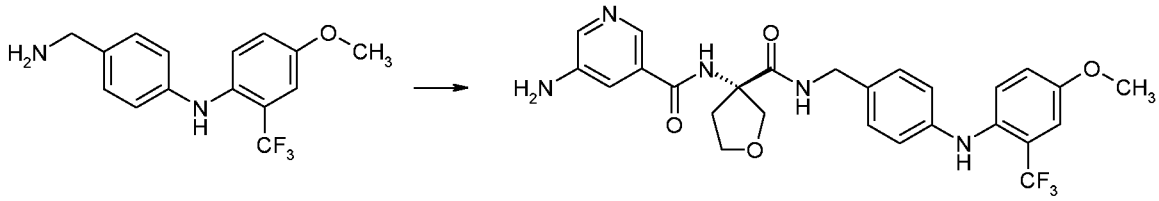
4b) (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



3.7 g (12.7 mMol) 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril wurden in einer 7N-Lösung von Ammoniak in Methanol (100 mL) unter Zusatz von Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_{15}H_{15}F_3N_2O$ (296.3)

4c) (*S*)-5-Amino-*N*-{3-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid



Analog zu Beispiel 1e) wurde (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (1.00 mMol) mit (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin (1.00 mMol, aus Beispiel 4b)) umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 32% der Theorie.

$C_{26}H_{26}F_3N_5O_4$ (529.5)

Massenspektrum (ESI): [M+H]+ = 530

[M-H]- = 528

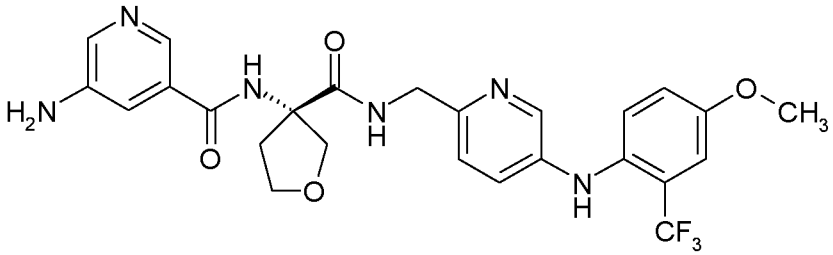
HPLC: R_t = 0.842 min (Methode 4)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1 + 1% NH_4OH):

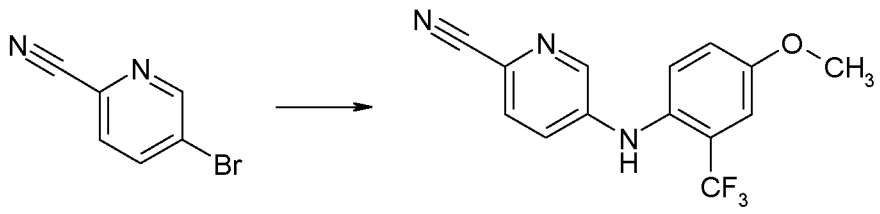
R_f = 0.25

Beispiel 5

(*S*)-5-Amino-*N*-(3-{[5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



5a) 5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril



Analog zu Beispiel 1a) wurde 5-Brom-pyridin-2-carbonitril mit 2-Trifluormethyl-4-methoxy-anilin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Petrolether mit 10 bis 30% Essigsäureethylester) erhielt man das 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzonitril in einer Ausbeute von 97.4% der Theorie.

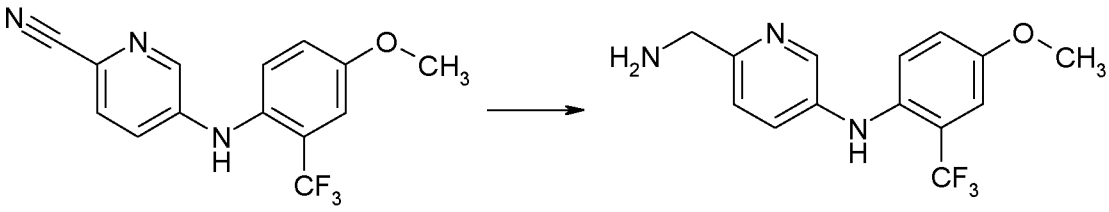
$C_{14}H_{10}F_3N_3O$ (293.2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 294$

$[M-H]^- = 292$

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 3.87 (s, 3H); 6.88 (dd, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.47 (d, 1H); (7.67 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.62 (s, 1H) ppm.

5b) (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



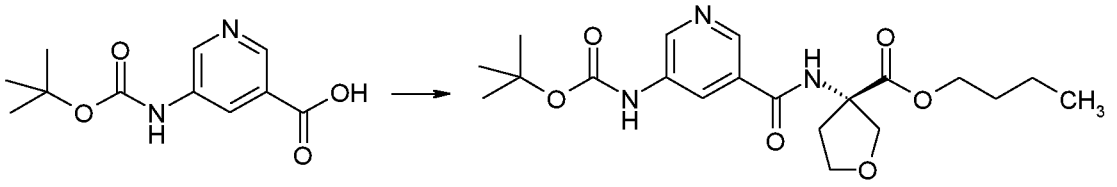
Analog zu Beispiel 4b wurde 5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbo-nitril (1.71 mMol) in einer 7N-Lösung von Ammoniak in Methanol (30 mL) unter Zusatz von Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_{14}H_{14}F_3N_3O$ (297.3)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1):

$R_f = 0.11$

5c) (*S*)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester



Eine Suspension von 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbosäure (2.5 mMol) in 20 mL Tetrahydrofuran wurde mit *N*,*N*-Carbodiimidazol (2.75 mMol) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von (*S*)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (2.5 mMol) in 4 mL Tetrahydrofuran hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht weiter gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan mit 1-25% Ethanol).

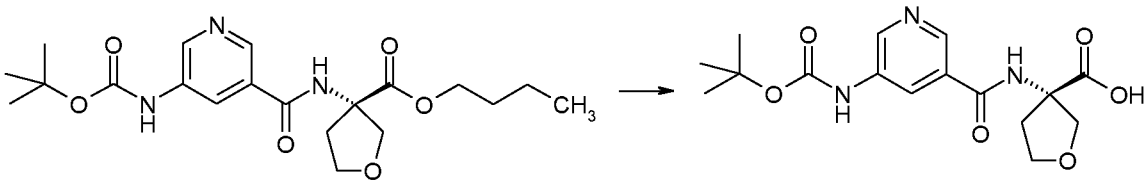
Ausbeute: 31% der Theorie

$C_{20}H_{29}N_3O_6$ (407.5)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 408$

$[M-H]^- = 406$

5d) (*S*)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



Eine Lösung von (*S*)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (29.7 mMol) in 150 mL Methanol wurde mit 60 mL 1N Natronlauge versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Methanol abdestilliert, die Lösung dann mit 50 mL *tert*-Butylmethylether gewaschen und anschließend mit 4N Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Das daraufhin ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

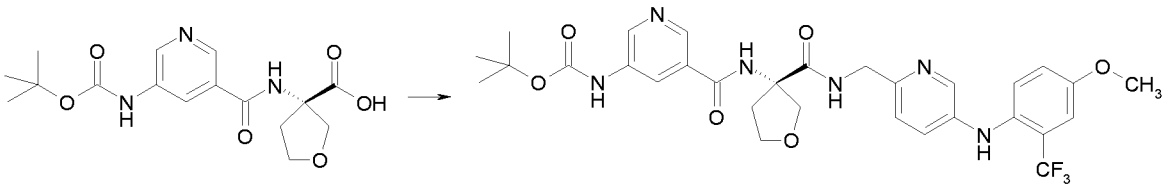
Ausbeute: 94% der Theorie

$C_{16}H_{21}N_3O_6$ (351.4)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 352$

$[M-H]^- = 350$

5e) (*S*)-[5-(3-{[5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butyl-ester



Analog zu Beispiel 1e) wurde (*S*)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (Produkt aus Beispiel 5d, 1.7 mMol) mit (6-Amino-methyl-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin (Produkt aus Beispiel 5b, 1.7 mMol) umgesetzt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan mit 0-10% Methanol).

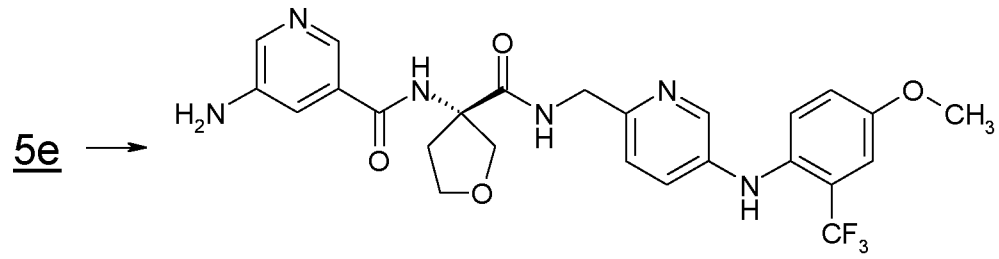
Ausbeute: 69% der Theorie

$C_{30}H_{33}F_3N_6O_6$ (630.6)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1):

R_f = 0.46

5f) (*S*)-5-Amino-*N*-(3-{[5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



(*S*)-[5-(3-{[5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Produkt aus Beispiel 5e, 1.2 mMol) wurde mit einer 4N HCl-Lösung in Dioxan (20 mL) zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit ca. 20 mL Diethylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 82% der Theorie

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_4$ (530.5)

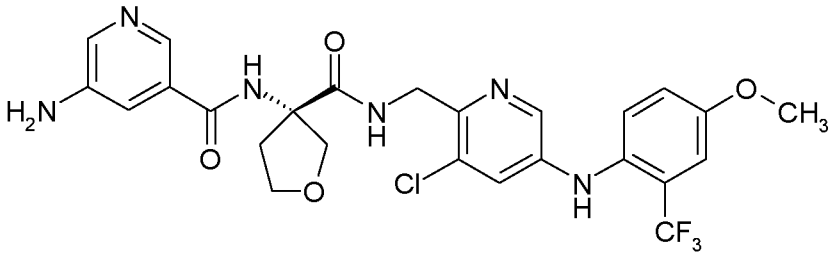
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+$ = 531

$[M-H]^-$ = 529

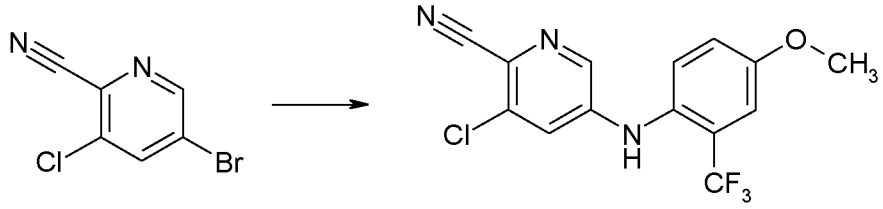
HPLC: R_t = 1.014 min (Methode 3)

Beispiel 6

(*S*)-5-Amino-*N*-(3-{[3-chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



6a) 3-Chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril



5-Brom-3-chlor-pyridin-2-carbonitril (2.3 mMol) wurde analog zu Beispiel 1a) mit 4-Methoxy-2-trifluoranilin (2.3 mMol) umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Petrolether mit 15 bis 30% Essigsäureethylester) erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 27% der Theorie.

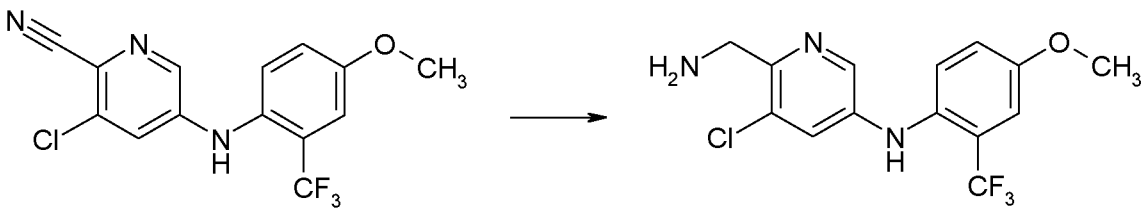
$C_{14}H_9ClF_3N_3O$ (327.7)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+$ = 328

$[M-H]^-$ = 326

HPLC: R_t = 1.558 min (Methode 2)

6b) (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



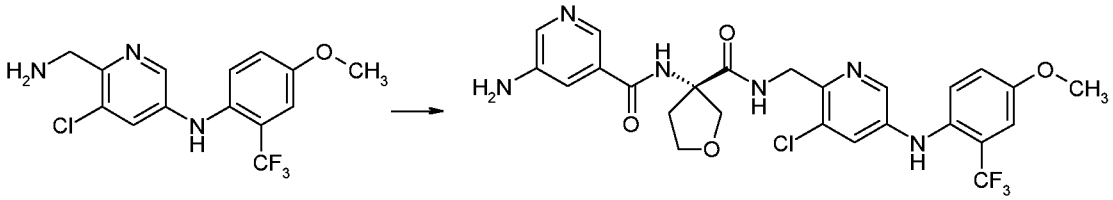
Eine Lösung von 3-Chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril (0.64 mMol) in 10 mL Ethanol und 0.1mL Salzsäure (37%) wurde mit 30 mg Pd/Kohle (10%) versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3O$ (331.7)

HPLC: R_t = 1.167 min (Methode 2)

6c) (*S*)-5-Amino-*N*-(3-{[3-chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



Analog zu Beispiel 1e) wurde (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin (1.3 mMol) mit (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (Produkt aus Beispiel 2b, 1.3 mMol) umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 mit 3-8% Ammoniak) wurde das Produkt in einer Ausbeute von 13% der Theorie erhalten.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_4$ (564.9)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 2.27-2.46 (m, 2H); 3.78 - 3.88 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.94 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.24 - 4.38 (m, 2H); 5.49 (m 2H); 6.97 (d, 1H); 7.27-7.31(m, 3H); 7.35-7.41 (m, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.95 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.80 (s, 1H) ppm.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Darreichungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, ohne jedoch den Umfang der vorliegenden Erfindung darauf einzuschränken:

Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75.0 mg
Mannitol	500 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10.0 ml

Herstellung:
Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel II

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
(5) Magnesiumstearat	2.0 mg
	215.0 mg

Herstellung:
(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel III

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Milchzucker	136.0 mg
(3) Maisstärke	80.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
(5) Magnesiumstearat	4.0 mg
	600.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel IV

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
(4) Magnesiumstearat	2.0 mg
	160.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel V

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
	430.0 mg

Herstellung:
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel VI

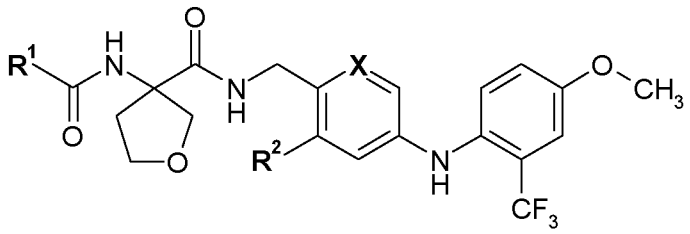
Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

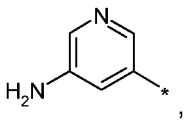
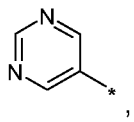
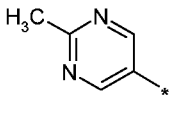
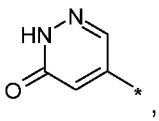
PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus

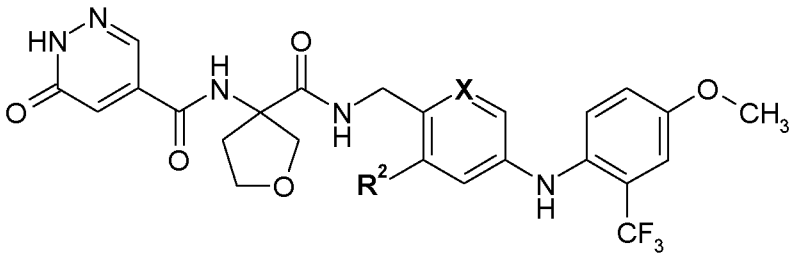

,

,

und

,

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ia**



, (**Ia**)

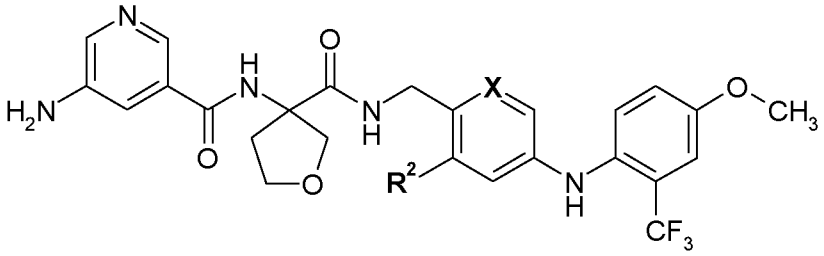
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib**



, (**Ib**)

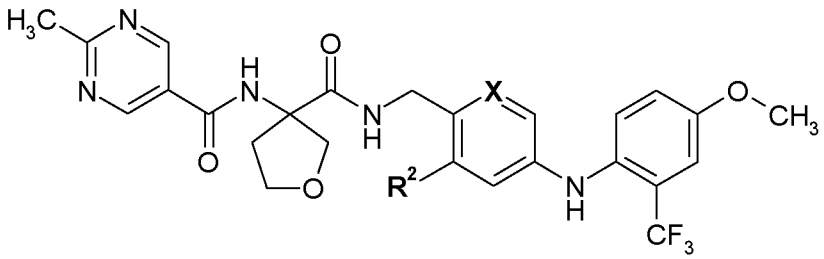
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic**



, (**Ic**)

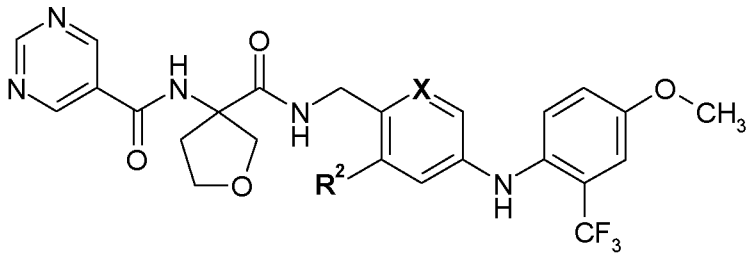
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel **Id**



, (**Id**)

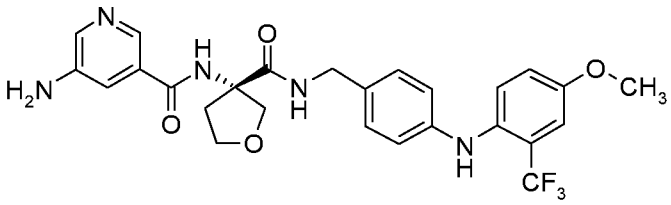
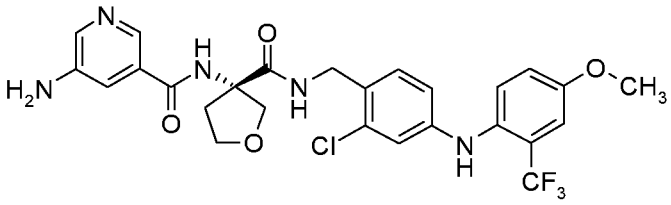
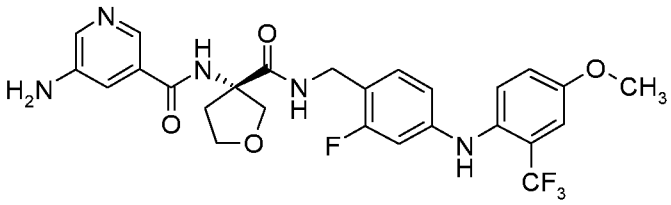
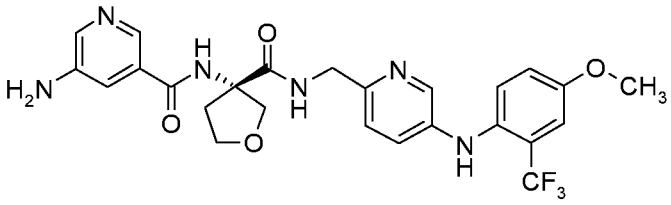
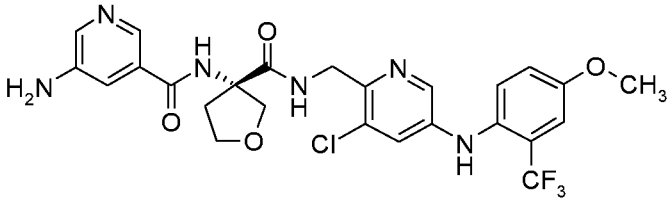
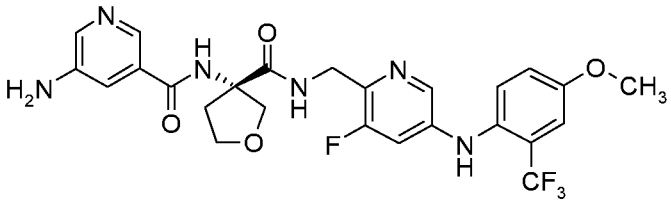
in der

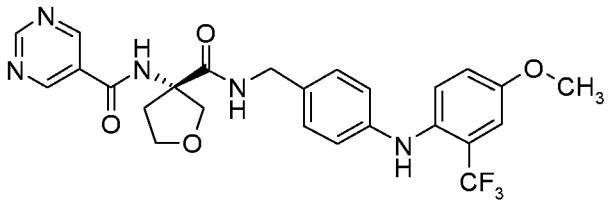
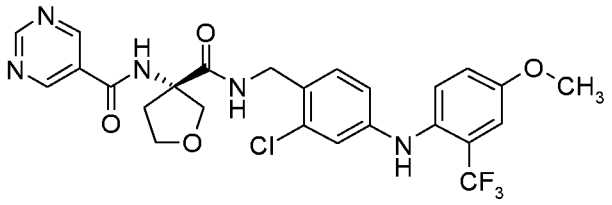
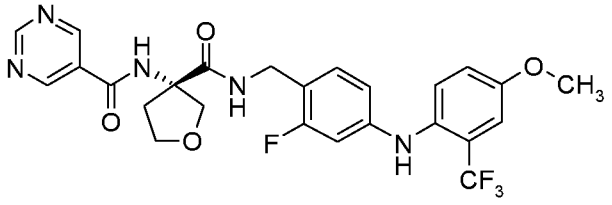
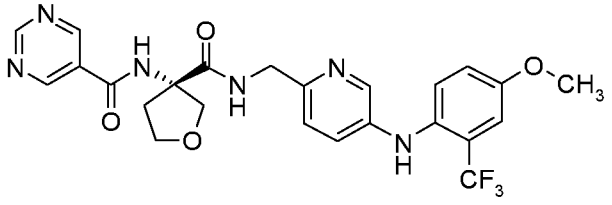
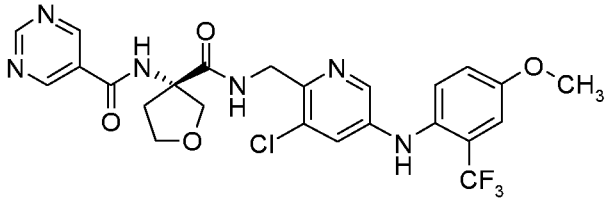
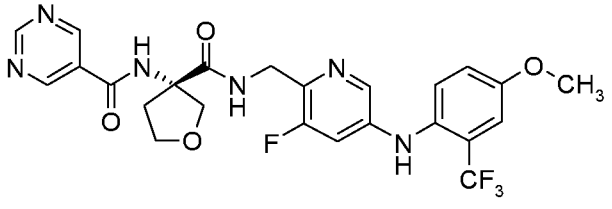
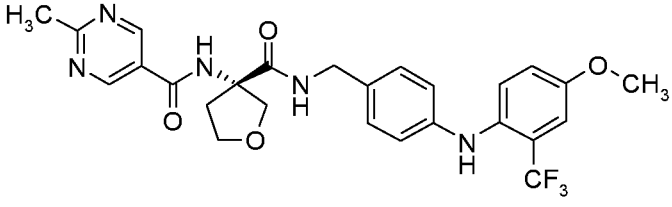
R^2 H, Cl oder F und

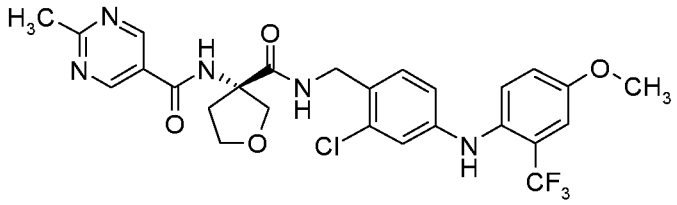
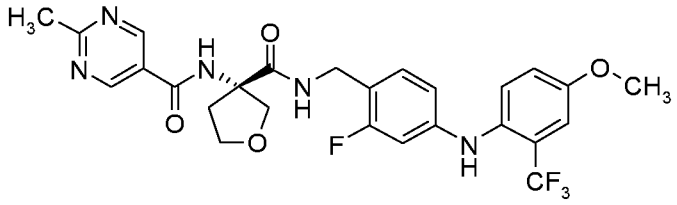
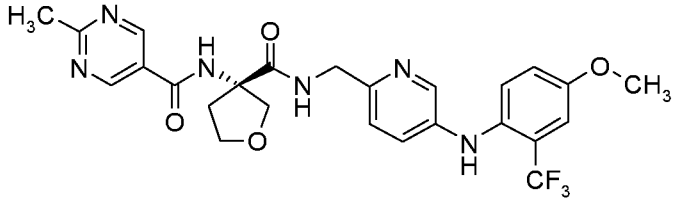
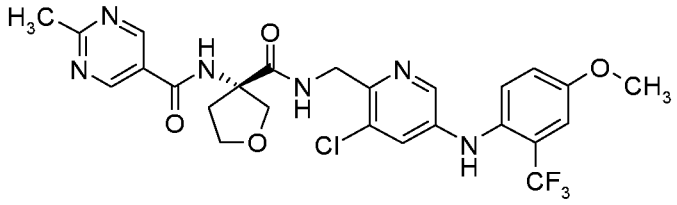
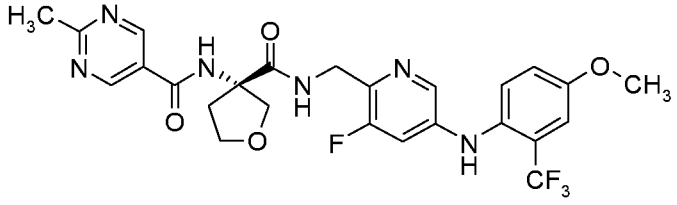
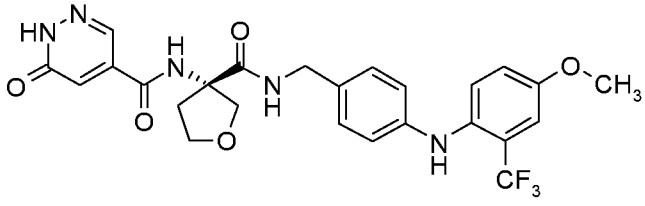
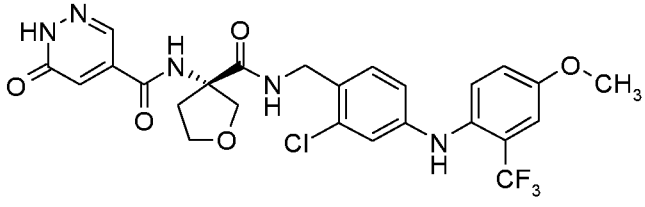
X CH oder N bedeuten,

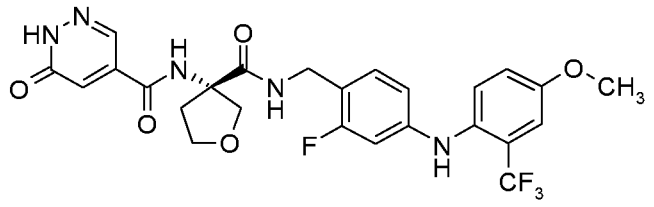
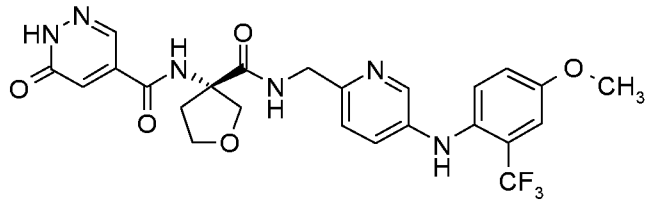
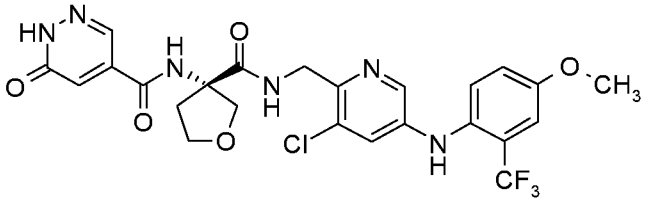
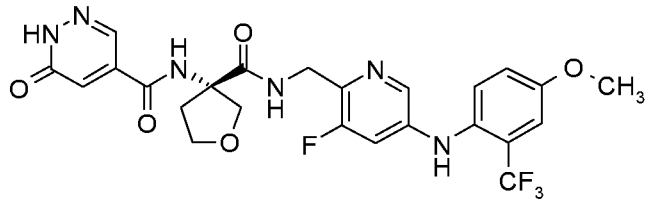
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1:

Nr.	Struktur
(1)	 ,
(2)	 ,
(3)	 ,
(4)	 ,
(5)	 ,
(6)	 ,

Nr.	Struktur
(7)	 ,
(8)	 ,
(9)	 ,
(10)	 ,
(11)	 ,
(12)	 ,
(13)	 ,

Nr.	Struktur
(14)	 ,
(15)	 ,
(16)	 ,
(17)	 ,
(18)	 ,
(19)	 ,
(20)	 ,

Nr.	Struktur
(21)	 ,
(22)	 ,
(23)	 und
(24)	 ,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verbindung der allgemeinen Formel **I** gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Verbindung der allgemeinen Formel **I** gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen und Kopfschmerz-Erkrankungen.

11. Verbindung der allgemeinen Formel **I** nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Osteoarthritis.

12. Verbindung der allgemeinen Formel **I** nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Asthma oder chronischer Bronchitis oder COPD.

13. Verbindung der allgemeinen Formel **I** nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur Behandlung von allergischen und nicht-allergischen Dermatitiden, atopische Dermatitis, Psoriasis, Verbrennungen, Sonnenbrand, bakteriellen Entzündungen, Irritationen und Entzündungen ausgelöst durch Chemikalien oder Naturstoffe (Pflanzen, Insekten, Insektenstiche), und Juckreiz.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/064260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 A61K31/455 A61K31/506
A61K31/501 A61P29/00 A61P11/00 A61P19/02 A61P17/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/016886 A1 (MERCK & CO INC [US]; ANTHONY NEVILLE J [US]; GOMEZ ROBERT [US]; JOLLY) 24 February 2005 (2005-02-24) claims 1, 11-13	1-14
A	WO 2009/027450 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HAUEL NORBERT [DE]; CECI ANGELO [DE]; C) 5 March 2009 (2009-03-05) cited in the application claim 1	1-14
A	WO 2010/057899 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; CECI ANGELO [DE];) 27 May 2010 (2010-05-27) cited in the application claims 1, 8-11	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2011	16/11/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/064260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016886 A1	24-02-2005	AU 2004265300 A1	24-02-2005
		CA 2534188 A1	24-02-2005
		EP 1654232 A1	10-05-2006
		JP 2007501790 A	01-02-2007
WO 2009027450 A1	05-03-2009	AR 070750 A1	05-05-2010
		CA 2697946 A1	05-03-2009
		EP 2188254 A1	26-05-2010
		JP 2010536930 A	02-12-2010
		TW 200911761 A	16-03-2009
		US 2011263626 A1	27-10-2011
WO 2010057899 A1	27-05-2010	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2011/064260

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 A61K31/455 A61K31/506
A61K31/501 A61P29/00 A61P11/00 A61P19/02 A61P17/00
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/016886 A1 (MERCK & CO INC [US]; ANTHONY NEVILLE J [US]; GOMEZ ROBERT [US]; JOLLY) 24. Februar 2005 (2005-02-24) Ansprüche 1, 11-13	1-14
A	WO 2009/027450 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HAUEL NORBERT [DE]; CECI ANGELO [DE]; C) 5. März 2009 (2009-03-05) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-14
A	WO 2010/057899 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; CECI ANGELO [DE];) 27. Mai 2010 (2010-05-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 8-11	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. November 2011	16/11/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

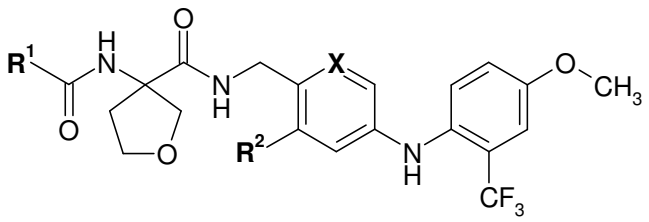
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2011/064260

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005016886 A1	24-02-2005	AU 2004265300 A1	24-02-2005
		CA 2534188 A1	24-02-2005
		EP 1654232 A1	10-05-2006
		JP 2007501790 A	01-02-2007
WO 2009027450 A1	05-03-2009	AR 070750 A1	05-05-2010
		CA 2697946 A1	05-03-2009
		EP 2188254 A1	26-05-2010
		JP 2010536930 A	02-12-2010
		TW 200911761 A	16-03-2009
		US 2011263626 A1	27-10-2011
WO 2010057899 A1	27-05-2010	KEINE	

COMPUESTOS DE TETRAHIDROFURANILO DISUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B1 DE BRADIQUININA

Objeto de la presente invención son compuestos de tetrahidrofuranilo disustituidos de la Fórmula general **I**



, (I)

en la que las variables **R**^{1}, **R**^{2} y **X** se definen de la forma descrita a continuación, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, que poseen propiedades valiosas, un procedimiento para su fabricación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente efectivos, así como su fabricación y uso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos de tetrahidrofuranilo disustituidos y a su uso como antagonistas del receptor B1, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como a métodos para el uso de los mismos en la profilaxis o el tratamiento de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios y mediados por receptores del dolor, dolores tumorales, así como dolores de cabeza.

ESTADO DE LA TÉCNICA

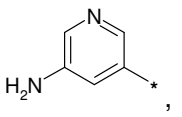
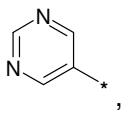
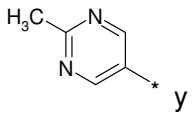
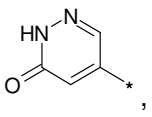
En las solicitudes de patente WO 2009/027450 y WO 2010/057899 se han descrito ya compuestos con actividad antagonista de B1.

Una misión de la presente invención fue poner a disposición nuevos compuestos, especialmente apropiados como principios activos farmacológicos en medicamentos, que puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades mediadas, al menos en parte, por el receptor B1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la Fórmula general **I** anterior, significan en una forma de realización **1**

R^{1} un grupo seleccionado de

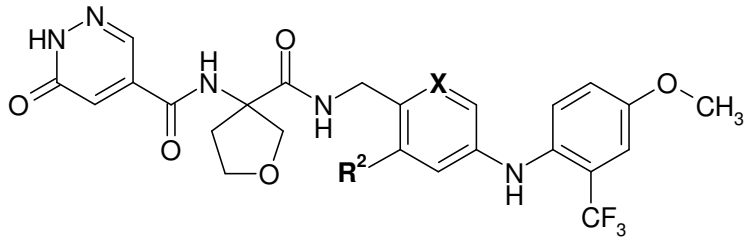
 ,  ,  y  ,

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **2** de la presente invención consiste en los compuestos de la Fórmula general **Ia**,

 , (**Ia**)

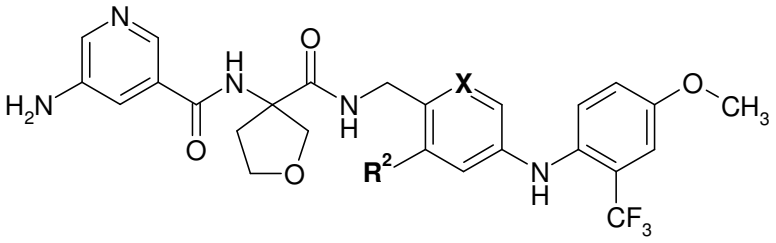
en la cual significan

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **3** de la presente invención consiste en los compuestos de la Fórmula general **Ib**,



, (**Ib**)

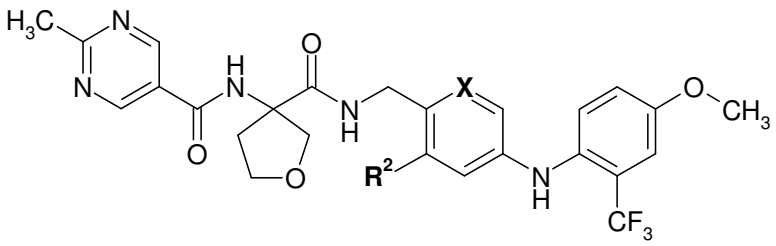
en la cual significan

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **4** de la presente invención consiste en los compuestos de la Fórmula general **Ic**,



, (**Ic**)

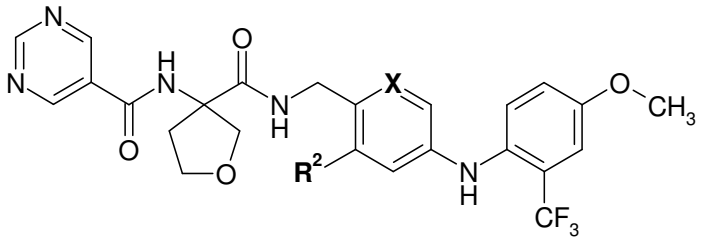
en la cual significan

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Una forma de realización **5** de la presente invención consiste en los compuestos de la Fórmula general **Id**,


, (**Id**)

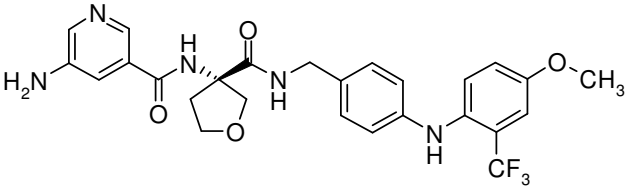
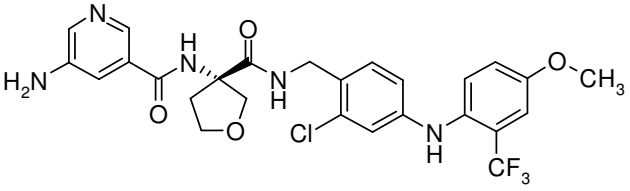
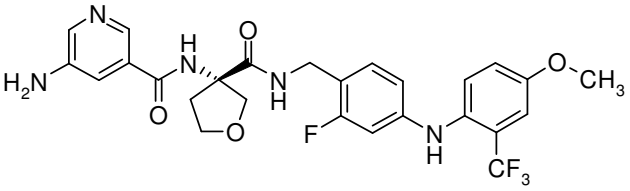
en la cual significan

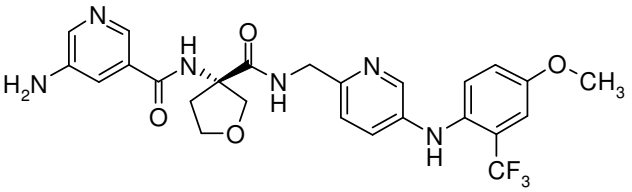
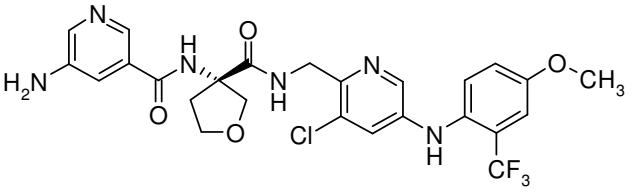
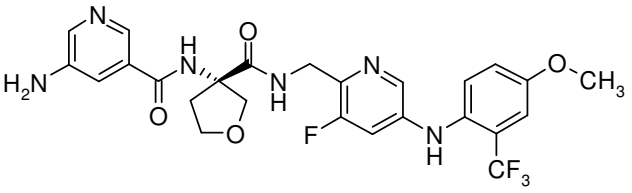
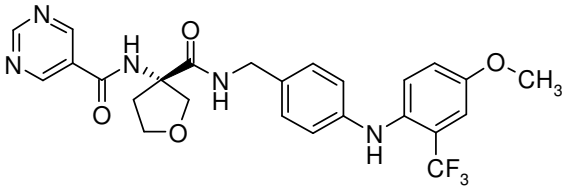
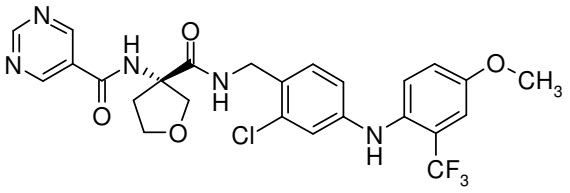
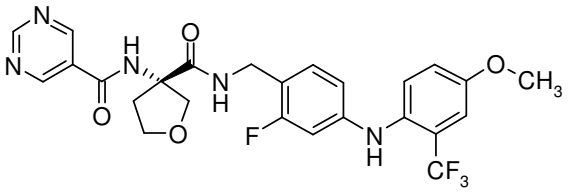
R^2 H, Cl o F, y

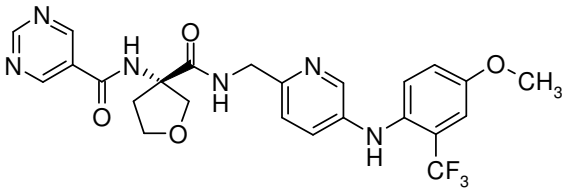
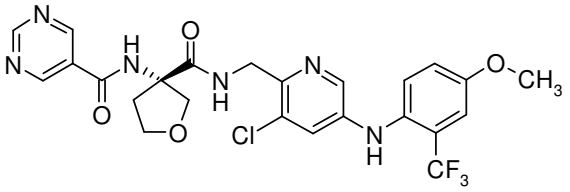
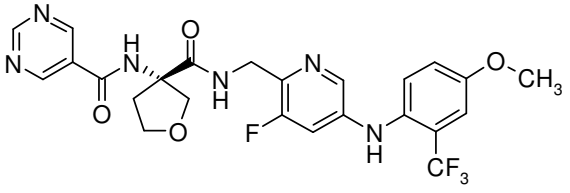
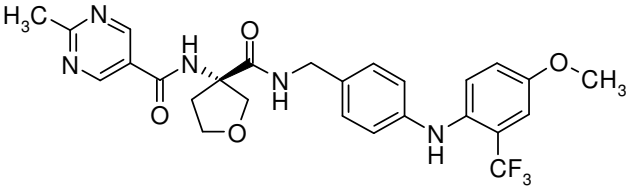
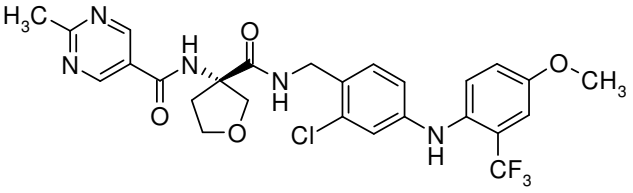
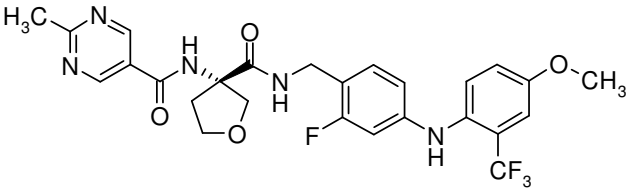
X CH o N,

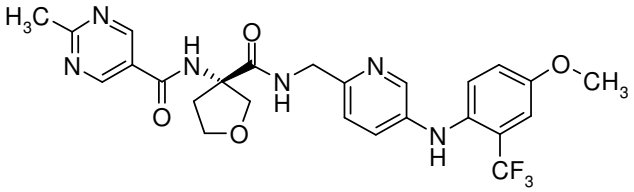
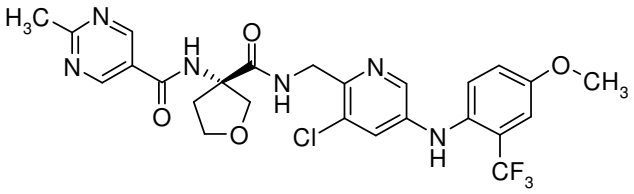
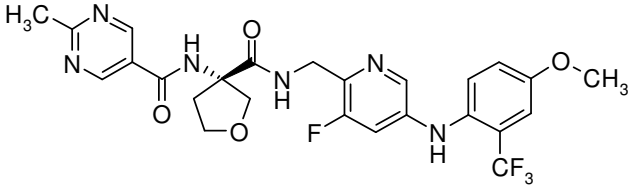
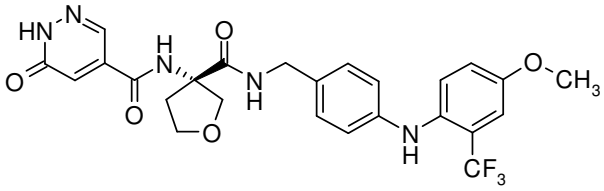
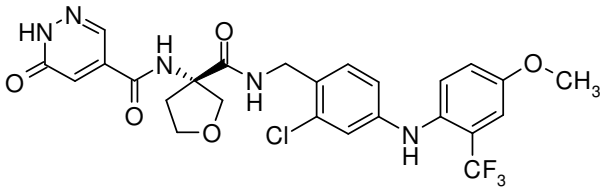
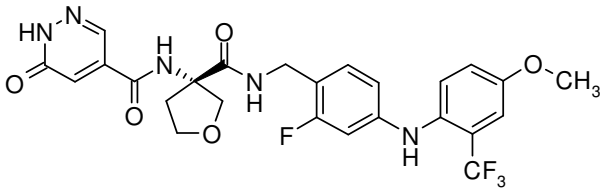
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

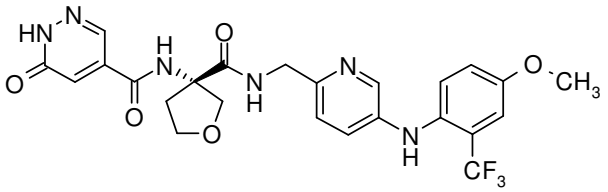
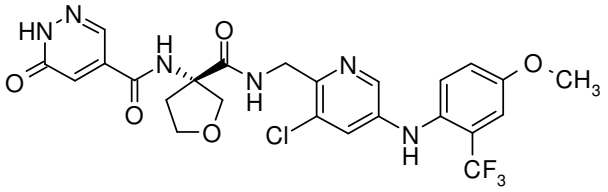
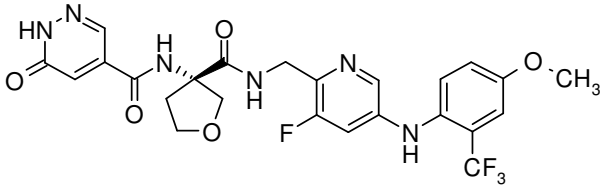
Como compuestos muy particularmente preferidos de la Fórmula general **I** anterior se mencionarán, por ejemplo, los siguientes:

Nº	**Estructura**
(1)	
(2)	
(3)	

Nº	Estructura
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	

Nº	Estructura
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

Nº	Estructura
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

Nº	Estructura
(22)	
(23)	
(24)	

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

EXPRESIONES Y DEFINICIONES UTILIZADAS

El objeto de esta invención comprende los compuestos según la invención de la Fórmula general **I** citada inicialmente, incluidas sus sales, en los que uno o múltiples átomos de hidrógeno, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno, están sustituidos con deuterio.

Mientras no se indique lo contrario, una fórmula química o una denominación ofrecidas en la descripción o en una reivindicación, comprende tanto todos los tautómeros estructuralmente posibles y termodinámicamente estables, como también todos los estereoisómeros, isómeros ópticos, isómeros geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros E/Z, etc.), racematos, así como mezclas de diferentes partes de los enantiómeros individuales, mezclas de diastereoisómeros, o mezclas de cualquier forma anteriormente mencionada en la que existan los isómeros y enantiómeros.

Igualmente, el objeto de la invención comprende solvatos de los compuestos de la Fórmula general **I**, por ejemplo, sus hidratos.

Adicionalmente, el objeto de la invención comprende las sales de los correspondientes compuestos mencionados, incluidas las sales fisiológicamente aceptables, así como sus solvatos tales como, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la Fórmula general **I**, si contienen funciones de carácter básico adecuadas, por ejemplo grupos amino, y en especial para aplicaciones farmacéuticas, pueden ser transformados en sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Por la expresión "sal fisiológicamente aceptable" se entienden, en el sentido de la presente invención, preferentemente sales de los compuestos de la invención que son fisiológicamente aceptables, es decir, que son adecuadas especialmente para su uso en humanos y/o mamíferos.

La expresión "fisiológicamente aceptable", en el contexto de la presente invención indica que aquellos compuestos, componentes, composiciones y/o formas de administración han demostrado, en el marco de una evaluación clínica adecuada, ser apropiados para entrar en contacto con tejidos humanos o animales, carecen de toxicidad, potencial de irritación, de reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones, y que tienen una favorable relación de riesgo-beneficio.

Como ácidos inorgánicos se toman en consideración, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; como ácidos orgánicos se consideran el ácido fórmico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido acético, ácido etilendiaminotetraacético, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido hexano-1-sulfónico, ácido carbónico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido monometil-sebácico, ácido nicotínico, ácido oxálico, 5-oxoprolina, ácido sacárico, ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico o ácido cítrico (véase "Pharmaceutical salts", Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)

Además, los compuestos de la Fórmula general **I** pueden transformarse, en la medida en que contengan funciones ácido carboxílico adecuadas, en particular para aplicaciones farmacéuticas, en sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas. Como bases inorgánicas entran en consideración para ello, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o carbonatos, amoniaco, hidróxidos de zinc o de amonio; como aminas orgánicas entran en consideración, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina o diciclohexilamina.

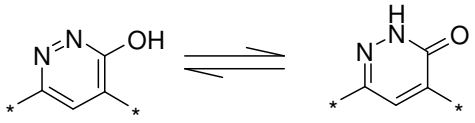
Las sales fisiológicamente aceptables según la presente invención se pueden sintetizar a partir de los compuestos según la invención, que contienen una unidad base o ácido apropiada, a través de métodos químicos habituales. En general, estas sales se pueden preparar por la reacción el grupo ácido o básico libre con una cantidad necesaria de base o ácido en agua o en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, éter dietílico, acetato etílico, etanol, isopropanol, acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes en forma de racematos, en tanto posean solamente un elemento de quiralidad, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros puros, es decir en forma (*R*) o (*S*).

Sin embargo, la solicitud comprende también los pares de antípodas diastereoisómeros individuales o sus mezclas, que se presentan cuando existe más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la Fórmula general **I**, así como a los enantiómeros ópticamente activos individuales, a base de los cuales se componen los mencionados racematos.

Compuestos con un doble enlace de carbono pueden presentarse tanto en la forma E como en la forma Z.

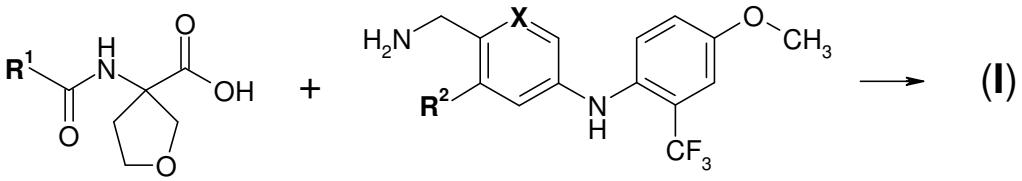
En el caso de que un compuesto pueda presentarse en diferentes formas tautómeras, entonces el compuesto representado no se limita a una forma tautómera, sino que comprende todas las formas tautómeras. Esto es válido, en particular, también en el caso de heteroarilos nitrogenados:



PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

De acuerdo con la invención, los compuestos de la Fórmula general **I** se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

(A) Acoplamiento con amida:



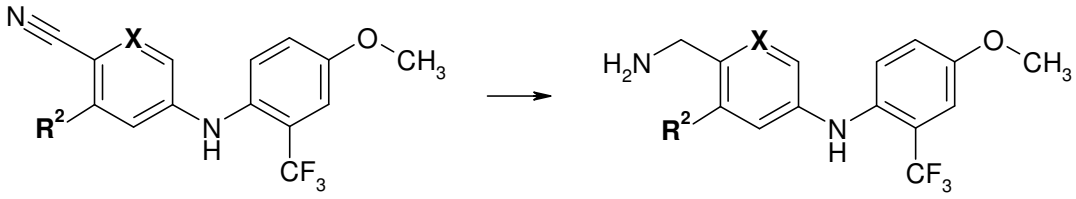
(**II**) (**III**)

El acoplamiento representado de ácidos carboxílicos de la Fórmula general **II**, en donde $\mathbf{R^1}$ tiene el significado definido anteriormente, con aminas de la Fórmula general **III**, en donde $\mathbf{R^2}$ y **X** son como se han definido anteriormente, con la formación de amidas de ácido carboxílico de la Fórmula general **I**, en donde $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y **X** se definen como se ha indicado anteriormente, se puede llevar a cabo por métodos habituales para la formación de amidas.

El acoplamiento se lleva a cabo, preferentemente, utilizando procedimientos conocidos de la química de los péptidos (véase, p. ej., Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2), empleándose, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de 1*H*-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). Mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOObt) se puede aumentar la velocidad de la reacción. Los acoplamientos se llevan a cabo, normalmente, con proporciones equimolares de los componentes de acoplamiento, así como del reactivo de acoplamiento en disolventes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona (NMP), o mezclas de éstos. En la medida en que sea necesario, se emplea adicionalmente una base auxiliar tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA, base de Hünig).

Adicionalmente, es posible transformar los ácidos carboxílicos de la Fórmula general **II**, en donde $\mathbf{R^1}$ es como se ha definido anteriormente, en los correspondientes cloruros de ácido carboxílico y, a continuación, hacer reaccionar los correspondientes cloruros de ácido carboxílico con aminas de la Fórmula general **III**, en donde $\mathbf{R^2}$ y **X** son como se ha definido anteriormente. La síntesis de cloruros de ácido carboxílico tiene lugar según procedimientos conocidos por la bibliografía (véase, p. ej. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo E5/1).

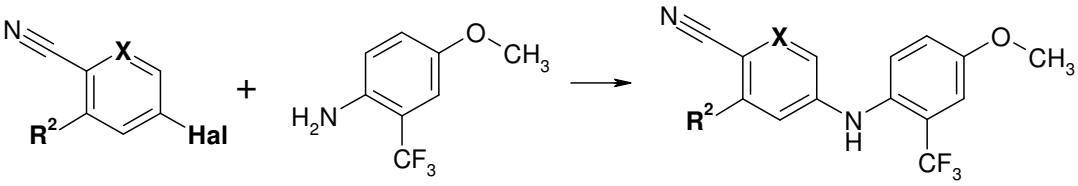
(B) Reducción del grupo nitrilo:



(**IV**) (**III**)

La reducción de un nitrilo de la Fórmula general **IV**, en donde $\mathbf{R^2}$ y **X** son como se han definido anteriormente, en una amina de la Fórmula general **III**, en la que $\mathbf{R^2}$ y **X** son como se han definido anteriormente, se puede llevar a cabo bajo las condiciones convencionales de la hidrogenólisis catalítica con un catalizador tal como, por ejemplo, níquel Raney, en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol o etanol amoniacal, o con un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico, en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, eventualmente en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio.

(C) Sustitución aromática nucleófila o acoplamiento catalizado por un metal de transición:



(**V**) (**VI**) (**IV**)

La reacción de la anilina **VI** con un nitrilo de la Fórmula general **V**, en donde $\mathbf{R^2}$ y **X** son como se han definido anteriormente, y **Hal** significa un átomo de flúor, cloro o bromo, tiene lugar según procedimientos conocidos, por ejemplo, en ausencia de disolvente, o en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido y, de manera más conveniente, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, sosa alcalina o carbonato de potasio, a una temperatura de 20°C hasta 160°C.

Un método alternativo para la preparación de compuestos de la Fórmula general IV lo representa la reacción, catalizada por paladio, de un nitrilo de la Fórmula general **V**, en la que **Hal** significa cloro, bromo o yodo, con la anilina VI. Las condiciones de reacción para esta reacción, también conocida como reacción de Buchwald-Hartwig, son conocidas por la bibliografía.

Descripción del método para la unión del receptor cynoBK1

Se cultivan células CHO, que expresan el receptor B1 de *Cynomolgus*, en „medio F-12 de HAM“. De cultivos confluentes se retira el medio, las células se lavan con tampón PBS, se raspan o se desprenden con *Versene* (EDTA) y se aíslan mediante centrifugación. A continuación, se homogeneizan las células en suspensión, el producto homogeneizado se centrifuga y se vuelve a suspender. Después de determinar el contenido en proteínas, se incuban 200 µl del producto homogeneizado (50 a 250 µg de proteína/ensayo) durante 60 -180 minutos a temperatura ambiente con 0,5 a 5,0 nM de calidina (DesArg10,Leu9), [3,4-prolil-3,43H(N)] y concentraciones crecientes de la sustancia de ensayo en un volumen total de 250 µl. La incubación se finaliza mediante rápida filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B, que han sido previamente tratados con polietilenimina (al 0,3%). La radiactividad unida a la proteína se mide con un TopCount NXT. Como unión no específica se define la radiactividad unida en presencia de 1,0 µM de (DesArg10) calidina. El análisis de la curva de concentración-unión puede tener lugar con ayuda de una adaptación de la curva no lineal, asistida por ordenador, con el fin de calcular el correspondiente valor K_i para la sustancia de ensayo.

Resultados del ensayo de unión al receptor cynoBK1:

Ejemplo Nº	**K_i [nm]**
(1)	1,0
(3)	4,7
(4)	3.6
(6)	18
(21)	1,6

INDICACIONES

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para el tratamiento de enfermedades y síntomas patológicos

provocados, al menos en parte, por la estimulación de receptores B1 de bradiquinina, o en los que un antagonismo del receptor 1 de bradiquinina puede determinar una mejora del síntoma.

Otro objeto de la presente invención comprende los compuestos de la Fórmula general **I** según la invención, mencionada inicialmente, para su uso como medicamentos.

Debido a su acción farmacológica, las sustancias son apropiadas para el tratamiento de

(a) **dolores agudos** tales como, por ejemplo, dolores odontológicos, dolores peri- y post-operatorios, dolores traumáticos, dolores musculares, dolores por quemaduras, dolores por quemadura de sol, neuralgia del trigémino, dolores por cólicos, así como espasmos del tracto gastrointestinal o del útero;

(b) **dolores viscerales** tales como, por ejemplo, dolores pelvianos crónicos, dolores ginecológicos, dolores antes y durante la menstruación, dolores por pancreatitis, por úlcera péptica, por cistitis intersticial, por cólico renal, colecistitis, prostatitis, por angina de pecho, dolores por colon irritable, por dispepsia no ulcerosa y por gastritis, prostatitis, dolores de tórax no cardíacos y dolores por isquemia miocárdica e infarto de miocardio;

(c) **dolores neuropáticos** tales como, por ejemplo, polineuropatías dolorosas, dolores por neuropatía diabética, dolores neuropáticos asociados al SIDA, por neuralgia no asociada a herpes, por neuralgia post-zoster, por lesiones nerviosas, por traumatismo cráneo-encefálico, dolores por daños nerviosos como consecuencia de toxinas o quimioterapia, dolores fantasma, dolores por esclerosis múltiple, por rotura de raíces nerviosas y lesiones nerviosas aisladas dolorosas, originadas por traumatismos; así como dolor central tal como, por ejemplo, después de ictus, lesiones de la médula espinal o tumores;

(d) **dolores inflamatorios** / **mediados por el receptor del dolor** en relación con afecciones tales como, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, fiebre reumática, tenosinovitis, bursitis, inflamaciones de los tendones, gota, artritis gotosa, artritis traumáticas, vulvodinia, daños y afecciones de músculos y fascias, artritis juvenil, espondilitis, artritis psoriásica, miositis, afecciones dentales, gripe y otras infecciones virales tales como enfriamientos, lupus eritematoso sistémico o dolores en el caso de quemaduras;

(e) **dolores tumorales** en relación con enfermedades oncológicas tales como, por ejemplo, leucemia linfática o mieloide, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfogranulomatosis, linfosarcomas, tumores sólidos malignos y metástasis extendidas;

(f) **dolores de cabeza** de diverso etiología tales como, por ejemplo, cefalea en racimo, migraña (con o sin aura) y cefalea tensional;

(g) estados de dolor de origen mixto tales como, por ejemplo, dolores de espalda crónicos, incluido lumbago, o fibromialgia.

Los compuestos son apropiados también para el tratamiento de

(h) **enfermedades inflamatorias y/o edematosas de piel y mucosas** tales como, por ejemplo, dermatitis alérgicas y no alérgicas, dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras, quemaduras solares, inflamaciones bacterianas, irritaciones e inflamaciones desencadenadas por sustancias químicas o naturales (plantas, insectos, picaduras de insectos), prurito; de inflamaciones gingivales, edemas post-traumáticos por quemaduras, angioedema o uveítis;

(i) alteraciones inflamatorias en relación con **enfermedades de las vías respiratorias** y pulmón tales como asma bronquial, incluida asma alérgica (atópica y no atópica), así como broncoespasmos de esfuerzo, asma de origen profesional, exacerbación viral o bacteriana de una enfermedad asmática existente y otras afecciones asmáticas no alérgicas; de bronquitis crónica, así como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluido enfisema pulmonar, exacerbación viral o bacteriana de bronquitis crónica o de bronquitis obstructiva crónica, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), bronquitis, inflamación pulmonar, rinitis alérgica (estacional y perenne), rinitis vasomotora, y enfermedades pulmonares causadas por el polvo tales como aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, alveolitis alérgicas exógenas, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfermedades pulmonares en el caso de déficit de antitripsina alfa1 y tos;

(j) **enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal**, incluida la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, pancreatitis;

(k) **diabetes mellitus** y sus consecuencias (tales como, por ejemplo, vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética) y de síntomas diabéticos en caso de insulitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y excreción renal de nitritos y calicreína elevada);

(l) **sepsis y choque séptico** después de infecciones bacterianas o después de traumatismo;

(m) **enfermedades inflamatorias de las articulaciones y del tejido conjuntivo** tales como enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, distensiones y fracturas, así como enfermedades músculo-esqueléticas con síntomas inflamatorios tales como fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, artritis reactivas, artritis reumatoide, espondiloartritis, pero también osteoartritis, así como enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo de otro origen, y cola-

genosis de cualquier etiología tales como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still o síndrome de Felty; así como enfermedades vasculares tales como panarteritis nodosa, poliartritis nodosa, periarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, arteriosclerosis, eritema nodoso;

(n) **enfermedades y lesiones del sistema nervioso central** tales como, por ejemplo, edema cerebral, así como tratamiento y profilaxis de enfermedades psiquiátricas tales como, por ejemplo, depresiones; para el tratamiento y la profilaxis de la epilepsia;

(r) de trastornos de la **motilidad o espasmos** de estructuras y órganos respiratorios, génito-urinarios, gastrointestinales, incluidas vías biliares, o vasculares;

(p) fiebre en el postoperatorio;

(q) para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión arterial y enfermedades relacionadas;

(r) para el tratamiento y la profilaxis de la arteriosclerosis y enfermedades relacionadas;

(s) para el tratamiento y la profilaxis del cáncer y enfermedades relacionadas;

(t) para el tratamiento y la profilaxis de **enfermedades del tracto urogenital** tales como, por ejemplo**,** incontinencia urinaria y enfermedades relacionadas, de la hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperreactiva, nefritis, cistitis (cistitis intersticial);

(u) para el tratamiento y la profilaxis de la **obesidad mórbida** y enfermedades relacionadas;

Las sustancias son adecuadas para el tratamiento causal en el sentido de una ralentización o interrupción de la progresión de enfermedades avanzadas crónicas, en particular de osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartritis.

Otro objeto de la presente invención comprende el uso de los compuestos de la Fórmula general **I** según la invención, mencionada inicialmente, para la preparación de un medicamento para una aplicación terapéutica en las indicaciones mencionadas anteriormente.

Preferentemente, los compuestos de la Fórmula general **I** según la invención se utilizan para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide o EPOC.

Preferentemente, los compuestos de la Fórmula general **I** según la invención se utilizan, adicionalmente, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel tales como, por

ejemplo, dermatitis alérgicas y no alérgicas, dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras, quemaduras solares, inflamaciones bacterianas, irritaciones e inflamaciones desencadenadas por sustancias químicas o naturales (plantas, insectos, picaduras de insectos), o prurito.

Por el término "tratamiento" o "terapia" se entiende un tratamiento terapéutico de pacientes con indicación manifiesta, aguda o crónica, incluyendo, por un lado, el tratamiento sintomático (paliativo) para atenuar los síntomas de la enfermedad y, por otro, el tratamiento causal o curativo de la indicación, con el fin de terminar con el estado patológico, reducir el nivel de gravedad del estado patológico o retardar la progresión del estado patológico, en función del tipo o la gravedad de la indicación.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de la Fórmula general **I** para preparar un medicamento para el tratamiento agudo y preventivo de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios / mediados por el receptor del dolor, dolores tumorales, enfermedades migrañosas y estados de dolor de diferente etiología, así como de otras de las enfermedades anteriormente mencionadas. En este caso, el uso se caracteriza por que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula general **I** o de una sal fisiológicamente aceptable en un paciente que requiere de tal tratamiento.

Por el término "paciente" se entiende preferentemente un ser humano.

Además de la idoneidad como agente terapéutico para seres humanos, estas sustancias también son de utilidad en la terapia veterinaria de animales domésticos, animales exóticos y animales útiles.

Un objeto adicional de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de la Fórmula general I según la invención, así como, eventualmente, aditivos y/o coadyuvantes apropiados y/o, eventualmente, principios activos adicionales.

La dosificación necesaria para lograr un efecto calmante del dolor varía en función del peso del paciente, de la forma de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Habitualmente, la cantidad de principio activo que se debe administrar por vía intravenosa es de 0,01 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1 hasta 1 mg/kg, y en la administración oral, de 0,1 hasta 8 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 hasta 3 mg/kg, respectivamente de una hasta tres veces al día.

Los medicamentos según la invención contienen, además de al menos el compuesto de la Fórmula general **I** según la invención, eventualmente aditivos inertes y/o coadyuvantes apro-

piados tales como, por ejemplo, excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Se pueden administrar como formas medicamentosas líquidas, tales como soluciones inyectables, gotas o jarabes, como formas medicamentosas semisólidas, tales como granulados, comprimidos, píldoras, parches, cápsulas, emplastos/emplastos de nebulización o aerosoles.

Los compuestos preparados según la invención se pueden administrar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdérmica u oral, peroral, parenteral, intradérmica, bucal, rectal o tópica, por ejemplo, sobre la piel, las mucosas o en los ojos, en donde para la inhalación las formulaciones en forma de aerosol son especialmente adecuadas. Pueden incorporarse en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, elixires, jarabes, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios, eventualmente junto con uno o varios excipientes y/o agentes diluyentes inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa tal como grasa endurecida.

COMBINACIONES

Para el tratamiento de dolores puede ser ventajoso combinar los compuestos según la invención con sustancias estimulantes tales como cafeína u otros principios activos analgésicos. Si para el tratamiento de la causa de los dolores se dispone de principios activos adecuados, éstos se pueden combinar con los compuestos según la invención.

Para una terapia combinada, se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes compuestos:

Antiinflamatorios (antirreumáticos) no esteroides (AINEs), tales como, por ejemplo, derivados del ácido propiónico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en alminoprofeno, ácido bucloxínico, carprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno y ácido tiaprofénico; derivados del ácido acético, que se pueden seleccionar del grupo consistente en indometacina, acemetacina, alcofenaco, isoxepaco, sulindaco y tolmetina; derivados del ácido fenámico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido tolfenámico; derivados del ácido bifenilcarboxílico; oxicames, que se pueden seleccionar del grupo consistente en meloxicam, piroxicam y tenoxicam; derivados del ácido salicílico, que se pueden seleccionar del grupo consistente en ácido acetilsalicílico y sulfasalazina; pirazolonas, que se pueden seleccionar del grupo consistente en

apazona y feprazona); coxibs, que se pueden seleccionar del grupo consistente en celecoxib y etoricoxib.

Agonistas del receptor opiato, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente morfina, darvon, tramadol y buprenorfina.

Agonistas de canabinoides, tales como, por ejemplo, GW-1000.

Bloqueadores del canal de sodio, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en carbamazepina, mexiletina, pregabalina, 'Tectin' y ralfinamida.

Bloqueadores del canal del calcio de tipo N, tales como, por ejemplo, ziconotida.

Moduladores serotonérgicos y noradrenérgicos, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en duloxetina y amitriptilina.

Corticosteroides que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona.

Antagonistas del receptor H1 de histamina, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina.

Antagonistas de leucotrienos e inhibidores de 5-lipooxigenasa, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton.

Anestésicos locales, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en ambroxol y lidocaína.

Antagonistas de TRPV1, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en AZD-1386, JTS-653 y PHE-377.

Agonistas del receptor de nicotina, tales como, por ejemplo, A-366833.

Antagonistas del receptor de P2X3, tales como, por ejemplo, A-317491.

Anticuerpos anti-NGF y antagonistas de NGF, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en JNJ-42160443 y PPH 207.

Antagonistas de NK1 y NK2, tales como, por ejemplo, CP-728663.

Antagonistas de NMDA, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en CNS-5161, AZ-756 y V-3381.

Moduladores del canal de potasio, tales como, por ejemplo, CL-888.

Moduladores de GABA, tales como, por ejemplo, baclofen.

Agentes terapéuticos anti-migraña, que se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo consistente en sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán y eletriptán.

Para el tratamiento de una o varias de las enfermedades de las vías respiratorias anteriormente mencionadas puede ser ventajoso combinar los compuestos de la Fórmula general **I** según la invención con otros principios activos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Si para el tratamiento de la causa de las enfermedades de las vías respiratorias se dispone de principios activos adecuados, éstos se pueden combinar con los compuestos según la invención.

Eventualmente, los compuestos de la Fórmula general **I** también se pueden emplear en combinación con otros principios farmacológicamente activos. De manera preferida, se pueden utilizar en este caso principios activos seleccionados, por ejemplo, del grupo compuesto por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de receptor de LTD4, inhibidores de MAP-quinasas, inhibidores de EGFR, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor H4, antagonistas de PAF, inhibidores de PI3-quinasa, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2 y sustancias contra la tos.

Como **betamiméticos** se utilizan según la invención, preferentemente, compuestos que se escogen entre el grupo que comprende arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clembuterol, fenoterol, hexoprenalina ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol y zinterol o

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
- N-[2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida
- 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona,
- 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- [3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea,

- 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol,
- 3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida,
- 3-(3-{7-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida,
- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol,
- *N*-1-adamantanil-2-{3-[(2R)-2-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)propil]fenil}-acetamida,
- (1R)-5-{2-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona,
- (R,S)-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol,
- 4-(1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)-hexil]amino}etil)fenol,
- (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida,
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol,

- (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]-carbamida,
- 3-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona,
- (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol,
- 5-((1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 4-((1R)-2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluorohexil]amino}-1-hidroxietiI)-2-(hidroximetil)fenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol,
- 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida,
- N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida,
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como **anticolinérgicos** se utilizan, según la invención, preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo consistente en sales de tiotropio, preferentemente la sal bromuro, sales de oxitripio, preferentemente la sal bromuro, sales de flutropio, preferentemente la sal bromuro, sales de ipratropio, preferentemente la sal bromuro, sales de aclidinio, preferentemente la sal

bromuro, sales de glicopirronio, preferentemente la sal bromuro, sales de trospio, preferentemente la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones X^-, las sales antes mencionadas pueden contener, preferentemente cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato como iones conjugados. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Otros anticolinérgicos se pueden seleccionar del grupo consistente en

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenil-propiónico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenil-propiónico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluoro-bencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluoro-bencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluoro-bencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluoro-bencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluoro-bencílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluoro-bencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico,

- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenil-propiónico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluoro-bencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluoro-metil-xanten-9-carboxílico, y
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico.

Como **corticosteroides** se emplean según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona y tipredano, o

- pregna-1,4-dien-3,20-diona,6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)-bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil] oxi]-, (6-alfa, 11-beta, 16-alfa)-(9CI) (NCX-1024)
- 16,17-butilidendioxi-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541),
- éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,
- éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, y
- éster cianometílico del ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-11-beta-hidroxi-16-alfa-metil-3-oxo-17-alfa-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17-beta-carboxílico,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como **inhibidores de PDE4** se utilizan según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast y tetomilast, o

- 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418),
- 5N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)),
- amida del ácido *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)),
- 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletil]-piridina (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridincarboxamida (PD-168787),
- 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440),
- 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585),
- (3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A),
- βετα-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
- Imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propilo (D-22888),
- 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712),
- 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)-fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]- αλπηα,αλπηα-bis(trifluorometil)-benceno-metanol (L-826141),

- N-(3,5-dicloro-1-oxo-pyridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida,
- (-)p-[(4*a*R*,10*b*S*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida,
- (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona,
- 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona,
- ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico],
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona,
- cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol],
- (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato,
- (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato,
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del **receptor de LTD4** se emplean según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en montelukast, pranlukast y zafirlukast, o

- (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507),
- ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001),
- ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético,
- ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-yl)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio) metil)ciclopropan-acético y

- ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de **MAP quinasas** se emplean, de acuerdo con la invención, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en:

- bentamapimod (AS-602801)
- doramapimod,
- 5-carbamoil-indoles (SD-169),
- 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridincarboxamida (VX-702),
- alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolacetonitrilo **(**AS-601245),
- ácido 9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-10-carboxílico (CEP-1347), y
- 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Como inhibidores de **EGFR** se utilizan según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en cetuximab, trastuzumab, panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, canertinib y erlotinib, o

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,
- 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina,
- 4-{[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino}-6-(5-{[(2-metansulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(*terc.*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-7-hidroxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il-oxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il-oxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-il-oxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(*terc.*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-il-oxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-il-oxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, y
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables, sus solvatos y/o hidratos. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como **antagonistas del receptor H1 de histamina** se emplean según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratadina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como **antagonistas del receptor H4 de histamina** se utilizan en este caso, preferentemente, compuestos tales como, p. ej., (5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-1-piperazinil)-metanona (JNJ-7777120), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y,

eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como **antagonistas de PAF** se pueden utilizar según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo compuesto por lexipafant y los compuestos

- 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina y
- 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como inhibidores de **PI3 quinasas** se utilizan, de acuerdo con la invención, preferentemente, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en:

- 5-(quinoxalin-6-il-metilen)tiazolidin-2,4-diona (AS-605240),
- 2-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-5-metil-3-(2-metilfenil)-4(3H)-quinazolinona (C-87114), y
- 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (BEZ-235),

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables, profármacos, solvatos o hidratos.

Como **antagonistas de CXCR1 o CXCR2** se utilizan según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en 3-[[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]ciclobut-3-en-1,2-diona (SCH-527123), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, even-

tualmente, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, profármacos, solvatos o hidratos.

Como **sustancias antitusivas** se utilizan según la invención, compuestos seleccionados del grupo consistente en hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables, profármacos, solvatos o hidratos.

Para el tratamiento de **enfermedades inflamatorias y/o edematosas de la piel y mucosas** los compuestos de la Fórmula general I según la invención se pueden combinar, por ejemplo, con sustancias seleccionadas del grupo consistente en metotrexato, ciclosporina, esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos, análogos de la vitamina D, fumaratos, inhibidores de PDE4 y antagonistas de TNF, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, profármacos, solvatos o hidratos.

Como inhibidores de calcineurina se utilizan, de acuerdo con la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en tacrolimo y pimecrolimo.

Como análogo de la vitamina D se utiliza según la invención, preferentemente, calcipotriol.

Como fumarato se utiliza según la invención, preferentemente, BG 12 (fumarato oral).

Como antagonistas de TNF se utilizan según la invención, preferentemente, compuestos seleccionados del grupo consistente en etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) y adalimumab (Humira).

La dosificación necesaria para conseguir un efecto analgésico asciende, en el caso de administración intravenosa, convenientemente a 0,01 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferentemente a 0,1 hasta 1 mg/kg, y en el caso de administración oral a 0,1 hasta 8 mg/kg de peso corporal, preferentemente a 0,5 hasta 3 mg/kg, una, dos o tres veces al día. Los compuestos preparados según la invención pueden ser administrados por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdérmica u oral, en donde para la inhalación son adecuadas, en especial, las formulaciones en aerosol. Pueden incorporarse en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios, eventualmente junto con uno o varios excipientes y/o agentes diluyentes inertes, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua,

agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa tales como grasa endurecida.

PARTE EXPERIMENTAL

Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, espectros de ^{1}H-RMN y/o de masas. Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes. Las unidades de volumen indicadas en el caso del amoniaco se refieren a una solución concentrada de amoniaco en agua.

En tanto no se indique lo contrario, las soluciones de ácidos, bases y sales utilizadas en la elaboración de las soluciones de reacción son sistemas acuosos de las concentraciones indicadas.

Para las purificaciones cromatográficas se utiliza gel de sílice de la firma Millipore (MATREX™, 35 a 70 µm) o Alox (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63 a 200 µm, nº de Artículo: 1.01097.9050).

En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

DC	cromatograma en capa fina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	*N*,*N*-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-aza-benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)
RP	fase inversa
R_t	tiempo de retención
terc.	terciario
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

TEA trietilamina

THF tetrahidrofurano

XPhos 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo

Se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analíticos:

Método 1: Columna: Merck Cromolith Flash RP18e, 4,6 x 25 mm

Eluyente A: agua / ácido fórmico al 0,1 %

Eluyente B: acetonitrilo /ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,0	90,0	10,0	1,6
2,7	10,0	90,0	1,6
3,0	10,0	90,0	1,6
3,3	90,0	10,0	1,6

Método 2: Columna: Waters, Sunfire C18, 4,6 x 30 mm; 3,5 µm

Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%

Eluyente B: Metanol / 0,1% ácido trifluoroacético

Temperatura: 60°C

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,0	95	5	4,0
0,15	95	5	4,0

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
1,7	0	100	4,0
2,25	0	100	4,0

Método 3: Columna: Waters, Xbridge, C18, 4,6 x 30 mm; 3,5 µm

Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%

Eluyente B: Metanol / 0,1% ácido trifluoroacético

Temperatura: 60°C

Gradiente:

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,0	95	5	4,0
0,15	95	5	4,0
1,7	0	100	4,0
2,25	0	100	4,0

Método 4: Columna: Agilent, StableBond, C18, 3 x 30 mm; 1,8 µm

Eluyente A: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%

Eluyente B: acetonitrilo

Temperatura: 60°C

Gradiente:

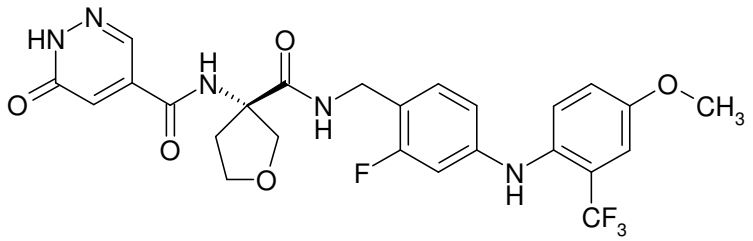
Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,0	95	5	2,2

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en mL/min
0,05	95	5	2,2
1,40	0	100	2,2
1,80	0	100	2,2

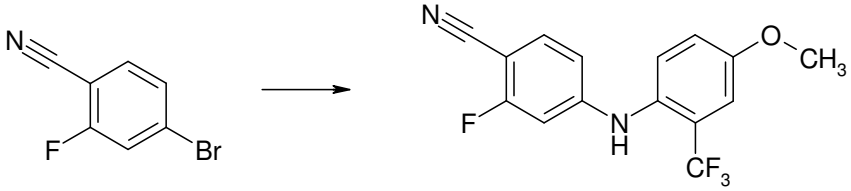
Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

{3-[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (*S*)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



1a) 2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (10,46 mmol) en 50 mL de tolueno se agregaron, bajo nitrógeno, trifluoruro de 2-amino-5-metoxi-benceno (10,46 mmol), K_3PO_4 (15,7 mmol), Xphos (1,05 mmol) y $Pd_4(dba)_3$ (0,314 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 horas en un baño a una temperatura de 110°C. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se agitó con 150 mL de agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró por evaporación. De esta forma, el producto se obtuvo con un rendimiento de 87% del valor teórico.

$C_{15}H_{10}F_4N_2O$ (310,2)

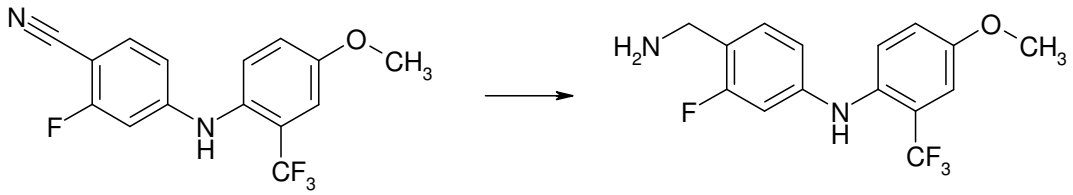
Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 311

[M-H]- = 309

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; éter de petróleo / éster etílico del ácido acético 7:3):

R_f = 0,48

1b) 2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamina



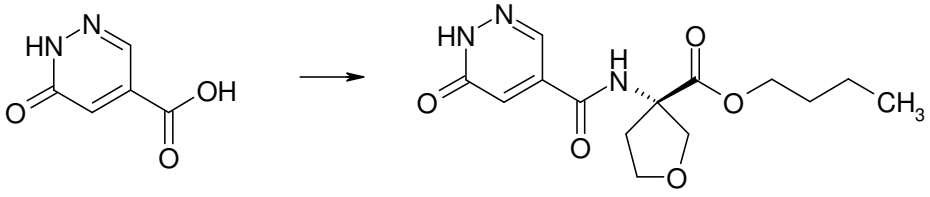
A temperatura ambiente, se hidrogenó 2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo (2,85 g, 9,19 mmol) en 40 mL de solución metanólica de amoniaco saturada, tras la adición de 300 mg de níquel Raney. Después de retirar por filtración el catalizador y evaporar, el producto se obtuvo con un rendimiento de 99% del valor teórico.

$C_{15}H_{14}F_4N_2O$ (314,3)

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; diclorometano/etanol 19:1):

R_f = 0,21

1c) Éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



Una solución de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico (10,5 g, 74,9 mmol), TBTU (25,3 g, 78,7 mmol), trietilamina (20,9 mL) y 40 mL de DMF en 200 mL de THF se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico (14,0 g, 74,9 mmol) y se continuó agitando durante la no-

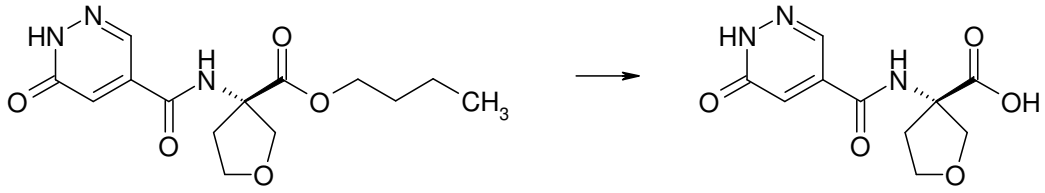
che. Para su procesamiento, la solución se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se agitó con 200 mL de éster etílico de ácido acético. Esta solución se lavó dos veces con solución al 5% de hidrógeno-carbonato sódico y, a continuación, se secó y evaporó.

De esta forma, el producto se obtuvo con un rendimiento de 90% del valor teórico.

$C_{14}H_{19}N_3O_5$ (309,3)

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; diclorometano/etanol 19:1): R_f = 0,16

1d) Ácido (*S*)-3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

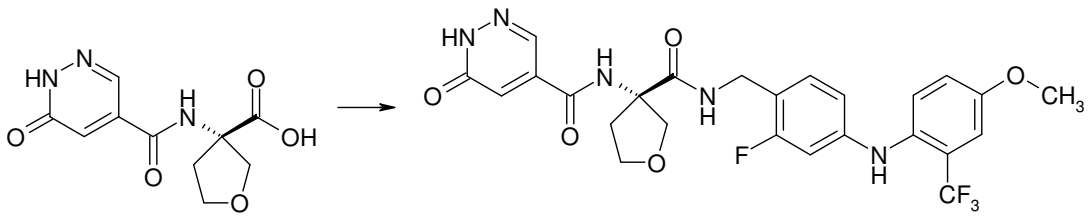


Se agitó vigorosamente éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (21,0 g, 67,9 mmol) en 200 mL de sosa alcalina 1N durante 1 hora. Entonces, la mezcla se extrajo dos veces con sendos 100 mL de éter dietílico, y la fase acuosa alcalina se mezcló con 50 mL de ácido clorhídrico 4N. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se agitó con 150 mL de etanol. Seguidamente, se retiraron por filtración los componentes no disueltos, y el filtrado se evaporó. De esta forma, el producto se obtuvo con un rendimiento de 71% del valor teórico. El producto así obtenido se continuó procesando sin purificar.

$C_{10}H_{11}N_3O_5$ (253,2)

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,32 (m, 2H); 3,84 (t, 2H); 3,95 (d, 1H); 4,12 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 9.21 (s ancho; 1H).

1e) {3-[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido (*S*)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carboxílico



Se disolvió ácido (*S*)-3-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-4-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,55 mmol) en una mezcla de 30 mL de tetrahidrofurano, 4 mL de DMF y 0,15 mL de trietilamina; a continuación, se agregó TBTU (0,19 g, 0,58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, se agregó 2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamina (0,17 g, 0,55 mmol, de 1b) y se agitó durante 2 horas adicionales. Dado que se continuó obteniendo amina que no había reaccionado, se agregaron todavía 10 mg del ácido y 20 mg de TBTU y se siguió agitando durante la noche. A continuación, se evaporaron los disolventes y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol / amoniaco: 95 / 5 / 0,5). De esta forma, el producto se obtuvo con un rendimiento de 19% del valor teórico.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_5$ (549,5)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 550

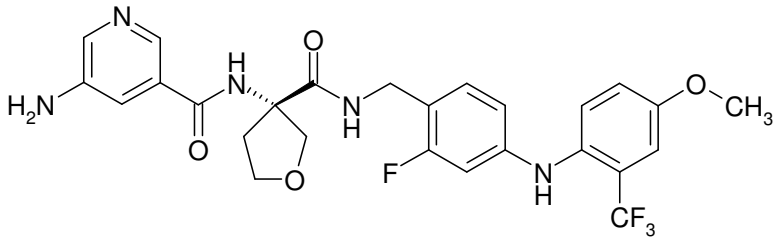
[M-H]- = 548

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; diclorometano / metanol / amoniaco: 9 / 1 / 0,1).

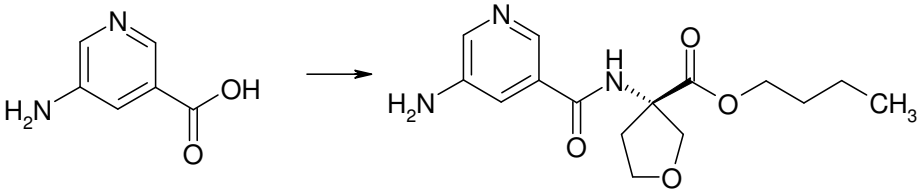
R_f = 0,46

Ejemplo 2

(*S*)-5-amino-N-{3-[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluormetil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



2a) Éster *n*-butílico del ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 1c), se hizo reaccionar ácido 5-aminopiridin-3-carboxílico (72,4 mmol) con éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico (72,4 mmol). De esta forma, el producto se obtuvo con un rendimiento de 96% del valor teórico.

$C_{15}H_{21}N_3O_4$ (307,3)

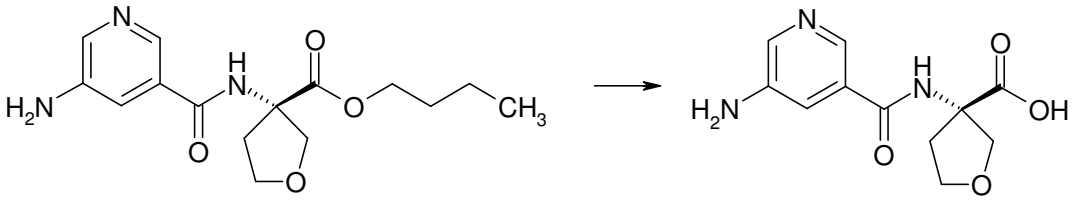
Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 308

[M-H]- = 306

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; éste etílico de ácido acético / etanol 9:1):

R_f = 0,58

2b) Ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



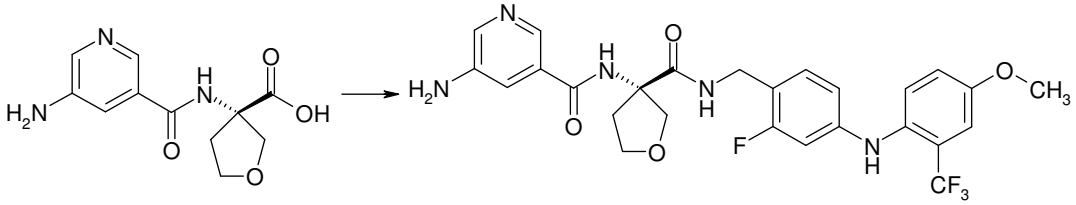
De forma análoga al Ejemplo 1d), se saponificó éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (69,9 mmol) con sosa alcalina. El producto se obtuvo con un rendimiento de 86% del valor teórico.

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251,2)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 252

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,33 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 5,48 (s ancho, 2H); 7,27 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 12,60 (s ancho, 1H);

2c) (*S*)-5-amino-N-{3-[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluormetil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



De forma análoga al Ejemplo 1e), se hizo reaccionar ácido (*S*)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,55 mmol) con 2-fluoro-4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilamina (0,55 mmol, de 1b). El producto se obtuvo con un rendimiento de 27% del valor teórico.

$C_{26}H_{25}F_4N_5O_4$ (547,5)

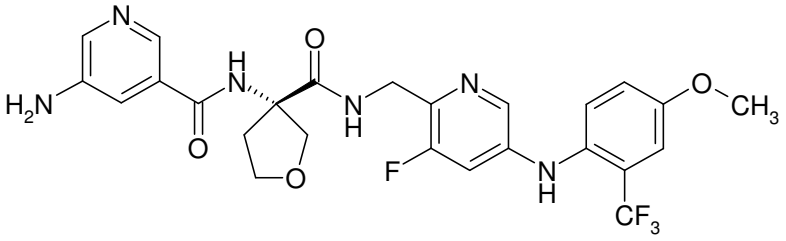
Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 548

[M-H]- = 546

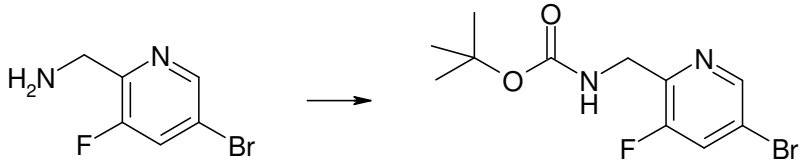
HPLC: Rt = 2,44 min (método 1)

Ejemplo 3

(*S*)-5-amino-N-(3-{[3-fluoro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



3a) Éster *terc.*-butílico del ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il-metil)-carbámico



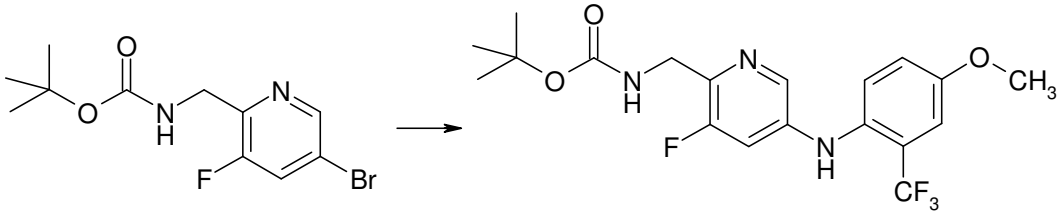
Una solución de 2-aminometil-3-fluoro-5-bromo-piridina (185 mg, 0,77mmol) en 8 mL de diclorometano se mezcló, bajo refrigeración en un baño de hielo, con 0,32 mL de trietilamina y dicarbonato de di-*terc.*-butilo (167,2 mg, 0,77 mmol) y, a continuación, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después del procesamiento convencional de la mezcla de reacción, el producto se obtuvo con un rendimiento de 72% del valor teórico.

$C_{11}H_{14}BrFN_2O_2$ (305,14)

MS (ESI): [M+H]+ = 305/7

HPLC: Rt = 2,31 min (método 1)

3b) Éster *terc.*-butílico del ácido [3-fluoro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbámico



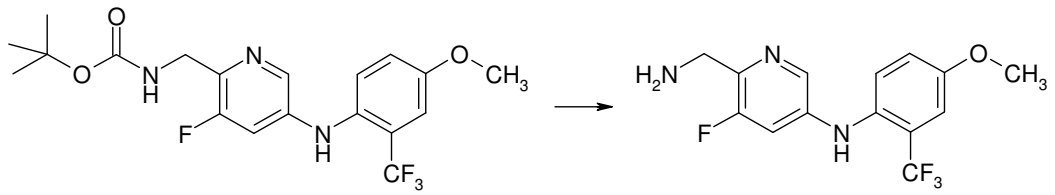
De forma análoga al Ejemplo 1a), se hizo reaccionar éster *terc.*-butílico del ácido (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il-metil)-carbámico (0,55 mmol) con 4-metoxi-2-trifluorometil-anilina. El producto bruto se purificó por cromatografía (columna: Varian Pursuit XRS C18; 10 µM; 41,4 x 250 mm. Gradiente: acetonitrilo / agua /CF_3COOH: 10 / 90 / 0,1 → 100 / 0 / 0,1). De esta forma, el producto se obtuvo con un rendimiento de 26% del valor teórico.

$C_{19}H_{21}F_4N_3O_3$ (415,4)

MS (ESI): [M+H]+ = 416

HPLC: Rt = 2,77 min (método 1)

3c) (6-aminometil-5-fluoropiridin-3-il)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina

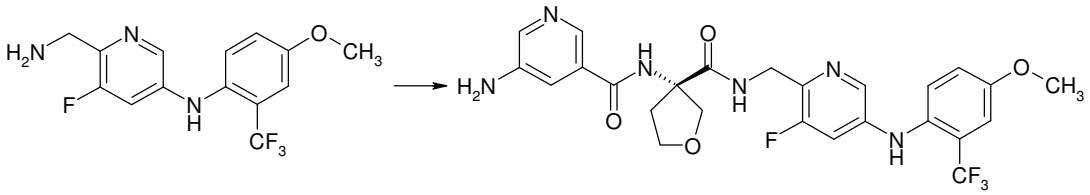


El éster *terc.*-butílico del ácido [3-fluoro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbámico (0,13 mmol) se agitó durante 2 horas a 60°C en una mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico semi-concentrado y 3 mL de dioxano. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se agitó con 3 mL de tolueno, y se volvió a evaporar. El producto bruto obtenido de esta forma (89% del valor teórico) se continuó utilizando sin purificación adicional.

$C_{14}H_{13}F_4N_3O$ (315,3)

MS (ESI): [M+H]+ = 316

3d) (*S*)-5-amino-N-(3-{[3-fluoro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-carbamoil}-tetrahidro-furan-3-il)-nicotinamida



De forma análoga al Ejemplo 1e), se hizo reaccionar ácido (*S*)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (de 2b) con (6-aminometil-5-fluoropiridin-3-il)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina. El producto se obtuvo con un rendimiento de 34% del valor teórico.

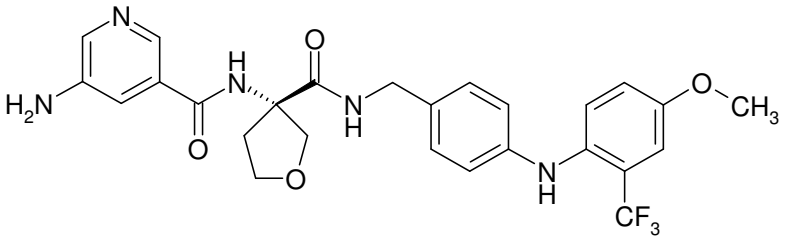
$C_{25}H_{24}F_4N_6O_4$ (548,5)

MS (ESI): [M+H]+ = 549

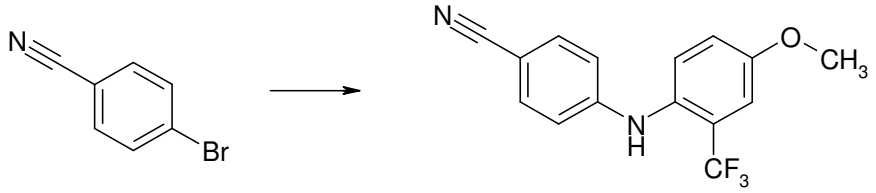
HPLC: Rt = 2,55 min (método 1)

Ejemplo 4

(*S*)-5-amino-N-{3-[4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



4a) 4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo



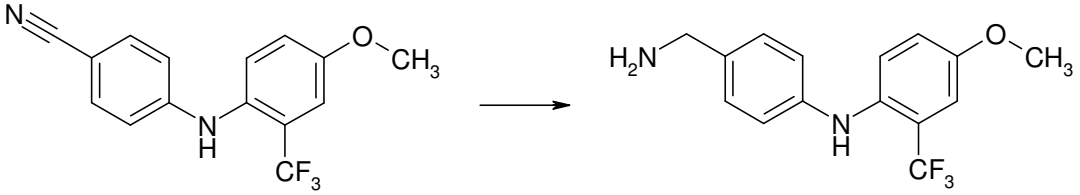
De forma análoga al Ejemplo 1a), se hizo reaccionar 4-bromo-benzonitrilo con 2-trifluorometil-4-metoxi-anilina. Después de la purificación cromatográfica sobre gel de sílice (éter de petróleo con 10 hasta 30% de éster etílico de ácido acético), se obtuvo 4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo con un rendimiento de 60,5% del valor teórico.

$C_{15}H_{11}F_3N_2O$ (292,3)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 293

[M-H]- = 291

4b) (4-aminometil-fenil)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina

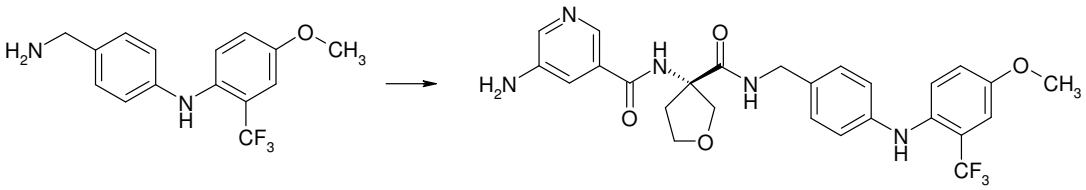


Se hidrogenaron 3,7 g (12,7 mmol) de 4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo en una solución 7N de amoniaco en metanol (100 mL), bajo adición de níquel Raney a temperatu-

ra ambiente. Después de retirar el catalizador por filtración y eliminar por destilación el disolvente, el producto bruto obtenido de esta forma se siguió utilizando sin purificación adicional.

$C_{15}H_{15}F_3N_2O$ (296,3)

4c) (*S*)-5-amino-*N*-{3-[4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-bencilcarbamoil]-tetrahidrofuran-3-il}-nicotinamida



De forma análoga al Ejemplo 1e), se hizo reaccionar ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (1,00 mmol) con (4-aminometil-fenil)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina (1,00 mmol, del Ejemplo 4b)). El producto se obtuvo con un rendimiento de 32% del valor teórico.

$C_{26}H_{26}F_3N_5O_4$ (529,5)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 530

[M-H]- = 528

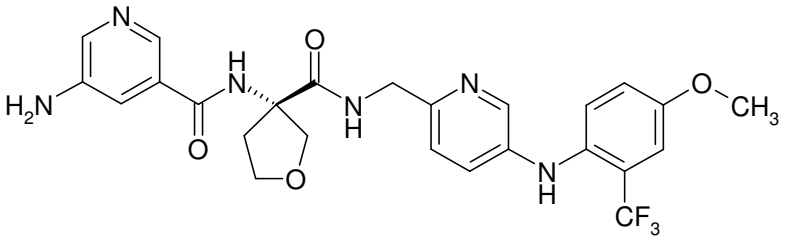
HPLC: Rt = 0,842 min (método 4)

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; diclorometano/etanol 9:1 + 1% NH_4OH):

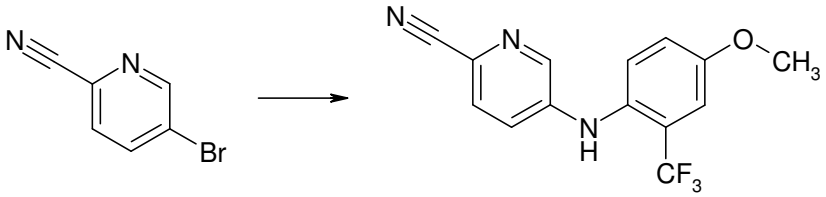
R_f = 0,25

Ejemplo 5

(*S*)-5-amino-*N*-(3-{[5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



5a) 5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo



De forma análoga al Ejemplo 1a), se hizo reaccionar 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo con 2-trifluorometil-4-metoxi-anilina. Después de la purificación cromatográfica sobre gel de sílice (éter de petróleo con 10 hasta 30% de éster etílico de ácido acético), se obtuvo 4-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-benzonitrilo con un rendimiento de 97,4% del valor teórico.

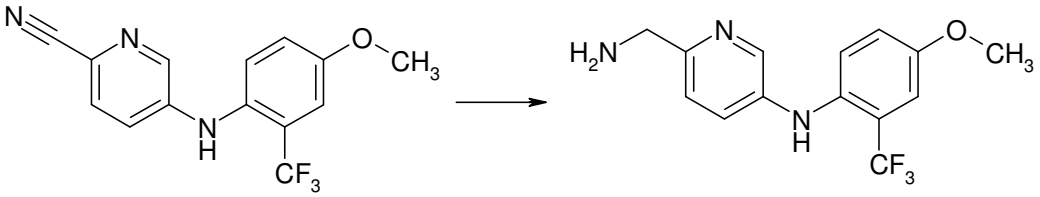
$C_{14}H_{10}F_3N_3O$ (293,2)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 294

[M-H]- = 292

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 3,87 (s, 3H); 6,88 (dd, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,62 (s, 1H) ppm.

5b) (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina



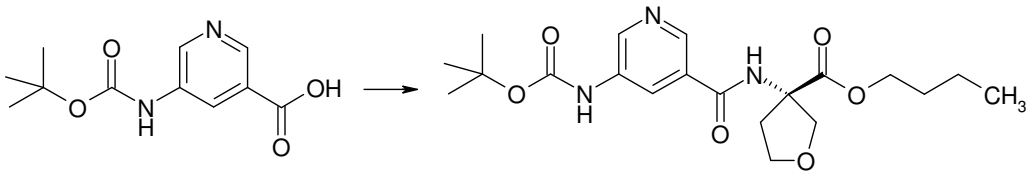
De forma análoga al Ejemplo 4b, se hidrogenó 5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo (1,71 mmol) en una solución 7N de amoniaco en metanol (30 mL), bajo la adición de níquel Raney, a temperatura ambiente. Después de retirar el catalizador por filtración y eliminar por destilación el disolvente, el producto bruto obtenido de esta forma se siguió utilizando sin purificación adicional.

$C_{14}H_{14}F_3N_3O$ (297,3)

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; diclorometano/etanol 9: 1):

R_f = 0,11

5c) Éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-[(5-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



Se mezcló una suspensión de ácido 5-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-carboxílico (2,5 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano con *N*,*N*-carbodiimidazol (2,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se agregó una solución de éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-amino-tetrahidrofuran-3-carboxílico (2,5 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Seguidamente, se retiró el disolvente por destilación y el producto bruto obtenido de esta forma se purificó por cromatografía (gel de sílice; diclorometano con etanol al 1-25%).

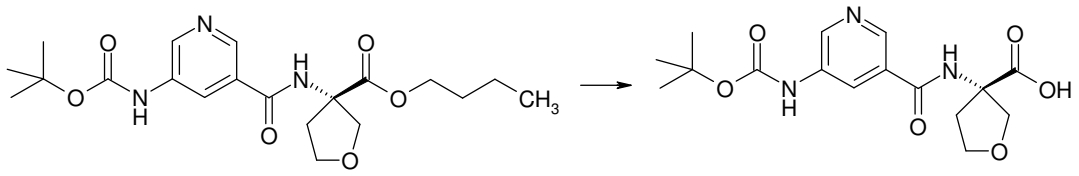
Rendimiento: 31% del teórico

$C_{20}H_{29}N_3O_6$ (407,5)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 408

[M-H]- = 406

5d) Ácido (*S*)-3-[(5-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico



Se mezcló una solución de éster *n*-butílico del ácido (*S*)-3-[(5-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (29,7 mmol) en 150 mL de metanol con 60 mL de

sosa alcalina 1N, y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Seguidamente, se retiró el metanol por destilación, se lavó la solución con 50 mL de éter *terc*-butil-metílico y, por último, se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 4N. El producto precipitado tras esta operación se retiró por filtración y se continuó utilizando sin purificación adicional.

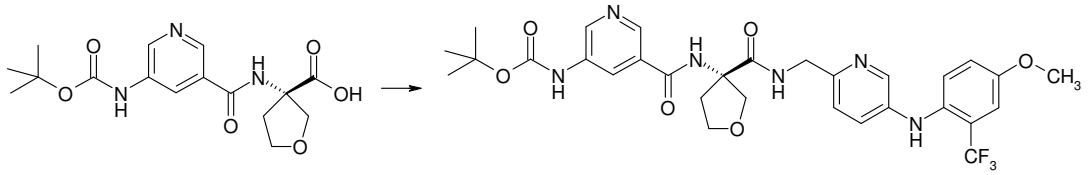
Rendimiento: 94% de la teoría

$C_{16}H_{21}N_3O_6$ (351,4)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 352

[M-H]- = 350

5e) Éster *terc*.-butílico del ácido (*S*)-[5-(3-{[5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il-carbamoil)-piridin-3-il]-carbámico



De forma análoga al Ejemplo 1e), se hizo reaccionar ácido (*S*)-3-[(5-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (producto del Ejemplo 5d, 1,7 mmol) con (6-aminometil-piridin-3-il)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina (producto del Ejemplo 5b, 1,7 mmol). El producto se purificó por cromatografía (gel de sílice, diclorometano con metanol al 0-10%).

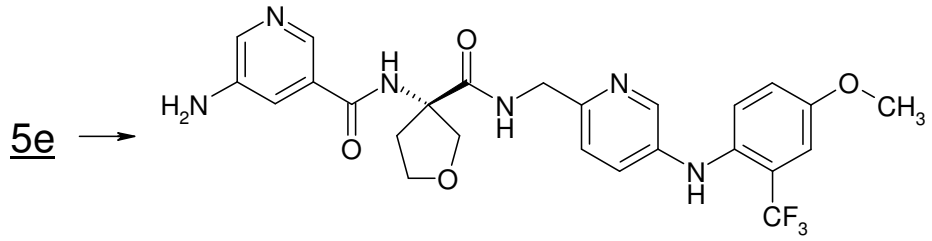
Rendimiento: 69% del valor teórico

$C_{30}H_{33}F_3N_6O_6$ (630,6)

Cromatograma de capa fina (gel de sílice; diclorometano/etanol 9: 1):

R_f = 0,46

5f) (*S*)-5-amino-*N*-(3-{[5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



Se agitó éster *terc.*-butílico del ácido (*S*)-[5-(3-{[5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il-carbamoil)-piridin-3-il]-carbámico (producto del Ejemplo 5e, 1,2 mmol) en una solución 4N de HCl en dioxano (20 mL) durante dos horas a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó hasta sequedad, el residuo se extendió frotando con aprox. 20 mL de éter dietílico y se aspiró.

Rendimiento: 82% del teórico

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_4$ (530,5)

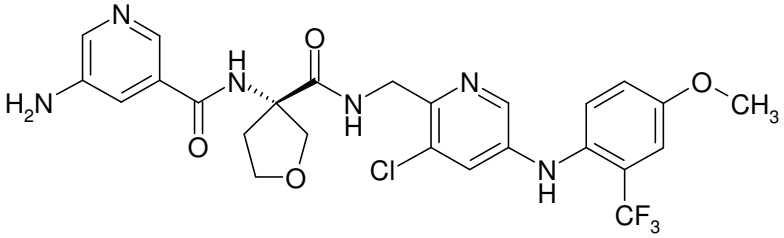
Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 531

[M-H]- = 529

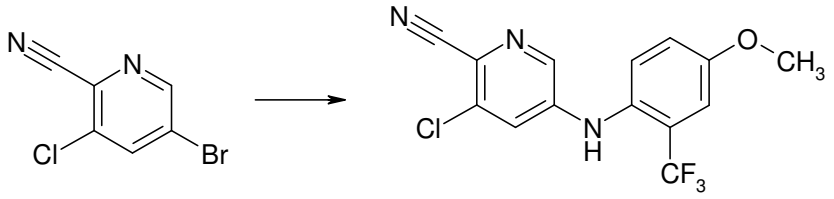
HPLC: Rt = 1,014 min (método 3)

Ejemplo 6

(*S*)-5-amino-*N*-(3-{[3-cloro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



6a) 3-cloro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo



De forma análoga al Ejemplo 1a), se hizo reaccionar 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carbonitrilo (2,3 mmol) con 4-metoxi-2-trifluoroanilina (2,3 mmol). Después de la purificación cromatográfica sobre gel de sílice (éter de petróleo con éster etílico de ácido acético al 15 hasta 30%) se obtuvo el producto con un rendimiento de 27% del valor teórico.

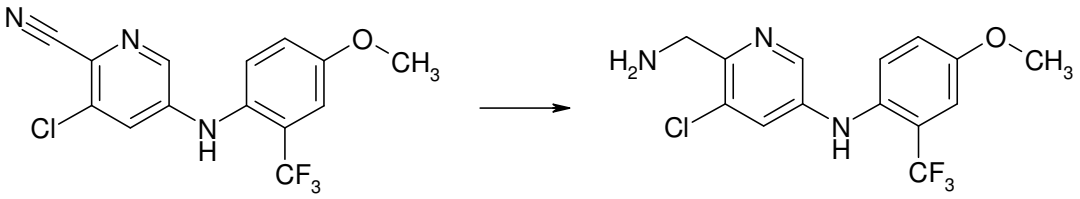
$C_{14}H_9ClF_3N_3O$ (327,7)

Espectro de masas (ESI): [M+H]+ = 328

[M-H]- = 326

HPLC: Rt = 1,558 min (método 2)

6b) (6-aminometil-5-cloro-piridin-3-il)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina



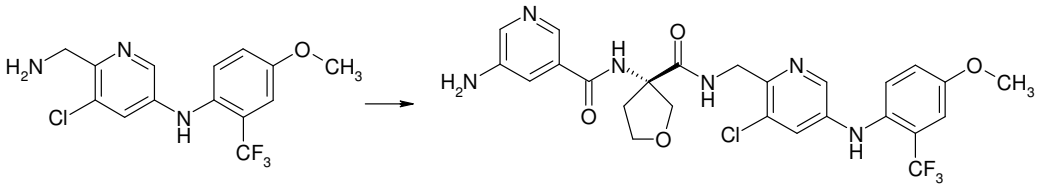
Se mezcló una solución de 3-cloro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-carbonitrilo (0,64 mmol) en 10 mL de etanol y 0,1 mL de ácido clorhídrico (al 37%) con 30 mg de Pd/carbón (al 10%) y, bajo agitación, se hidrogenó a temperatura ambiente. A continuación, se retiró el catalizador por filtración y se evaporó la solución. El producto así obtenido se continuó empleando sin purificar.

Rendimiento: 99% de la teoría

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3O$ (331,7)

HPLC: Rt = 1,167 min (método 2)

6c) (*S*)-5-amino-*N*-(3-{[3-cloro-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenilamino)-piridin-2-il-metil]-carbamoil}-tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



De forma análoga al Ejemplo 1e), se hizo reaccionar (6-aminometil-5-cloropiridin-3-il)-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-amina (1,3 mmol) con ácido (S)-3-[(5-amino-piridin-3-carbonil)-amino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico (producto del Ejemplo 2b, 1,3 mmol). Después de la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1, con amoniaco al 3-8%) se obtuvo el producto con un rendimiento de 13% del valor teórico.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_4$ (564,9)

^{1}H-RMN (d_6-DMSO): δ = 2,27 2.46 (m, 2H); 3,78 - 3,88 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,24 - 4,38 (m, 2H); 5,49 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 7,27 - 7,31 (m, 3H); 7,35 - 7,41 (m, 1H); 7,85 (d, 2H); 7,95 (m, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,80 (s, 1H) ppm.

Los siguientes ejemplos describen formas de administración farmacéuticas que contienen como principio activo cualquier compuesto de la Fórmula general I, pero sin limitar el alcance de la presente invención a ellas:

Ejemplo I

Ampolla seca con 75 mg de sustancia activa por cada 10 ml

Composición:

sustancia activa	75,0 mg
manitol	500 mg
agua para inyección hasta	10,0 ml

Preparación:

Se disuelven en agua la sustancia activa y manitol. Después de envasar, se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para inyección.

Ejemplo II

Comprimido con 50 mg de sustancia activa

Composición:

(1) sustancia activa	50,0 mg
(2) lactosa	98,0 mg
(3) almidón de maíz	50,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado seco se agrega (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo III

Comprimido con 350 mg de sustancia activa

Composición:

(1) sustancia activa	350,0 mg
(2) lactosa	136,0 mg
(3) almidón de maíz	80,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) estearato de magnesio	4,0 mg
	600,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado seco se agrega (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo IV

Cápsulas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

(1) sustancia activa	50,0 mg
(2) almidón de maíz seco	58,0 mg
(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
(4) estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

Preparación:

Se mezcla (1) triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para envasado de cápsulas en cápsulas ensamblables de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo V

Cápsulas con 350 mg de sustancia activa

Composición:

(1) sustancia activa	350,0 mg
(2) almidón de maíz seco	46,0 mg
(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

Preparación:

Se mezcla (1) triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para envasado de cápsulas en cápsulas ensamblables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo VI

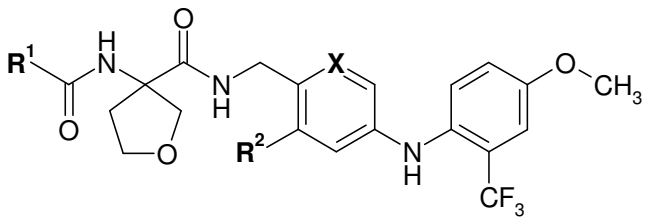
Supositorios con 100 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

sustancia activa	100,0 mg
polietilenglicol (peso molecular 1500)	600,0 mg
polietilenglicol (peso molecular 6000)	460,0 mg
monoestearato de polietilensorbitán	840,0 mg
	2000,0 mg

REIVINDICACIONES

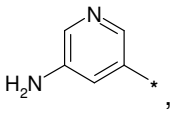
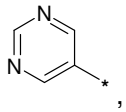
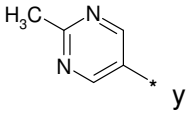
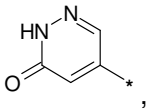
1. Compuestos de la Fórmula general **I**



, (I)

en donde significan

R^1 un grupo seleccionado de

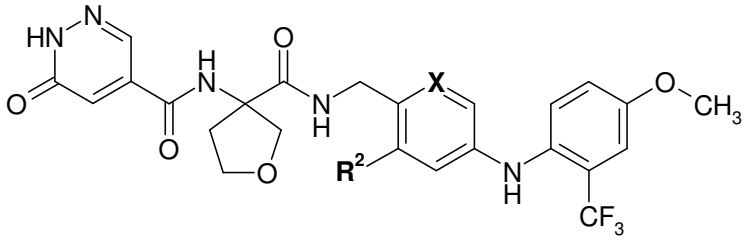

,

,

y

,

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

2. Compuestos de la Fórmula general **Ia**,



, (**Ia**)

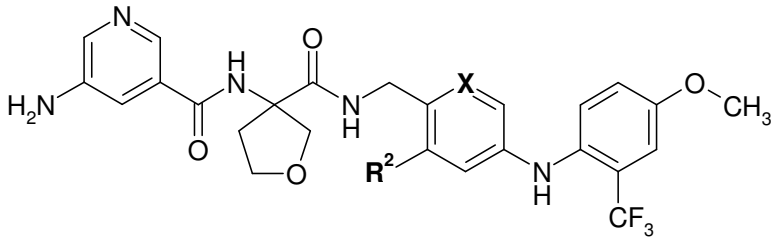
en la cual significan

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

3. Compuestos de la Fórmula general **Ib**,



, (**Ib**)

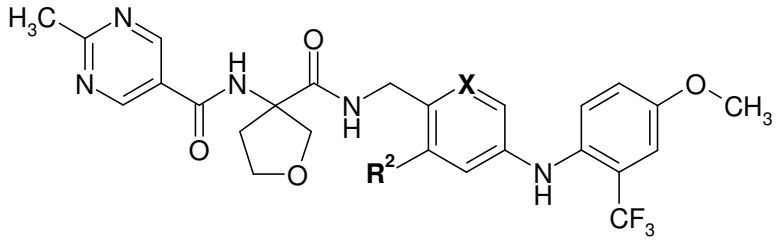
en la cual significan

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

4. Compuestos de la Fórmula general **Ic**,



, (**Ic**)

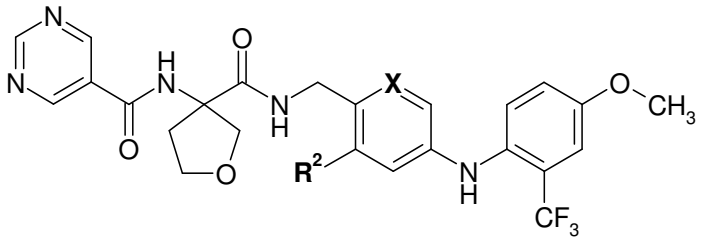
en la cual significan

R^2 H, Cl o F, y

X CH o N,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

5. Compuestos de la Fórmula general **Id**,



, (**Id**)

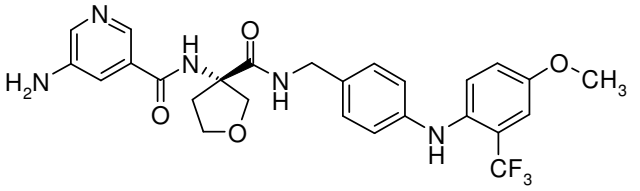
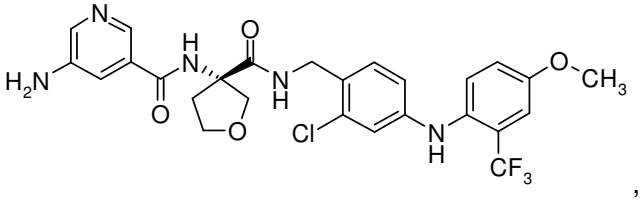
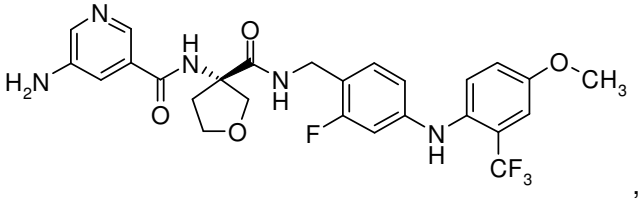
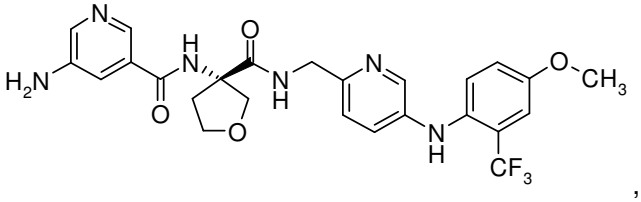
en la cual significan

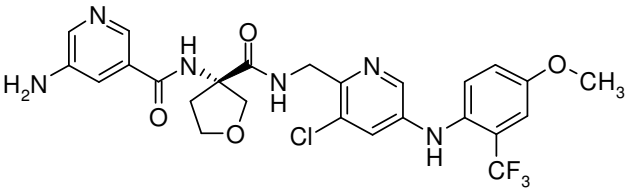
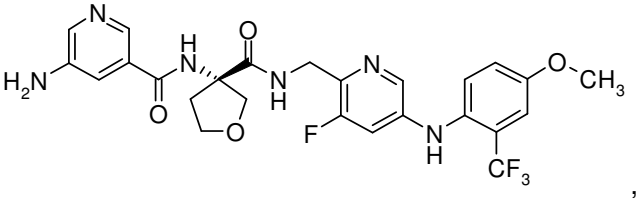
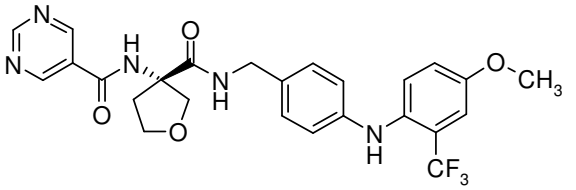
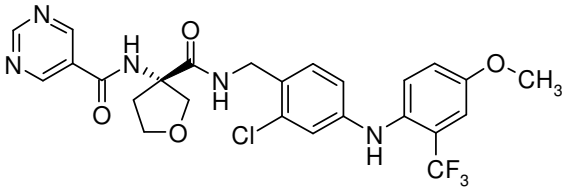
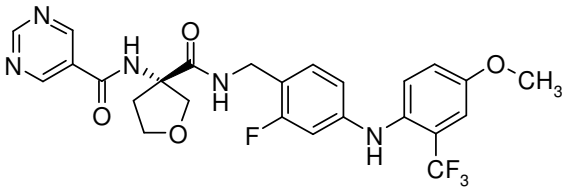
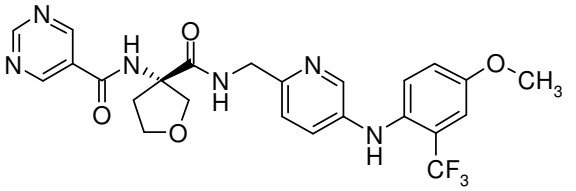
R^2 H, Cl o F, y

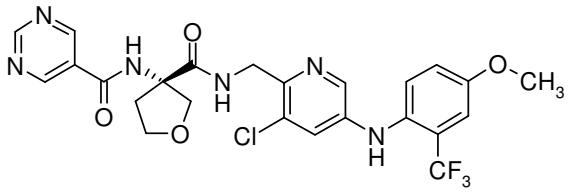
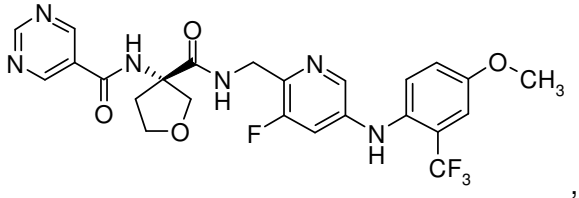
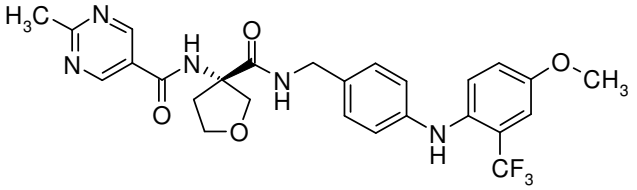
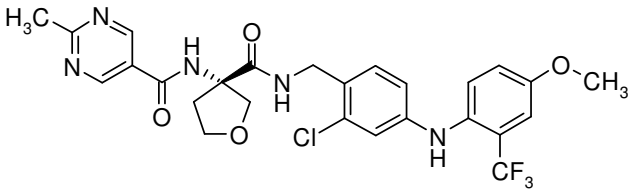
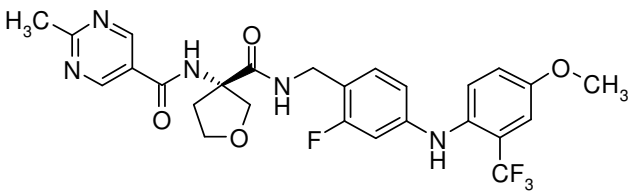
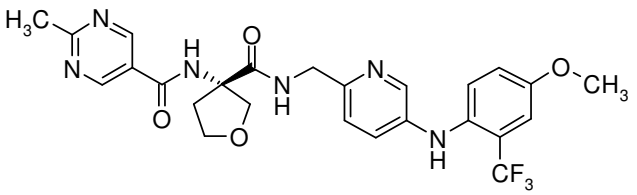
X CH o N,

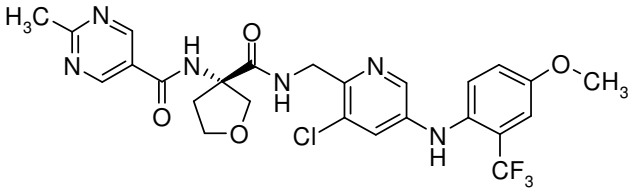
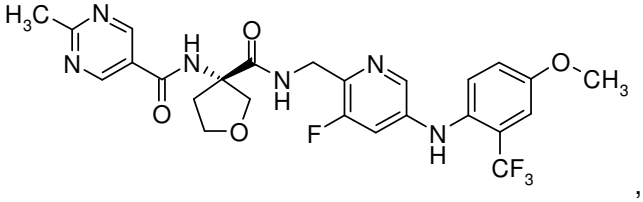
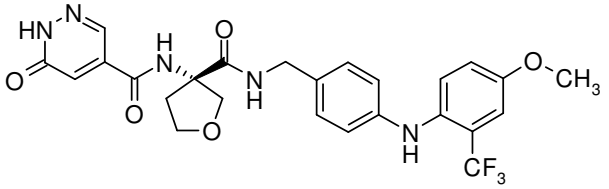
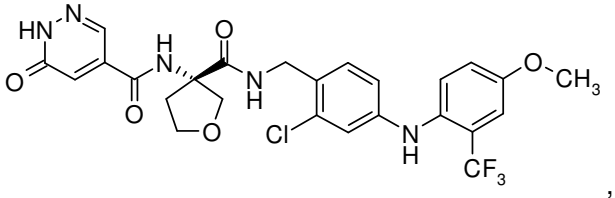
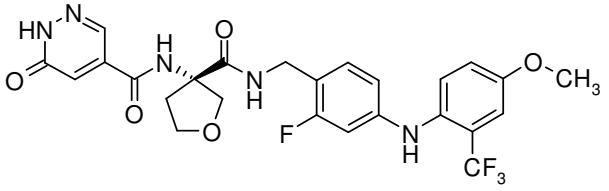
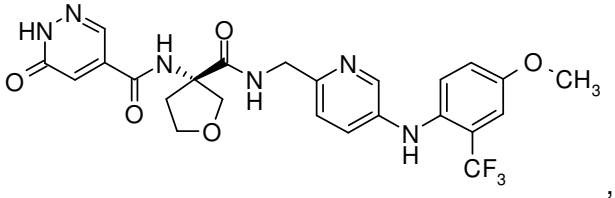
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

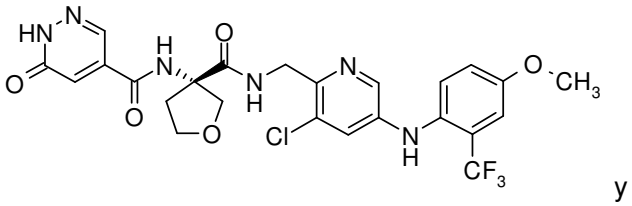
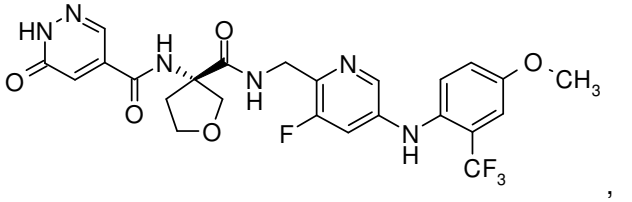
6. Los siguientes compuestos de la Fórmula general **I** según la reivindicación 1:

Nº	**Estructura**
(1)	 ,
(2)	 ,
(3)	 ,
(4)	 ,

Nº	Estructura
(5)	 ,
(6)	 ,
(7)	 ,
(8)	 ,
(9)	 ,
(10)	 ,

Nº	Estructura
(11)	 ,
(12)	 ,
(13)	 ,
(14)	 ,
(15)	 ,
(16)	 ,

Nº	Estructura
(17)	 ,
(18)	 ,
(19)	 ,
(20)	 ,
(21)	 ,
(22)	 ,

Nº	Estructura
(23)	 y
(24)	 ,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

7. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

8. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 7, además de, eventualmente, uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

9. Compuesto de la Fórmula general **I** según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, para ser utilizado como medicamento.

10. Compuesto de la Fórmula general **I,** según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, para el tratamiento agudo o profiláctico de dolores agudos, dolores viscerales, dolores neuropáticos, dolores inflamatorios/mediados por receptores del dolor, dolores tumorales y enfermedades asociadas a los dolores de cabeza.

11. Compuesto de la Fórmula general **I**, según al menos una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, para el tratamiento agudo o profiláctico de la osteoartritis.

12. Compuesto de la Fórmula general **I**, según al menos una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, para el tratamiento agudo o profiláctico del asma, de la bronquitis crónica o de la EPOC.

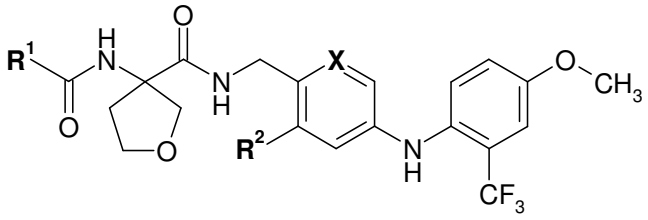
13. Compuesto de la Fórmula general **I**, según al menos una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, para el tratamiento de dermatitis alérgicas y no alérgicas, dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras, quemaduras solares, inflamaciones bacterianas, irritaciones e inflamaciones desencadenadas por sustancias químicas o naturales (plantas, insectos, picaduras de insectos), y prurito.

14. Procedimiento para la fabricación de un medicamento según la reivindicación 8, caracterizado por que se incorpora, de forma no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

RESUMEN

COMPUESTOS DE TETRAHIDROFURANILO DISUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR B1 DE BRADIQUININA

Objeto de la presente invención son compuestos de tetrahidrofuranilo disustituidos de la Fórmula general **I**



(I)

en la que las variables $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y **X** se definen de la forma descrita a continuación, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, que poseen propiedades valiosas, un procedimiento para su fabricación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente efectivos, así como su fabricación y uso.

PATENT COOPERATION TREATY

TRANSLATION

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	see form PCT/ISA/210
Applicant's or agent's file reference P01-2658/WO1	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2011/064260	19.08.2011	20.08.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, A61K31/455, A61K31/506, A61K31/501, A61P29/00, A61P11/00, A61P19/02, A61P17/00

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the opinion
☒	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☒	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/EP	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/064260

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into _____ , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing

      ☐ contained in the international application as filed

      ☐ filed together with the international application in electronic form

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/064260

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

1 The priority date claimed is valid.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/064260

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

2 Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/016886 A1
D2: WO 2009/027450 A1 cited in the application
D3: WO 2010/057899 A1 cited in the application

3 Novelty

3.1 The present application relates to compounds of the formula I and salts thereof, to medicaments comprising these, to the medical use thereof and to processes for preparation thereof. Said compounds bind to the bradykinin B1 receptor.

3.2 Compounds of the formula I were not disclosed in the prior art and the subject matter of claim 1 is therefore novel. All other claims are dependent on claim 1 or relate to said novel compounds, and the subject matter thereof is therefore likewise novel.

4 Inventive step

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

4.1 D1-D3 describe the closest prior art, namely compounds as bradykinin B1 receptor antagonists for treatment of pain. The compounds claimed in the present application differ from the compounds from D1, D2 and D3 by the tetrahydrofuranyl radical (rather than cyclopropyl radical in D1 and D2 or cycloalkyl radical in D3) and by the anilinic nitrogen on the trifluoromethylphenyl radical (rather than direct bond to the adjacent ring in D1 and D3 or O in D2). The problem addressed by the present invention can therefore be considered that of providing alternative compounds which act as bradykinin B1 receptor antagonists and are therefore useful for treatment of pain. In view of the data on page 14, it appears plausible that the problem has been solved by the provision of the compounds claimed.

4.2 In the light of D1, D2 and/or D3, the compounds claimed were neither suggested nor was it obvious that they have the desired pharmacological activity, even though several structural alterations to the compounds from D1-D3 have been undertaken. An inventive step can therefore be acknowledged.

Box No. VII **Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

5 Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite document D1 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/064260

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

6 Claims 2-5 contain all the features of claim 1 and are therefore not formulated correctly, i.e. as claims dependent on the latter (PCT Rule 6.4).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/064260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 A61K31/455 A61K31/506
A61K31/501 A61P29/00 A61P11/00 A61P19/02 A61P17/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/016886 A1 (MERCK & CO INC [US]; ANTHONY NEVILLE J [US]; GOMEZ ROBERT [US]; JOLLY) 24 February 2005 (2005-02-24) claims 1, 11-13	1-14
A	WO 2009/027450 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HAUEL NORBERT [DE]; CECI ANGELO [DE]; C) 5 March 2009 (2009-03-05) cited in the application claim 1	1-14
A	WO 2010/057899 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; CECI ANGELO [DE];) 27 May 2010 (2010-05-27) cited in the application claims 1, 8-11	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2011	16/11/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/064260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016886 A1	24-02-2005	AU 2004265300 A1	24-02-2005
		CA 2534188 A1	24-02-2005
		EP 1654232 A1	10-05-2006
		JP 2007501790 A	01-02-2007
WO 2009027450 A1	05-03-2009	AR 070750 A1	05-05-2010
		CA 2697946 A1	05-03-2009
		EP 2188254 A1	26-05-2010
		JP 2010536930 A	02-12-2010
		TW 200911761 A	16-03-2009
		US 2011263626 A1	27-10-2011
WO 2010057899 A1	27-05-2010	NONE	

(Glosario)

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property righ, also to file Unfair competition actions and request injunctions** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

ESTEVE QUÍMICA, S.A.

domiciliado en

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona, España

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual y también para presentar acciones de competencia desleal y pedir medidas cautelares a nombre** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Mr. David Guiu Gonzalez (Managing Director)

Date/Fecha: 22 October 2012

City,Country/Ciudad,País: Barcelona, Spain

Oficina Bogotá: Carrera 5 N° 34-03, Bogotá 110311, Colombia; Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799
Oficina Medellín: Carrera 43A N° 1 Sur-31, Of. 403, Medellín 050021, Colombia; Tel y Fax: +57 (4) 266-0392
e-mail: office@olartemoure.com www.olartemoure.com

Colombia

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín
María Clara Múnera

CESION

Martí BARTRA SANMARTÍ
Ramon BERENGUER MAIMÓ
Jorge MEDRANO RUPÉREZ
Jorge GARCÍA GÓMEZ
Javier ARIZA PIQUER

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

ESTEVE QUÍMICA, S.A.

una Sociedad organizada bajo las leyes de
España

domiciliada en
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona, España

(de ahora en adelante el "CESIONARIO".),
todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

"PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS DE 1-ARIL-PIRAZOL-3-ONA ÚTILES EN LA SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RECEPTORES SIGMA"

Correspondiente al documento de prioridad No. **10382211.0 de fecha 30 de julio de 2010 y Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/063020 de fecha 28 de Julio de 2011.**

en lo que concierne a la República de Colombia.

Cedente(s): **MARTÍ BARTRA SANMARTÍ** Lugar y fecha: Barcelona, 22 October, 2012	Cedente(s): **RAMON BERENGUER MAIMÓ** Lugar y fecha: Barcelona, 22 October, 2012
Cedente(s): **JORGE MEDRANO RUPÉREZ** Lugar y fecha: Barcelona, 22 October, 2012	Cedente(s): **JORGE GARCÍA GÓMEZ** Lugar y fecha: Barcelona, 22 October, 2012

Cedente(s): **JAVIER ARIZA PIQUER** Lugar y fecha: Barcelona, 22 October, 2012	Cedente(s): Lugar y fecha: _____
Cedente(s): Lugar y fecha: _____	Cedente(s): Lugar y fecha: _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 February 2012 (02.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/013755 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 59/125 (2006.01) *C07D 231/20* (2006.01)
C07C 69/96 (2006.01) *C07D 317/30* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/063020

(22) International Filing Date:
28 July 2011 (28.07.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10382211.0 30 July 2010 (30.07.2010) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ESTEVE QUÍMICA, S.A.** [ES/ES]; Avda. Mare de Déu de Montserrat,12, E-08024 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BARTRA SANMARTÍ, Martí** [ES/ES]; Esteve Química, S.A., Avda. Mare de Déu de Montserrat,12, E-08024 Barcelona (ES). **BERENGUER MAIMÓ, Ramon** [ES/ES]; Esteve Química, S.A., Avda. Mare de Déu de Montserrat,12, E-08024 Barcelona (ES). **MEDRANO RUPÉREZ, Jorge** [ES/ES]; Esteve Química, S.A., Avda. Mare de Déu de Montserrat,12, E-08024 Barcelona (ES). **GARCÍA GÓMEZ, Jorge** [ES/ES]; Universitat Autònoma De Barcelona, Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona, C/Martí i Franquès 1-11, E-08028 Barcelona (ES). **ARIZA PIQUER, Javier** [ES/ES]; Universitat Autònoma De Barcelona, Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona, C/Martí i Franquès 1-11, E-08028 Barcelona (ES).

(74) Agent: **ARIAS SANZ, Juan**; ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16 D, Edificio Euromor, E-28036 Madrid (ES).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

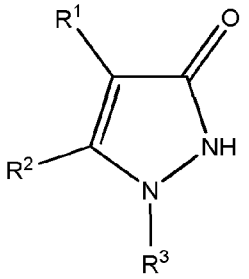
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

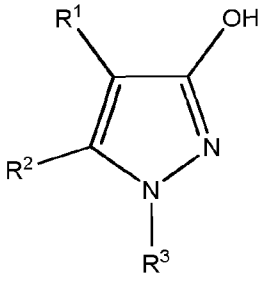
— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) **Title**: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1-ARYL-PYRAZOL-3-ONE INTERMEDIATES USEFUL IN THE SYNTHESIS OF SIGMA RECEPTORS INHIBITORS



(VII)



(VIIa)

(57) **Abstract**: The invention relates to a process for preparing 1-aryl-pyrazol-3-one intermediates, tautomers, and salts thereof, to novel intermediates, and to the use of the intermediates in the preparation of sigma receptor inhibitors.

WO 2012/013755 A1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1-ARYL-PYRAZOL-3-ONE INTERMEDIATES USEFUL IN THE SYNTHESIS OF SIGMA RECEPTORS INHIBITORS

Field of the invention

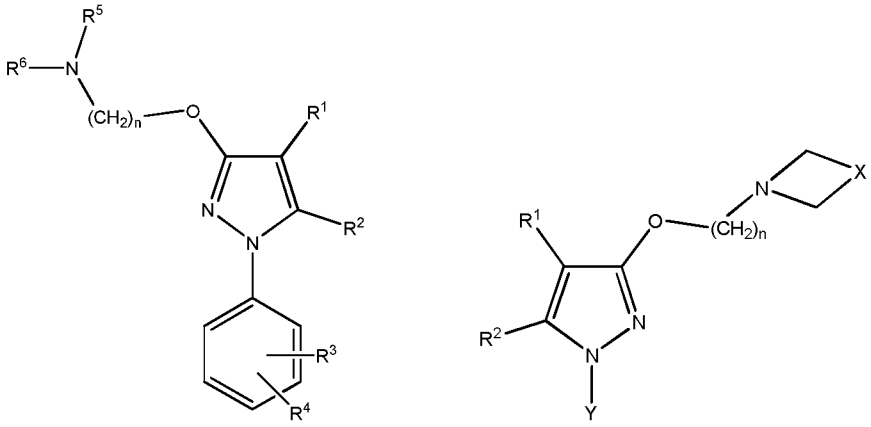
The invention relates to a process for preparing 1-aryl-pyrazol-3-one intermediates, tautomers, and salts thereof, to novel intermediates, and to the use of the intermediates in the preparation of sigma receptor inhibitors.

Background of the invention

Psychiatric and neurologic disorders are among the most severe and chronic diseases and conditions. These disorders are also extremely difficult to treat effectively because of the multiplicity of the symptoms and etiologies.

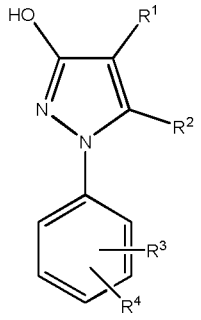
Amongst the therapeutic arsenal to combat these psychiatric and neurologic disorders, sigma receptors inhibitors have been found useful in the treatment of psychosis and movement disorders such as dystonia and tardive dyskinesia, and motor disturbances associated with Huntington's chorea or Tourette's syndrome and in Parkinson's disease (Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355).

WO2006021462 and WO2007098953 describe pyrazole-containing compounds having pharmacological activity towards the sigma receptor, being particularly useful in the therapy of pain, in particular neuropathic pain or allodynia. These compounds have the following chemical structure:



These compounds may be prepared according to the route schemes disclosed in WO2006021462 and WO2007098953. Of particular interest are the intermediates

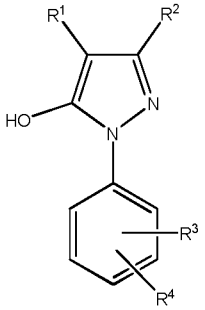
represented by the formula (II) in said patent applications (further referred as final intermediates):



wherein R^3 and R^4 are independently halogen or C_{1-6}alkoxy, or together with the phenyl to which they are attached to, they form an optionally substituted naphthyl ring.

According to the routes presented in the mentioned patent applications, these intermediates can be prepared by reacting an acetohydrazide derivative with an ethyl acetoacetate; by reacting an hydrazine derivative with an ethyl butynoate; or by the method provided by F. Effenberger and W. Hartmann, *Chem. Ber.*, 102(10), 3260-3267, 1969, where an ethoxy-acrylic acid hydrazide is reacted with concentrated mineral acid.

When considering different routes for the preparation of the 1-aryl-pyrazol-3-one intermediates referred above, one approach is to directly react an arylhydrazine with a ketoacetate. However, this shortcut presents the drawback that being the distal nitrogen of hydrazine the most reactive atom, it will preferably react with the ketone carbonyl of ketoacetate –more electrophilic– rather than with the ester carbonyl of the same reagent, as it would be desired. The non-desired reaction results in an enamine that after cyclization yields the non-desired isomer of 1-aryl-pyrazol-3-one intermediates, i.e. 1-aryl-pyrazol-5-one (depicted below). This reaction was reproduced by the inventors and it is also described in *Bioor. and Med. Chem.* 2004, 2317.



As such, because of this undesired reaction, the solution proposed by WO2006021462 and WO2007098953, protects the arylhydrazine by converting it into an acetohydrazide, thereby forcing a reaction between the proximal nitrogen atom of the hydrazide –now more reactive– with the ketone carbonyl of ethyl acetoacetate. An enamine is formed,

which is submitted to energetic acidic conditions in order to be cyclised and thereby results into the 1-aryl-pyrazol-3-one intermediate. Such energetic conditions generate a significant amount of by-products that consequently diminish the reaction yield.

WO2009130314 (Laboratorios del Dr. Esteve) relates to a process for preparing naphthalen-2-yl-pyrazol-3-one intermediates, tautomers, and salts thereof, to novel intermediates, and to the use of the intermediates in the preparation of sigma receptor inhibitors. This alternative route comprises in particular submitting 2-methyl-2-(naphthalen-2-yldiazenyl)furan-3(2H)-ones to acidic conditions.

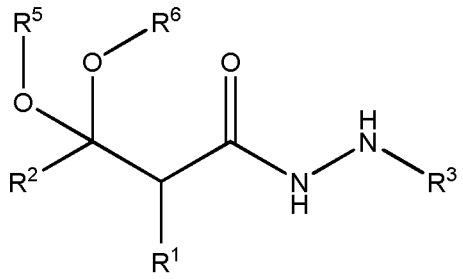
Ueda et al. (Synthesis of pyrazolone derivatives. XLII. Synthesis and analgesic activity of 2-methyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium bromide. Yakugaku Zasshi (1982), 102(8), 743-7) proposes in Chart I of page 744 and in the last two paragraphs on page 745, the reaction of an ethyl 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate with phenylhydrazine in the presence of sodium methoxide as a base and benzene as a solvent, thereby obtaining 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-phenylacetohydrazide, which is further cyclised after treatment with hydrochloric acid 10 % and heating on a water bath at 90 °C, to obtain 3-hydroxy-5-methyl-1-phenylpyrazole. However, this method presents the disadvantage that both sodium methoxide and benzene are unsuitable for industrial upscaling, in particular, sodium methoxide is a dangerous and highly toxic reagent and benzene is carcinogenic and therefore unsuitable for use in large quantities. Moreover, the reaction devised by Ueda et al. presents a non-optimal yield for 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-phenylacetohydrazide (30 %). Most importantly, when the inventors tried to reproduce said reaction with similar conditions and a naphthylhydrazine was used instead of the phenylhydrazine (see Example 26 below), they were unsuccessful in preparing the desired final intermediate in optimal isomeric purity. Adversely, an isomeric mixture (80:20) of 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol (desired isomer) and 3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol (non-desired isomer) was obtained. This process does not avoid the distal nitrogen of the hydrazine from reacting with the ketone carbonyl of the ketoacetate, thereby generating by-products that make this route not interesting for industrial production.

As such, the inventors confronted with the problems on the control of the regioselectivity of the mentioned reaction, and trying to meet the need for an improved and industrially feasible process when compared to the ones proposed by WO2006021462, WO2007098953, WO2009130314, and Ueda et al., they have

envisaged a regioselective process where the ketoacetate is replaced by a more advantageous reagent –the acid form– and have surprisingly found that said process not only works and results in an increased yield versus the prior art processes, but it also allows the industrial production of these intermediates with, most importantly, a high degree of isomeric purity.

Summary of the invention

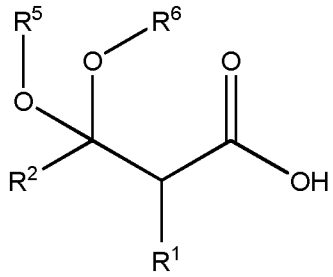
The present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (V),



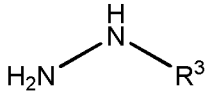
(V)

said process comprising the step of:

a1) coupling a compound of formula (II) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent, in the presence of a coupling agent, and optionally in the presence of an activating agent of the coupling agent; **or**

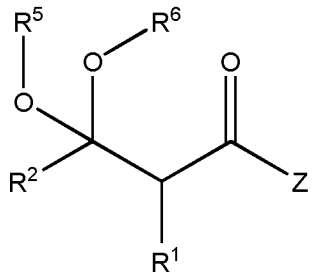


(II)



(IV)

a2) converting a compound of formula (II) into a compound of formula (III) with an activating agent, and coupling said compound of formula (III) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent,



(III)

wherein in each of the compounds of formula (II), (III), (IV), and (V), where applicable,

R^1 is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^2 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or phenyl;

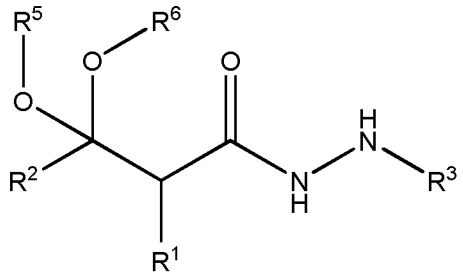
R^3 is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and C_{1-6}alkoxy;

R^5 and R^6 are, each independently, C_{1-6}alkyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, phenyl, benzyl optionally substituted with nitro; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring optionally substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is optionally substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl;

Z represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and

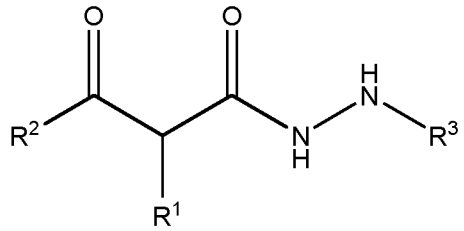
R^7 is C_{1-4}alkyl, aryl, or benzyl.

The invention also relates to the process presented above, wherein the ketal or acetal group of the compound of formula (V) is further cleaved in a suitable solvent;



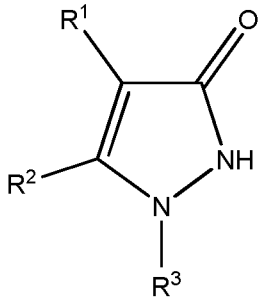
(V)

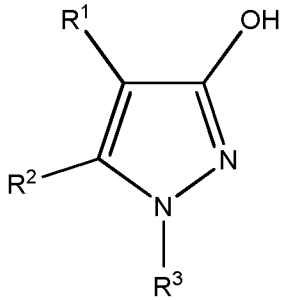
thereby forming a compound of formula (VI),



(VI)

and cyclization of the compound of formula (VI) is allowed, thereby obtaining a compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof;





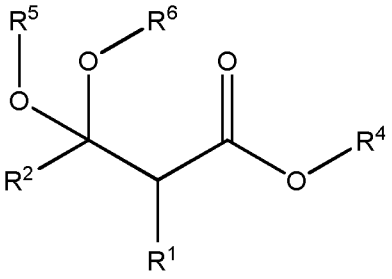
(VII) (VIIa)

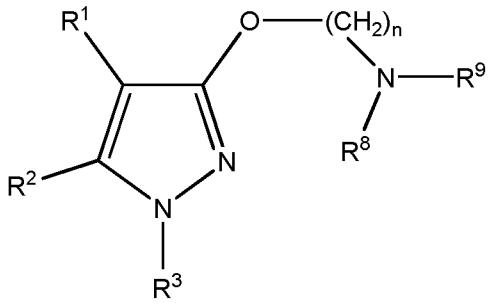
wherein in each of compounds of formula (V), (VI), (VII), and (VIIa), where applicable,

R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are as defined above.

The above reactions may be performed in a one-pot fashion.

The invention further relates to compounds of formula (VI), (V), (III), (II), and (IIa), *per se*, the salts and stereoisomers thereof, and to the use of (VI), (V), (III), (II), (IIa), and (I), the salts and stereoisomers thereof, as intermediates in the preparation of a compound of formula (X), pharmaceutically acceptable salts, isomers, prodrugs, and solvates thereof.





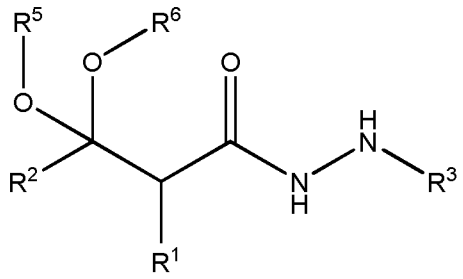
(I) (X)

wherein in each of compounds of formula (I) and (X), where applicable,

R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are as defined above and **R^4, R^8, R^9**, and **n** will be defined hereinafter.

Disclosure of the invention

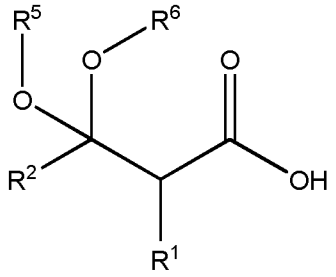
The present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (V),



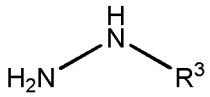
(V)

said process comprising the step of:

a1) coupling a compound of formula (II) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent, in the presence of a coupling agent, and optionally in the presence of an activating agent of the coupling agent; **or**

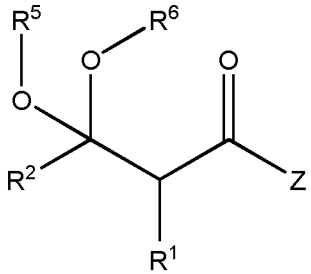


(II)



(IV)

a2) converting a compound of formula (II) into a compound of formula (III) with an activating agent, and coupling said compound of formula (III) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent,



(III)

wherein in each of the compounds of formula (II), (III), (IV), and (V), where applicable,

R^1 is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^2}$ is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or phenyl;

$\mathbf{R^3}$ is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and C_{1-6}alkoxy;

$\mathbf{R^5}$ **and** $\mathbf{R^6}$ are, each independently, C_{1-6}alkyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, phenyl, benzyl optionally substituted with nitro; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring optionally substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is optionally substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl;

Z represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and

$\mathbf{R^7}$ is C_{1-4}alkyl, aryl, or benzyl.

As used hereinbefore or hereinafter C_{1-4}alkyl as a group or part of a group defines straight or branched chain saturated hydrocarbon radicals having from 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl; C_{1-6}alkyl as a group or part of a group defines straight or branched chain saturated hydrocarbon radicals having from 1 to 6 carbon atoms such as the group defined for C_{1-4}alkyl and pentyl, hexyl, 2-methylbutyl, and the like.

The term C_{2-6}alkenyl as a group or part of a group defines straight and branched chained hydrocarbon radicals having saturated carbon-carbon bonds and at least one double bond, and having from 2 to 6 carbon atoms, such as, for example, ethenyl (or vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl (or allyl), 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 2-methyl-2-butenyl, 2-methyl-2-pentenyl and the like. Of interest amongst C_{2-6}alkenyl is C_{2-4}alkenyl.

The term C_{1-6}alkoxy means C_{1-6}alkyloxy or a C_{1-6}alkyl ether radical, wherein the term C_{1-6}alkyl is as defined above. Examples of suitable alkyl ether radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, hexanoxy and the like.

As used herein, the term halide refers to fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

The term halo is generic to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

The term polyhaloC_{1-6}alkyl as a group or part of a group, e.g. in polyhaloC_{1-6}alkoxy, is defined as mono- or polyhalo substituted C_{1-6}alkyl, in particular C_{1-6}alkyl substituted with up to one, two, three, four, five, six, or more halo atoms, such as methyl or ethyl with one or more fluoro atoms, for example, difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoroethyl. Preferred is trifluoromethyl. Also included are perfluoroC_{1-6}alkyl groups, which are C_{1-6}alkyl groups wherein all hydrogen atoms are replaced by fluoro atoms, e.g. pentafluoroethyl. In case more than one halogen atom is attached to an alkyl group within the definition of polyhaloC_{1-6}alkyl, the halogen atoms may be the same or different.

The term naphthyl refers to naphth-1-yl or naphth-2-yl. The naphth-1-yl ring may be substituted, for example with one or two halo or C_{1-6}alkoxy in each of the positions 2, 3, 4, 5, 6, 7, and 8. The naphth-2-yl ring may be substituted, for example with one or two halo or C_{1-6}alkoxy in each of the positions 1, 3, 4, 5, 6, 7, and 8. In a preferred embodiment, the naphthyl ring is naphth-2-yl. In a preferred embodiment, the naphth-2-yl ring is unsubstituted. In another embodiment, the naphth-2-yl ring is substituted in positions 5, 6, or 7 by a C_{1-6}alkoxy group, preferably selected from methoxy, ethoxy, n-propoxy, and isopropoxy.

Aryl as a group or part of a group refers to single and multiple ring radicals, including multiple ring radicals that contain separate and/or fused aryl groups. Typical aryl groups contain from 1 to 3 separated or fused rings and from 6 to about 18 carbon ring atoms, such as phenyl, naphthyl, indenyl, fenanthryl or anthracyl radical. The aryl radical may be optionally substituted by one or more substituents such as hydroxy, mercapto, halo, alkyl, phenyl, alkoxy, haloalkyl, nitro, cyano, dialkylamino, aminoalkyl, acyl, alkoxycarbonyl, etc.

It should be noted that the radical positions on any molecular moiety used in the definitions may be anywhere on such moiety as long as it is chemically stable.

Radicals used in the definitions of the variables include all possible isomers unless otherwise indicated. For instance pentyl includes 1-pentyl, 2-pentyl and 3-pentyl; piperidinyl includes 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, or 4-piperidinyl.

When any variable occurs more than one time in any constituent, each definition is independent.

In each of the compounds of the present invention, R^1 is preferably selected from hydrogen, methyl, ethyl, propyl, and isopropyl. More preferably, R^1 is selected from hydrogen and methyl. Even more preferably R^1 is hydrogen.

In each of the compounds of the present invention, R^2 is preferably selected from hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and phenyl. More preferably, R^2 is selected from hydrogen, methyl, isopropyl, and phenyl. Even more preferably R^2 is methyl.

Compound of formula (V) may be prepared by either of the processes presented in step a1) or step a2).

The coupling reactions of each of steps a1) and a2) are conducted according to the methods known by the skilled in the art in a suitable solvent. Such suitable solvent is usually of inert nature, such as halogenated hydrocarbons, e.g. dichloromethane, chloroform, dipolar aprotic solvents such as acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacemide, ethers such as tetrahydrofuran, alcohols such as methanol, isopropanol, and the like, toluene, ethyl acetate, water, amongst other. In particular, solvents suitable for step a2) are dichloromethane and toluene.

The coupling reaction of step a1) is performed in the presence of a coupling agent according to the methods known by the skilled in the art. Such coupling agent may be preferably selected from (7-azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyAOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP®), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP, Castro's reagent), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC hydrochloride, EDAC), 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole) (CDT), 1,3-di-*p*-tolylcarbodiimide, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide methiodide (EDC methiodide), 1-isobutyloxycarbonyl-2-isobutyloxy-1,2-dihydroquinoline (IIDQ), 1-*tert*-butyl-3-ethylcarbodiimide (BEC), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolidinium chloride (DMC), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolidinium hexafluorophosphate (CIP), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolidinium tetrafluoroborate (CIB), 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), 2-fluoro-1,3-dimethylimidazolidinium hexafluorophosphate

(DFIH), 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT), 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (DMTMM), bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBroP®), bromotris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BroP), chlorotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyCloP), diphenyl phosphoryl azide (DPPA), dipyrrolidino(*N*-succinimidyloxy)carbenium (HSPyU), *N,N,N',N'*-tetramethyl-*O*-(*N*-succinimidyl)uronium hexafluorophosphate (HSTU), *N,N,N',N'*-tetramethyl-*O*-(*N*-succinimidyl)uronium tetrafluoroborate (TSTU), N,N'-carbonyl-diimidazole (CDI), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC), *N,N'*-di-*tert*-butylcarbodiimide, *N*-cyclohexyl-*N'*-(2-morpholinoethyl)carbodiimide metho-ptoluenesulfonate (CMC), *O*-(2-oxo-1(2H)pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TPTU), *O*-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-*N,N,N',N'*- tetramethyluronium tetrafluoroborate (TDBTU), *O*-(6-chlorobenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium (TCTU), *O*-(6-chlorobenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HCTU), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-bis(tetramethylene)uranium hexafluorophosphate (HBPyU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), *O*-[(ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-*N,N,N',N'*- tetramethyluronium hexafluorophosphate (HOTU), *O*-[(ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-bis(pentamethylene)uranium hexafluorophosphate (HBPipU), oxalic acid diimidazolide, propylphosphonic anhydride solution, S-(1-oxido-2-pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetramethylthiuronium tetrafluoroborate (TOTT), fluoro-*N,N,N',N'*-tetramethylformamidinium hexafluorophosphate (TFFH), and fluoro-*N,N,N',N'*-bis(tetramethylene)formamidinium hexafluorophosphate (BTFFH).

Preferably, the coupling agent in step a1) is a carbodiimide, more preferably, dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), or N-ethyl-N'-[(3dimethylamino)propyl]carbodiimide (EDC).

In many instances, the coupling reaction of step a1) can be enhanced by the addition of an activating agent of the coupling agent that can be conveniently selected from 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) and 4-dimethylaminopyridine (4-DMAP).

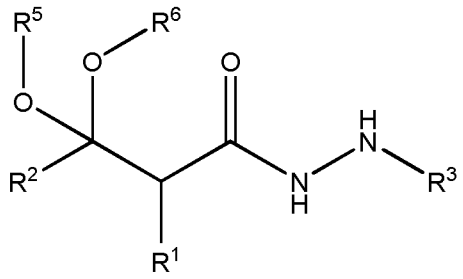
The reaction temperature of coupling reactions of steps a1) or a2) may range between 0 °C and 50 °C and the reaction time may range between 15 min. and 24 h.

According to step a2) of the process for the preparation of the compound of formula (V), the compound of formula (II) may be converted into an activated form, i.e. the compound of formula (III), with the use of an activating agent according to the methods known by the skilled in the art. Such activating agent may be preferably selected from a halogenating agent, C_{1-4}alkyl acid halide, aryl acid halide, benzyl acid halide, C_{1-4}alkyl haloformate, aryl haloformate, and benzyl haloformate.

Examples of halogenating agents that may be used include, but are not limited to, inorganic acid halides, cyanuric chloride, thionyl chloride, PCl_5, $POCl_3$, Vilsmeier reagent, Gold's reagent, chlorinated heterocycles, and combinations of halogenating agents such as halogens, CCl_4, C_2Cl_6, or other alkyl halides with reducing agents such as triaryl or trialkyl phosphines or phosphites or a hydrogen halide in the presence of a dehydrating agent. Examples of C_{1-4}alkyl acid halides include acetyl chloride, propionyl chloride, butanoyl chloride, and the like. Examples of aryl acid halides include phthaloyl chloride, isophthaloyl chloride, and terphthaloyl chloride. Examples of benzyl acid halides include benzoyl chloride, benzoyl fluoride, benzoyl bromide. Examples of C_{1-4}alkyl haloformate include methyl chloroformate, ethyl chloroformate, isopropyl chloroformate, and the like. Examples of aryl haloformate include phenyl chloroformate, phenyl fluoroformate, and the like. Examples of benzyl haloformates include benzyl chloroformate, benzyl fluoroformate, and the like. Other examples of halogenating agents include 1-chloro-*N*,*N*-2-trimethyl-1-propenylamine, chloro-*N*,*N*,*N*',*N*'-bis(tetramethylene)formamidinium tetrafluoroborate (PyClU), and chloro-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethylformamidinium hexafluorophosphate.

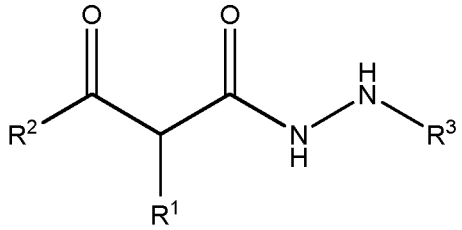
In one embodiment of the present invention, when compound of formula (II) is activated as a compound of formula (III), in which Z is halo, it may be convenient to add a base to the reaction mixture in order to neutralize a possible *in situ* formed acid, such as hydrochloric acid.

Another embodiment of the present invention relates to the process presented above, wherein the ketal or acetal group of compound of formula (V) is further cleaved in a suitable solvent;



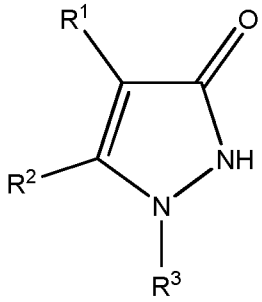
(V)

thereby forming compound of formula (VI),

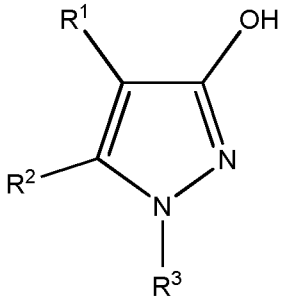


(VI)

and cyclization of compound of formula (VI) is allowed, thereby obtaining compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof;



(VII)



(VIIa)

wherein in each of compounds of formula (V), (VI), (VII), and (VIIa), where applicable,

R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are as defined above.

The ketal group refers to the functional group constituted by the carbon bonded to the –OR^5 and –OR^6 groups, and where R^2 is not hydrogen. The acetal group refers to the functional group constituted by the carbon bonded to the –OR^5 and –OR^6 groups, and where R^2 is hydrogen.

The term salt as mentioned herein is meant to comprise any stable salts, which the compounds described herein, such as the intermediates of formula (IV), (VII), or (VIIa), are able to form. Preferred are the pharmaceutically acceptable salts, which are the non-toxic salt forms. Salts that are not pharmaceutically acceptable are also embraced in the scope of the present invention, since they refer to intermediates that are useful in the

preparation of compounds with pharmacological activity. The salts can conveniently be obtained by treating the base form with such appropriate acids as inorganic acids, for example, hydrohalic acids, e.g. hydrochloric, hydrobromic and the like; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid and the like; or organic acids, for example, acetic, propanoic, hydroxyacetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propane-tricarboxylic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, 4-methylbenzene-sulfonic, cyclohexanesulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic and the like acids. Conversely the salt form can be converted by treatment with alkali into the free base form. The term salts is also meant to include the hydrates or solvates which the compounds of formula (VII) and (VIIa) are able to form, including, e.g. the alcoholates such as methanolates or ethanolates.

The phrase "pharmaceutically acceptable" refers to molecular entities and compositions that do not produce adverse, allergic, or other untoward reactions when administered to an animal or a human.

The cleavage of the ketal or acetal group of compound of formula (V) is a common procedure that can be carried out by the methods generally known to the skilled in the art. One usual procedure to cleave ketal or acetal groups is acidic treatment. The acidic treatment refers to the use of an acid in a suitable solvent such as an aqueous medium, an organic solvent, or mixtures thereof. The organic solvent may be selected from water-miscible solvents such as acetonitrile, dimethylformamide, alcohols such as methanol, and the like.

Other possible procedures for the cleavage of the ketal or acetal group in compound of formula (V) are described in the following paragraphs. These procedures are known in the art, for example they are described in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, by Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene.

Where R^5 and R^6 are, each independently, C_{1-6}alkyl or phenyl, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with hydrochloric acid and a mixture of water and methanol; with 2,2,2-trifluoroacetic acid in a mixture of chloroform and water at a cool temperature, such as 0 °C; with p-toluenesulfonic acid in acetone; with silicon dioxide and oxalic or sulfuric acid; with trimethylsilyliodide in dichloromethane; with titanium tetrachloride and lithium iodide in diethylether; with lithium tetrafluoroborate in acetonitrile; with formic acid in pentane; with formic acid in tetrahydrofuran and water;

with Amberlyst-15 in acetone and water; with hydrogen peroxide and trichloroacetic acid in dichloromethane and t-butanol followed by the addition of dimethyl sulfide; with trifluoroacetic acid and sodium bicarbonate; with acetic acid in water; with oxalic acid in tetrahydrofuran and water; with trifluoroborane ethoxyethane (BF_3 .Et_2O), tetraethylammonium iodide, in trichloromethane; with 10 % water, silica gel, dichloromethane; with dimethylsulfoxide, water, dioxane, and heating to reflux; with diodosilane (SiH_2I_2) in acetonitrile at cool temperatures (approx. -40 °C); with molybdenum acetylacetonate ($Mo_2(acac)_2$) in acetonitrile; with acetyl chloride, samarium (III) chloride ($SmCl_3$) in pentane; with stannous chloride dehydrate, C_{60}, and dichloromethane; amongst other.

Where R^5 and R^6 are, each independently, polyhaloC_{1-6}alkyl, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with zinc in ethyl acetate or tetrahydrofuran, at reflux temperature.

Where R^5 and R^6 are, each independently, benzyl, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with palladium on carbon, hydrogen, and methanol as solvent.

Where R^5 and R^6 are, each independently, 2-nitrobenzyl, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with photolysis at 350 nm.

Where R^5 and R^6 are, each independently, acetyl, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with sodium hydroxide or potassium carbonate, in tetrahydrofuran, water, or methanol; with alumina at approx. 35 °C; with potassium 3-dimethylaminophenoxide in tetrahydrofuran at 0 °C; with expansive graphite, dichloromethane or benzene, at reflux temperature; with CAN, silica gel, in dichloromethane; with montmorillonite clay K-10 or KSF in dichloromethane at reflux temperature; or with the use of enzymes for the hydrolysis of the acylals.

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane, 4-methyl-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with pyridinium tosylate (PPTS), acetone, water, and heat; with acetone and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (TsOH); with acetone, water, PPTS, at reflux temperature; with hydrochloric acid and a mixture of water and methanol; with 5 % HCl in tetrahydrofuran; with 1 M HCl in tetrahydrofuran and warming the reaction mixture from 0 °C to 25 °C; with 80 % acetic acid at around 65

°C; with wet magnesium sulfate and benzene; with perchloric acid in dichloromethane and warming the reaction mixture from 0 °C to 25 °C; amongst other methods.

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5-methylene-1,3-dioxane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed according to the procedures described by R.J. Corey and J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 3775 (1975), or by H. Frauenrath and M. Kaulard, Synlett, 517 (1994).

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5,5-dibromo-1,3-dioxane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with Zn-Ag, in tetrahydrofuran and acetic acid.

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5-(2'-pyridyl)-1,3-dioxane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed according to the procedure described by A.R. Katritzky, W.-Q. Fan, and Q.-L. Li, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1195 (1987).

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5-trimethylsilyl-1,3-dioxane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with trifluoroborane ethoxyethane (BF_3 .Et_2O) in tetrahydrofuran; or with lithium tetrafluoroborate in tetrahydrofuran at around 65 ° C.

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-bromomethyl-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed according to the method described by E.J. Corey and R.A. Ruden, *J. Org. Chem.*, 38, 834 (1973).

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-(3-butenyl-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed according to the method described by Z. Wu, D.R. Mootoo, and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6549 (1988).

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-phenyl-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed with electrolysis: Lithium perchlorate, water, pyridine, acetonitrile, N-hydroxyphthalimide; 0.85 V SCE; or with palladium on carbon and hydrogen.

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed according to the method described by C.E. McDonald, L.E. Nice, and K.E. Kennedy, *Tetrahedron Lett.*, 35, 57 (1994).

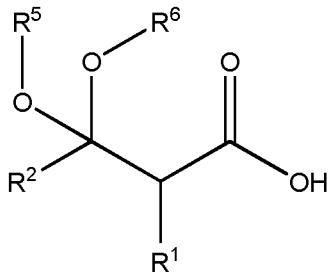
Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-(2-nitrophenyl)-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed by irradiation at 350 nm, with benzene.

Where R^5 and R^6, together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-trimethylsilylmethyl-1,3-dioxolane, cleavage of the ketal/acetal group may be performed according to the method described by B.M. Lillie and M.A. Avery, *Tetrahedron Lett.*, 35, 969 (1994).

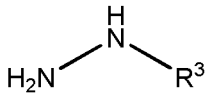
Once the ketal or acetal group of compound of formula (V) is cleaved, the resulting compound of formula (VI) cyclises in the same reaction mixture. Cyclization usually occurs spontaneously. Alternatively, it may be induced or accelerated by heating or other methods known by the skilled in the art. In a preferred embodiment, the cyclisation is performed under a temperature between room temperature and reflux temperature, preferably at a temperature between 50 °C and reflux temperature, more preferably at reflux temperature.

In one embodiment of the present invention, the preparation of compounds of formula (V), (VI), (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof, occurs in a one-pot procedure, which is advantageous in an industrial production. As such, one embodiment of the present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof, as defined in claim 2, said process comprising the steps of:

a1) coupling a compound of formula (II) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent, in the presence of a coupling agent, and optionally in the presence of an activating agent of the coupling agent,



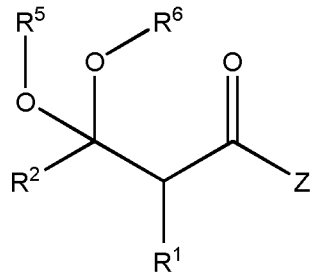
(II)



(IV)

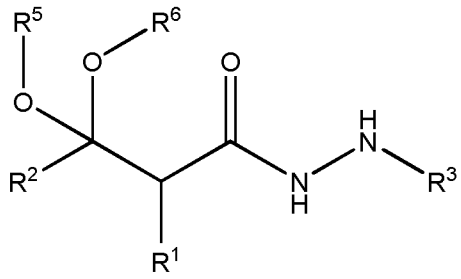
or

a2) converting a compound of formula (II) into a compound of formula (III) with an activating agent, and coupling said compound of formula (III) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent,



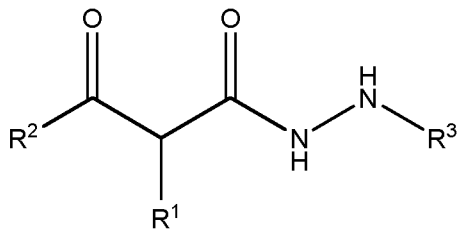
(III)

thereby obtaining compound of formula (V),



(V)

followed by the cleavage, in the same reaction mixture, of the ketal or acetal group of the compound of formula (V) in a suitable solvent, thereby forming compound of formula (VI),



(VI)

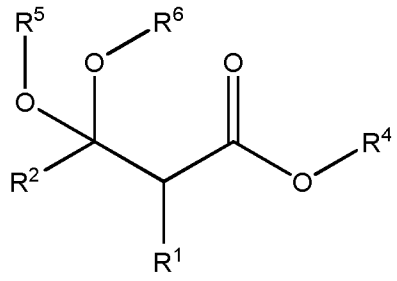
and allowing cyclization of the compound of formula (VI), thereby obtaining a compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof; wherein in each of compounds of formula (V), (VI), (VII), and (VIIa), where applicable,
R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, and Z are as defined above.

In the reactions mentioned above, in particular in steps a1) or a2), the compound of formula (IV) may be added as such –as a base free form, or as a salt thereof. In the case where the compound of formula (IV) is added in salt form, the free base form is consequently obtained by reacting said salt with an alkali base. Such reaction may be performed in the same reaction mixture comprising compounds of formula (II) or (III), as the case may be. Typical salts that compound of formula (IV) may form have already been mentioned above. A preferred salt is chlorohydrate.

Interesting compounds of formula (IV) include the following:

- 2-naphthylhydrazine (CAS Registry Number: 2243-57-4), which may be obtained from BetaPharma Shanghai, HC Scientific Resources, Bidragon Pharmservice , ARVI, Aurora Screening, and many others;
- 2-naphthalenyl hydrazine hydrochloride (CAS Registry Number: 2243-58-5), which may be obtained from Advanced Technology, Allichem, AK Scientific, ChemPacific, HC Scientific Resources, Bidragon Pharmservice, and many others.

In one embodiment of the present invention, the compound of formula (II) may be prepared by cleaving R^4 from a compound of formula (I)



(I)

wherein in compound of formula (I),
R^1, R^2, R^5, and R^6 are as defined above; and
R^4 is C_{1-6}alkyl, aryl, or benzyl.

Cleavage of the substituent R^4 from compound of formula (I) is carried out according to the several methods known by the skilled in the art for cleaving esters.

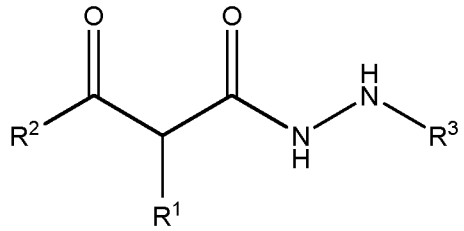
A common method for cleaving esters is hydrolysis. Examples of hydrolysis procedures include the addition of aqueous solutions of strong acids, such as, for example, HCl or H_2SO_4, or strong bases, such as, for example, NaOH, KOH or LiOH. The hydrolysis reaction can be carried out in an organic solvent, in water, in mixtures of organic solvents, or in mixtures of organic solvents with water. Examples of organic solvents include ethers, such as diethyl ether, butyl methyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, or hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene or petroleum ether, or alcohols, such as methanol or ethanol, or halogenated hydrocarbons, such as carbon tetrachloride, chloromethane or dichloromethane. In a preferred embodiment of the invention, the solvent is a mixture of water and methanol or dioxane. The reaction can generally be carried out in a temperature range of from -20° C to 90° C, preferably of from 0° C to 90° C. The reaction can be carried out under atmospheric pressure, elevated or reduced pressure (for example in a range of from 0.5 to 5 bar). In general, the reaction is carried out under atmospheric pressure.

Interesting compounds of formula (I) include the following:

- ethyl 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate (CAS Registry Number: 6290-17-1), which is available from 3B Scientific Corporation, Takasago International Corp, Amfinecom Inc., and Bepharm Ltd., amongst other.
- ethyl 3,3-diethoxypropanoate (CAS Registry Number: 10601-80-6), which is available from APAC Pharmaceutical Waterstone Technology Zelinsky Screening, TCI Organic Chemicals, Aldrich, and many others.

It is evident that in the foregoing and in the following reactions, the reaction products may be isolated from the reaction medium and, if necessary, further purified according to methodologies generally known in the art such as extraction, crystallization and chromatography.

As such, one embodiment of the present invention refers to a compound of formula (VI), *per se,* a salt, or stereoisomer thereof,



(VI)

wherein,

$\mathbf{R^1}$ is hydrogen or $C_{1\text{-}6}$alkyl;

$\mathbf{R^2}$ is hydrogen, $C_{1\text{-}6}$alkyl, or phenyl; and

$\mathbf{R^3}$ is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and $C_{1\text{-}6}$alkoxy.

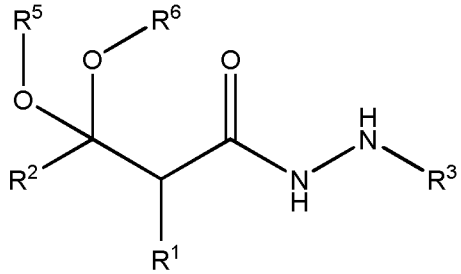
An interesting group of compounds are those compounds of formula (VI) where one or more of the following restrictions apply:

- $\mathbf{R^1}$ is hydrogen;
- $\mathbf{R^2}$ is $C_{1\text{-}6}$alkyl; and/or
- $\mathbf{R^3}$ is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and $C_{1\text{-}6}$alkoxy.

Another interesting group of compounds are those compounds of formula (VI) where one or more of the following restrictions apply:

- $\mathbf{R^1}$ is hydrogen;
- $\mathbf{R^2}$ is methyl; and/or
- $\mathbf{R^3}$ is napht-2-yl.

Another embodiment of the present invention refers to a compound of formula (V), *per se,* a salt, or stereoisomer thereof,



(V)

wherein,

$\mathbf{R^1}$ is hydrogen or $C_{1\text{-}6}$alkyl;

$\mathbf{R^2}$ is hydrogen, $C_{1\text{-}6}$alkyl, or phenyl;

R^3 is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and C_{1-6}alkoxy; and

R^5 and R^6 are, each independently, C_{1-6}alkyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, phenyl, benzyl optionally substituted with nitro; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring optionally substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is optionally substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl.

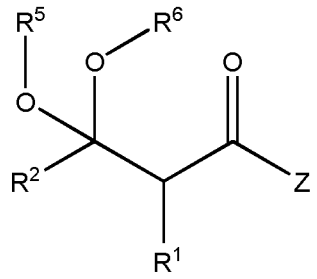
Another interesting group of compounds are those compounds of formula (V) where one or more of the following restrictions apply:

- **R^1** is hydrogen;
- **R^2** is hydrogen or C_{1-6}alkyl;
- **R^3** is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and C_{1-6}alkoxy; and/or
- **R^5 and R^6** are, each independently, C_{1-6}alkyl; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring optionally substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, haloC_{1-6}alkyl, trimethylsilyl, trimethylsilylmethyl, phenyl, 2-nitrophenyl, 4-methoxyphenyl, 2-pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is optionally substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl.

Another interesting group of compounds are those compounds of formula (V) where one or more of the following restrictions apply:

- **R^1** is hydrogen;
- **R^2** is methyl;
- **R^3** is napht-2-yl; and/or
- **R^5 and R^6** are together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5 membered heterocyclic ring substituted with one C_{1-6}alkyl.

Another embodiment of the present invention refers to a compound of formula (III), *per se,* a salt, or stereoisomer thereof,



(III)

wherein,

R^1 is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^2 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or phenyl;

R^5 and R^6 are, each independently, ethyl, butyl, or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring substituted with one or more substituents selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl; and/or

Z represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and

R^7 is C_{1-4}alkyl, aryl, or benzyl.

Another interesting group of compounds are those compounds of formula (III) where one or more of the following restrictions apply:

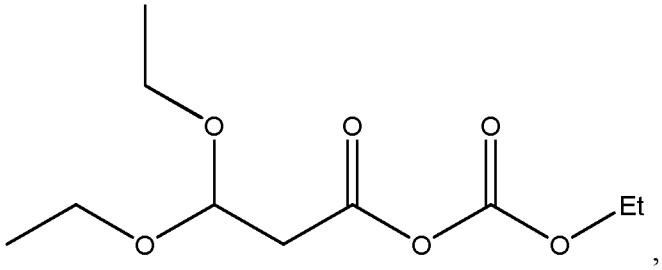
- **R^1** is hydrogen;
- **R^2** is hydrogen or C_{1-6}alkyl;
- **R^5 and R^6** are, each independently, ethyl, butyl, or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5 membered heterocyclic ring substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl; and/or
- **Z** represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and
- **R^7** is C_{1-4}alkyl.

Another interesting group of compounds are those compounds of formula (III) where one or more of the following restrictions apply:

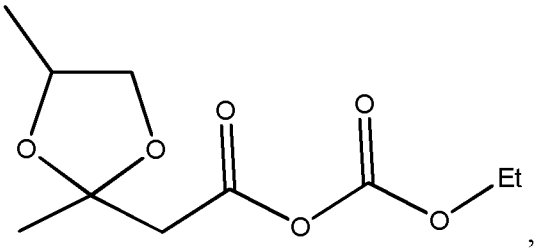
- **R^1** is hydrogen;
- **R^2** is methyl;

- **R^5 and R^6** together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 5 membered heterocyclic ring substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl; and/or
- **Z** represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and
- **R^7** is C_{1-4}alkyl.

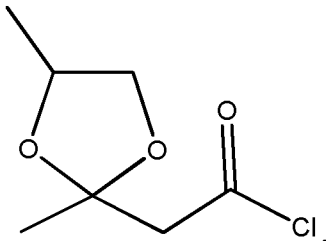
Further interesting compounds are the following compounds embraced by formula (III):



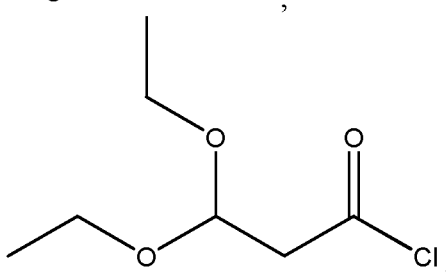
,



,

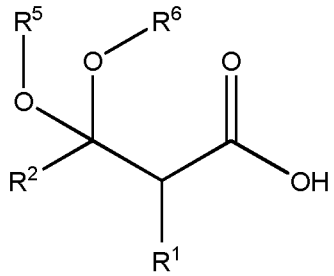


, and



.

Another embodiment of the present invention refers to a compound of formula (II), *per se,* a salt, or stereoisomer thereof,



(II)

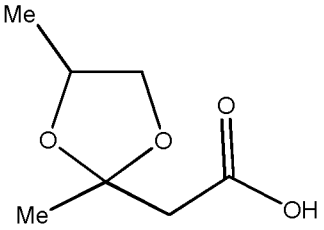
wherein

R^1 is hydrogen;

R^2 is methyl;

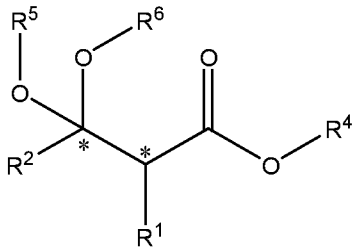
R^5 and R^6 are, each independently, C_{3-7}alkyl; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is substituted with one halo and one C_{1-6}alkyl.

Another embodiment of the present invention refers to the following compound of formula (IIa), *per se,* a salt, or stereoisomer thereof.

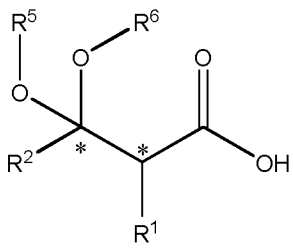


(IIa)

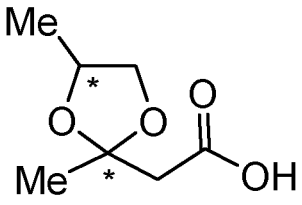
Compounds of formula (I), (II), (IIa), (III), (V), and (VI) may have at least one center of chirality (indicated below with an asterisk) and exist as stereochemically isomeric forms. The term "stereochemically isomeric forms" as used herein defines all the possible compounds made up of the same atoms bonded by the same sequence of bonds but having different three-dimensional structures which are not interchangeable, which the compounds of formula (I), (II), (IIa), (III), (V), and (VI) may possess.



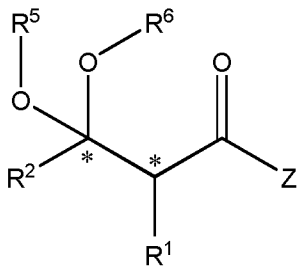
(I)



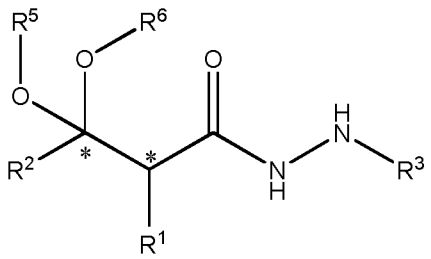
(II)



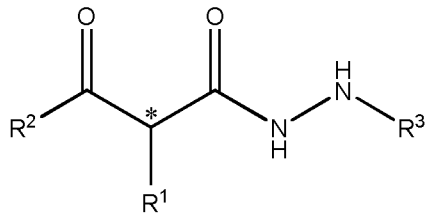
(IIa)



(III)



(V)



(VI)

In each of the compounds depicted above, the carbon atom substituted with R^1 becomes a chiral center when R^1 is C_{1-6}alkyl.

With reference to the instances where (R) or (S) is used to designate the absolute configuration of a chiral atom within a substituent, the designation is done taking into consideration the whole compound and not the substituent in isolation.

Unless otherwise mentioned or indicated, the chemical designation of a compound encompasses the mixture of all possible stereochemically isomeric forms, which said compounds may possess. Said mixture may contain all diastereomers and/or enantiomers of the basic molecular structure of said compound. All stereochemically isomeric forms of the compounds of the present invention both in pure form or mixed with each other are intended to be embraced within the scope of the present invention.

Pure stereoisomeric forms of the compounds and intermediates as mentioned herein are defined as isomers substantially free of other enantiomeric or diastereomeric forms of the same basic molecular structure of said compounds or intermediates. In particular, the term "stereoisomerically pure" concerns compounds or intermediates having a stereoisomeric excess of at least 80% (i.e. minimum 90% of one isomer and maximum 10% of the other possible isomers) up to a stereoisomeric excess of 100% (i.e. 100% of one isomer and none of the other), more in particular, compounds or intermediates having a stereoisomeric excess of 90% up to 100%, even more in particular having a stereoisomeric excess of 94% up to 100% and most in particular having a stereoisomeric excess of 97% up to 100%. The terms "enantiomerically pure" and "diastereomerically pure" should be understood in a similar way, but then having regard to the enantiomeric excess, and the diastereomeric excess, respectively, of the mixture in question.

Pure stereoisomeric forms of the compounds and intermediates of this invention may be obtained by the application of art-known procedures. For instance, enantiomers may be separated from each other by the selective crystallization of their diastereomeric salts with optically active acids or bases. Examples thereof are tartaric acid, dibenzoyltartaric acid, ditoluoyltartaric acid and camphosulfonic acid. Alternatively, enantiomers may be separated by chromatographic techniques using chiral stationary phases. Said pure stereochemically isomeric forms may also be derived from the corresponding pure stereochemically isomeric forms of the appropriate starting materials, provided that the reaction occurs stereospecifically. Preferably, if a specific stereoisomer is desired, said compound will be synthesized by stereospecific processes of preparation. These processes will advantageously employ enantiomerically pure starting materials.

In the above-mentioned respective reactions, each of the obtained compounds, when necessary, can be collected from the reaction mixture according to the processes known in the art. For example, when insoluble materials are present, the desired compound can be obtained -after removing the insoluble materials by filtration- by removing the solvent, e.g. by removing the solvent under reduced pressure, and/or by adding water to the residue and extracting the mixture with a water-immiscible organic solvent such as ethyl acetate, etc. Optionally, the desired compound can be obtained after drying over anhydrous sodium sulfate, for instance, and further, if necessary, by purifying with any conventional process, such as recrystallization, column chromatography, or other techniques.

Examples of specific compounds of formula (VII) or (VIIa) in accordance with the invention include those compounds referred to in the Examples below, and the salts thereof.

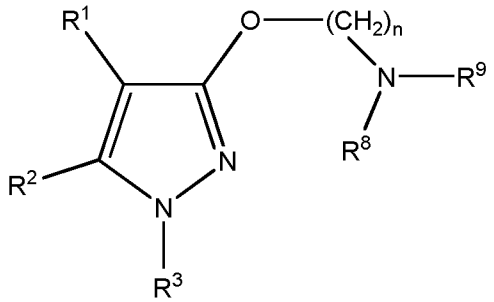
The different compounds encompassed by formulae (VII) or (VIIa) may be converted into each other following art-known functional group transformation reactions. Suitably, they are obtained with starting materials, i.e. compounds of formula (I) and (IV) already embracing the desired substituents R^1, R^2, or R^3.

The compounds of formula of the present invention may be converted to the corresponding N-oxide forms following art-known procedures for converting a trivalent nitrogen into its N-oxide form. The N-oxide forms of the present compounds are meant to comprise the compounds of formula (VII) or (VIIa) wherein one or several nitrogen

atoms are oxidized to the so-called N-oxide. Said N-oxidation reaction may generally be carried out by reacting compound of formula (VII) or (VIIa) with an appropriate organic or inorganic peroxide. Appropriate inorganic peroxides comprise, for example, hydrogen peroxide, alkali metal or earth alkaline metal peroxides, e.g. sodium peroxide, potassium peroxide; appropriate organic peroxides may comprise peroxy acids such as, for example, benzenecarbo-peroxoic acid or halo substituted benzenecarboperoxoic acid, e.g. 3-chlorobenzene-carboperoxoic acid, peroxoalkanoic acids, e.g. peroxoacetic acid, alkylhydroperoxides, e.g. tert-butyl hydro-peroxide. Suitable solvents are, for example, water, lower alcohols, e.g. ethanol and the like, hydrocarbons, e.g. toluene, ketones, e.g. 2-butanone, halogenated hydrocarbons, e.g. dichloromethane, and mixtures of such solvents.

Due to their favorable processability properties, as will be apparent from the examples, the compounds of the present invention are useful as intermediates in the preparation of a compound of formula (X) as defined above. In general, the compounds of the present invention are useful in the preparation of a compound of formula (X), pharmaceutically acceptable salts, isomers, prodrugs, and solvates thereof, which has pharmacological activity against the sigma receptor -a cell surface receptor of the central nervous system, which is said to be related to the dysphoric, hallucinogenic and cardiac stimulant effects of opioids.

As such, one embodiment of the present invention refers to the use of compounds of formula formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof, as intermediates in the preparation of a compound of formula (X), pharmaceutically acceptable salts, isomers, prodrugs, and solvates thereof, said preparation according to the procedure or steps described herein,



(X)

wherein,

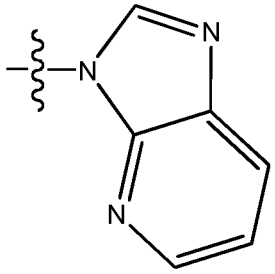
R^1, R^2 , and R^3 are as defined above;

n is 2, 3, or 4; and

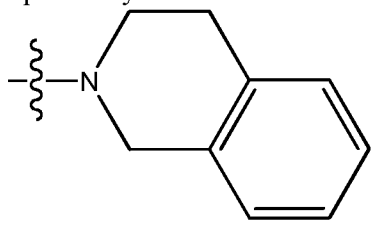
R^8 and R^9 are, each independently, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, benzyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached to, form a morpholinyl optionally substituted with C_{1-6}alkyl; thiomorpholinyl; piperazinyl optionally substituted with C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylcarbonyl, or C_{1-6}alkoxycarbonyl; piperidinyl optionally substituted with C_{1-6}alkylcarbonyl, phenyl, or 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl; pyrrolidinyl optionally substituted with amino or C_{1-6}alkylcarbonylamino; pirazolinyl; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl; or 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl.

Another embodiment of the present invention refers to the use of any one of compounds of formula (VI), (V), (III), (II), (IIa), and (I), a salt, or stereoisomer thereof, each independently, as intermediates in the preparation of a compound of formula (X), pharmaceutically acceptable salts, isomers, prodrugs, and solvates thereof, as referred to herein above.

The term 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl refers to the following moiety:



The term 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl refers to the following moiety:



The term "prodrug" as used throughout this text means the pharmacologically acceptable derivatives such as esters, amides and phosphates, such that the resulting in vivo biotransformation product of the derivative is the active drug as defined in the compounds of formula (X). The reference by Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-I-Till, hit. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15) describing prodrugs generally is hereby incorporated. Prodrugs preferably have excellent aqueous solubility, increased bioavailability and are readily metabolized into the active inhibitors in vivo. Prodrugs of a compound of the present invention may be prepared by modifying functional groups present in the compound in

such a way that the modifications are cleaved, either by routine manipulation or in vivo, to the parent compound.

The term "solvate", when referring to compounds of formula (X), refers to those crystal forms of the compounds of formula (X) that contain either stoichiometric or non-stoichiometric amounts of solvent. Since water is a solvent, solvates also include hydrates. The term "pseudopolymorph" is synonym to solvate since it applies to polymorphic crystalline forms that have solvent molecules incorporated in their lattice structures. Examples of solvates are hydrates and alcoholates such as methanolates or ethanolates.

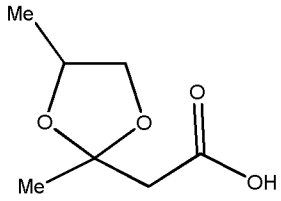
The following specific examples are provided to further illustrate the invention and various preferred embodiments.

Examples

- *Synthesis of compounds of formula (II)*

As shown in examples 1 and 2, two different compounds of formula (II) were synthesized : 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid [i.e. compound (IIa)], which was used in the subsequent reactions, and 3,3-diethoxypropanoic acid.

Example 1: Preparation of 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid [compound (IIa)]



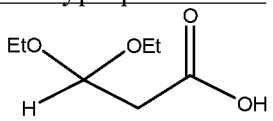
(IIa)

The acid 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid was obtained as a derivative from saponification of the ester ethyl 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate. The hydrolysis of ethyl 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate in alkaline medium is described in different publications: a) Miranda et al., *Tetrahedron*, 1987, 143; b) Lelandais et al., *Can. J. Chem.*, 1983, 584; c) Oku et al., *J. Org. Chem.*, 1997, 2123. The acid was obtained with variable yields 50-82%.

3.6 g of ethyl 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate in a solution of 1.18 g (1.1 equiv.) of KOH in 8 mL of water were mixed at room temperature under magnetic

stirring. After 4 h, the basic aqueous layer was removed with 5 mL of tert-butyl methyl ether, recovering 257 mg (7%) from the starting material. The aqueous layer was brought to dryness. The residue was stirred in a mixture with 2 ml NaCl-saturated water and 8 mL of CH_2Cl_2 under vigorous stirring. H_2SO_4 were added until achieving an acidic pH. The organic layers were dried with sodium sulphate, filtered off and evaporated obtaining 2.344 g of the title compound (82% considering the previously recovered 7%).

Example 2: Preparation of 3,3-diethoxypropanoic acid

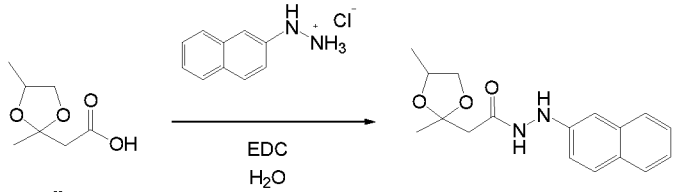


Ref. F. Zaragoza *et al*, *J. Med. Chem.*, 2005, 48(1), 306.

To a 250 mL round-bottomed flask with magnetic stirring that contained ethyl 3,3-diethoxypropanoate (20.0 g, 102.0 mmol, colourless oil, 97 %), a previously prepared solution of NaOH (5.23 g, 131.0 mmol) in H_2O (30 mL) was added. The resulting mixture was stirred to reflux (100 °C) during 1h. After allowing it to temper, the mixture was acidified using HCl 37 % and it was extracted with AcOEt, 8x 20 mL. The resulting organic phase was washed with 1x 20 mL NaCl sat., dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated to dryness. The obtained oil was confirmed to correspond to the title compound (15.9 g, 98.0 mmol, 96 %).

- *Synthesis of the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl)acetohydrazide via step a1)*

Example 3: Preparation of the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl)acetohydrazide using EDC



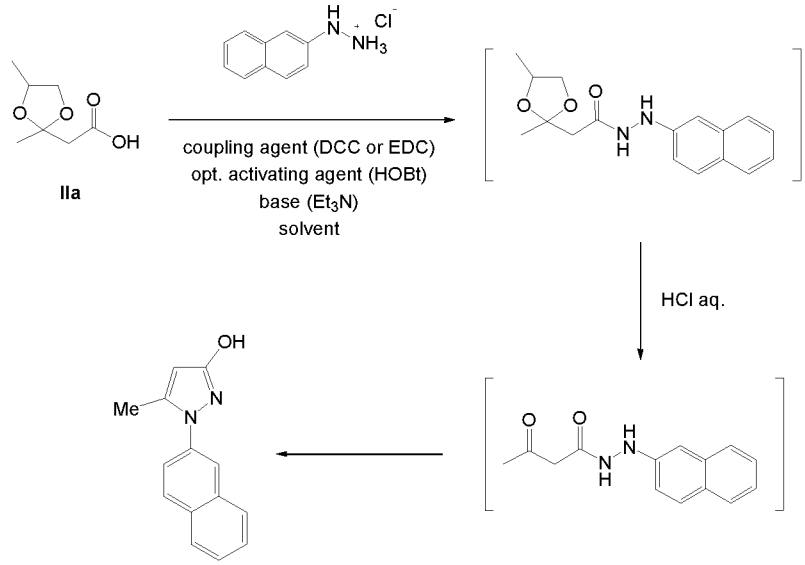
IIa

A solution of EDC (1.307 g, 6.82 mmol) in 10 mL of water was added to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (1.236 g, 6.35 mmol) and the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (1.072 g, 6.69 mmol) in 30 mL of water. After 15 minutes the reaction mixture was filtered and the solution was washed with 40 mL of 10^{-3}M HCl and then 40 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent was

evaporated to dryness. The corresponding 0.705 g (37%) of the title hydrazide was obtained. Further cyclation was not carried out.

- *Synthesis of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol via step a1)*

The following reaction scheme shows the chemical transformations taking place in examples 4-21.



Example 4: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol with DCC

A solution of dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 1.629 g, 7.91 mmol, 1.07 equiv.) in 14 mL of anhydrous methylene chloride was added to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (1.434 g, 7.37 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (1.242 g, 7.75 mmol, 1.05 equiv.), and triethylamine (1070 µL, 7.75 mmol, 1.05 equiv.) in 10 mL of anhydrous methylene chloride. After 20 minutes the reaction was considered to be completed. The solid was filtered and the crude was then washed with 40 mL of 10^{-3}M HCl and then with 40 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent, it was evaporated to dryness, to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 100 mL of MeOH. A solution of HCl in water (2 mL of concentrated HCl in 5 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was

basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 1.334 g (81%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 98:2.

Example 5: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (1.644 g, 7.95 mmol) in 8 mL of MeOH was added to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (1.406 g, 7.22 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (1.273 g, 7.95 mmol), and triethylamine (1050 μL, 7.59 mmol) in 6 mL of MeOH. After 20 minutes the reaction was considered to be completed. It was filtered and brought to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 100 mL of MeOH. A solution of HCl in water (2 mL of concentrated HCl in 5 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 0.894 g (55%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99,5:0,5.

Example 6: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (8.098 g, 39.25 mmol, 1.1 equiv.) in 15 mL of anhydrous methylene chloride was added to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (6.944 g, 35.67 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (6.282 g, 39.22 mmol, 1.1 equiv.), and triethylamine (5.2 mL, 37.46 mmol, 1.05 equiv.) in 35 mL of anhydrous methylene chloride. After 20 minutes the reaction was considered to be completed. The solid was filtered and the

crude was then washed with 80 mL of 10^{-3}M HCl and then with 80 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent, it was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 200 mL of MeOH. A solution of HCl in water (4 mL of concentrated HCl in 10 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 5.488 g (69%) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Example 7: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (8.122 g, 39.36 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of methylene chloride was added at 0°C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (6.942 g, 35.67 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (6.575 g, 41.05 mmol, 1.15 equiv.), and triethylamine (5.4 mL, 39.24 mmol, 1.1 equiv.) in 40 mL of methylene chloride. After 60 minutes the reaction was considered to be completed. The solid was filtered and the crude was then washed with 80 mL of 10^{-3}M HCl and then with 80 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent, it was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 200 mL of MeOH. A solution of HCl in water (4 mL of concentrated HCl in 10 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 4M NaOH (≈ 20 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed,

which was then filtered and dried in a desiccator. 8.9 g (>100 %) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Washes: A suspension of the solid crude (8.9 g) was heated to reflux for 1 h in 50 mL of MeOH. It was cold filtered. The solid was washed with 20 mL of cold MeOH yielding 5.321 g (56%) of the title compound.

Example 8: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A mixture of DCC (5.906 g, 28.62 mmol, 1.1 equiv.) and the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.317 g, 26.97 mmol, 1.05 equiv.) in 25 mL of methylene chloride was slowly added at 0 °C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (4.999 g, 25.69 mmol), and triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.) in 50 mL of methylene chloride. After 60 minutes the solid was filtered and the crude was then washed with 80 mL of 10^{-3}M HCl and then with 80 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 3.223 g (56 %) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Washes: A suspension of the solid crude (3.101 g) was heated to reflux for 1 h in 30 mL of MeOH. It was cold filtered. The solid was washed with 10 mL of cold MeOH yielding 2.183 g (38%) of the title compound.

Example 9: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (5.861 g, 28.41 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of toluene was added to a dense suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne

hydrochloride (4.993 g, 25.69 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.588 g, 28.64 mmol, 1.10 equiv.), and triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.) in 25 mL of toluene. After 60 minutes the solid was filtered and the crude was then washed with 80 mL of 10^{-3}M HCl and then with 80 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent, it was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 5.032 g (87%) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Example 10: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (5.844 g, 28.32 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of THF was added at 0 °C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (5.004 g, 25.71 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.330 g, 27.03 mmol, 1.05 equiv.), and triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.) in 40 mL of THF. After 100 minutes the solid was filtered and the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed,

which was then filtered and dried in a desiccator. 4.729 g (82 %) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Washes: A suspension of the solid crude (4.589 g) was heated reflux for 30 min in 10 mL of ethyl acetate. It was cold filtered. The solid was washed with 6 mL of cold ethyl acetate yielding 3.041 g (53%) of the title compound.

Example 11: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (5.823 g, 28.22 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of AcOEt was added to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (4.988 g, 25.62 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.352 g, 27.17 mmol, 1.05 equiv.), and triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.) in 40 mL of AcOEt. After 60 minutes solid was filtered and the crude was then washed with 60 mL of 10^{-3}M HCl and then with 60 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 3.614 g (62%) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Example 12: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (5.842 g, 28.31 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of CH_3CN was added at 0 °C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (4.994 g, 25.65 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.354 g, 26.97 mmol, 1.05 equiv.), and triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.) in 40 mL of CH_3CN. After 60 minutes the solid was filtered and the

solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 3.791 g (66%) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Example 13: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

A solution of DCC (5.542 g, 26.86 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of isopropanol was added at 0°C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (4.720 g, 24.25 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.095 g, 25.57 mmol, 1.05 equiv.), and triethylamine (3.5 mL, 25.46 mmol, 1.05 equiv.) in 40 mL of CH_3CN. After 60 minutes the solid was filtered and the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 2.587 g (48%) of a solid was obtained corresponding to the title compound.

Example 14: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC

Over a solution of the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (8.68 kg, 54.2 mol) in methylene chloride (35 L), triethylamine (5.7 kg, 56.6 mol), the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (10.5 kg, 53.9 mol) and a solution of dicyclohexylcarbodiimide (11.3 kg, 55.0 mol) in methylene chloride (13 L) were added. It was refluxed until the proper reaction control, was cooled at room temperature and the suspension solid was filtered, washed with methylene chloride (10.5 L). Methylene chloride was distilled and the obtained compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide was dissolved in methanol (157 L) and 35% HCl (6.3 L) and water (19 L) were added. The mixture was refluxed for 1 hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. Methanol was distilled, water was added (42 L) and the solution was washed with methylene chloride at basic pH. The organic layer was removed and pH of aqueous layer fitted to 6. The precipitated solid was centrifuged, washed with water (15 L) and suspended on ethyl acetate (37 L). It was centrifuged, washed with ethyl acetate (5 L) and vacuum dried at 50°C. 8.7 kg of 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol (yield 72%) was obtained. No isomer was detected.

Example 15: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC and HOBt

A solution of DCC (5.853 g, 28.37 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of toluene was added at 0°C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (4.999 g, 25.69 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.351 g, 27.16 mmol, 1.05 equiv.), triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) (201 mg, 1.31 mmol) in 40 mL of toluene. The reaction was kept at 0°C for one hour. After 60 minutes the solid was filtered and the crude was then washed with 60 mL of 10^{-3}M HCl and 60 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and finally the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified

crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 4.086 g (71%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 16: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC and HOBt

A solution of DCC (5.830 g, 28.26 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of toluene was added at 0 °C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (5.012 g, 25.75 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.329 g, 27.03 mmol, 1.05 equiv.), triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.), and HOBt (201 mg, 1.31 mmol) in 40 mL of toluene. The reaction was kept at 0 °C for two hours. After 60 minutes the solid was filtered and the filtrate was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 4.495 (78%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 17: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC and HOBt

A solution of DCC (17.526 g, 84.94 mmol, 1.1 equiv.) in 60 mL of toluene was added at 0°C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (14.991 g, 77.01 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (13.016 g, 81.26 mmol, 1.05 equiv.), triethylamine (11.2 mL,

80.91 mmol, 1.05 equiv.), and HOBt (593 mg, 3.87 mmol) in 120 mL of toluene. The reaction was kept at 0°C for one hour and 15 minutes. After 60 minutes the solid was filtered and the crude was then washed with 180 mL of 10^{-3}M HCl and 180 mL of water. Finally the solvent from the organic layer was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 250 mL of MeOH. A solution of HCl in water (9 mL of concentrated HCl in 21 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 14.020 g (81%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 18: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC and HOBt

A solution of DCC (5.859 g, 28.40 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of CH_2Cl_2 was added at 0 °C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (5.007 g, 25.72 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.331 g, 27.04 mmol, 1.05 equiv.), triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.), and HOBt (199 mg, 1.30 mmol) in 40 mL of CH_2Cl_2. The reaction was kept at 0 °C for one hour. After 60 minutes the solid was filtered, the filtrate was then washed with 60 mL of 10^{-3}M HCl and 60 mL of water and the organic layer was dried over $MgSO_4$. Finally the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was

basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 5.136 g (89%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 19: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using DCC and HOBt

A solution of DCC (5.830 g, 28.26 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of MeOH was added at 0 °C to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (5.006 g, 25.72 mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.337 g, 27.08 mmol, 1.05 equiv.), triethylamine (3.7 mL, 26.97 mmol, 1.05 equiv.), and HOBt (197 mg, 1.28 mmol) in 40 mL of MeOH. The reaction was kept at 0 °C for one hour. After 60 minutes the solid was filtered and the solvent was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 2.248 g (39%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 20: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using EDC

A solution of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide (EDC, 1.439 g, 7.51 mmol) in 14 mL of anhydrous methylene chloride was added to a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (1.357 g, 6.99

mmol), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (1.179 g, 7.36 mmol), and triethylamine (1020 μL, 7.36 mmol) in 6 mL of anhydrous methylene chloride. After 15 minutes the solution was washed with 40 mL of 10^{-3}M HCl and then 40 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent, it was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 100 mL of MeOH. A solution of HCl in water (2 mL of concentrated HCl in 5 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume (to ≈ 10-15 ml). This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered, the solid was discarded and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 1.301 g (83%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 21: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using EDC

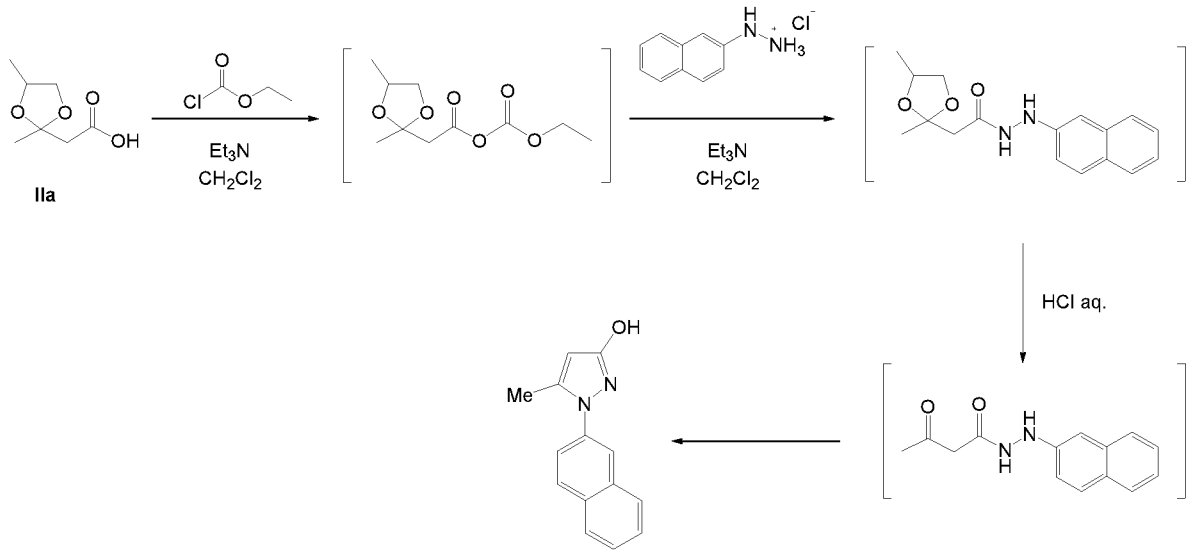
A solution of EDC (5.041 g, 26.30 mmol, 1.16 equiv.) in 15 mL of methylene chloride was added to a suspension at 0 °C of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (4.414 g, 22.68 mmol, 1 equiv.), the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.030 g, 25.16 mmol, 1.1 equiv.), and triethylamine (3.5 mL, 24.95 mmol, 1.1 equiv.) in 35 mL of anhydrous methylene chloride. After 15 minutes the reaction mixture was washed with 80 mL of 10^{-3}M HCl and then 80 mL of water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and after filtering the solvent, it was evaporated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume (to ≈ 10-15 ml). This evaporated

crude was basified to pH ≈ 14 with 4M NaOH obtaining a precipitate. The basified crude was filtered, the solid was discarded and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 4.613 g (91%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

- *Synthesis of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol via step a2)*

The following reaction scheme shows the chemical transformations taking place in examples 22-23.



Example 22: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol via mixed anhydrides of formula (III)

Over a solution of the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (4.320 g, 26.97 mmol) in 50 mL of CH_2Cl_2, ethyl chloroformate (2.5 mL, 25.75 mmol) at 0 °C was added. Keeping temperature at 0 °C anhydrous Et_3N (3.9 mL, 28.26 mmol) was slowly added to obtain the compound of formula (III) ethyl carbonic 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic anhydride. After 20 minutes of stirring, a suspension of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (5.007 g, 25.69 mmol) and Et_3N (3.9 mL, 28.26 mmol) in 35 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was added at r.t. over the mixed anhydride. After 3 hours solvent was evaporated to obtain the

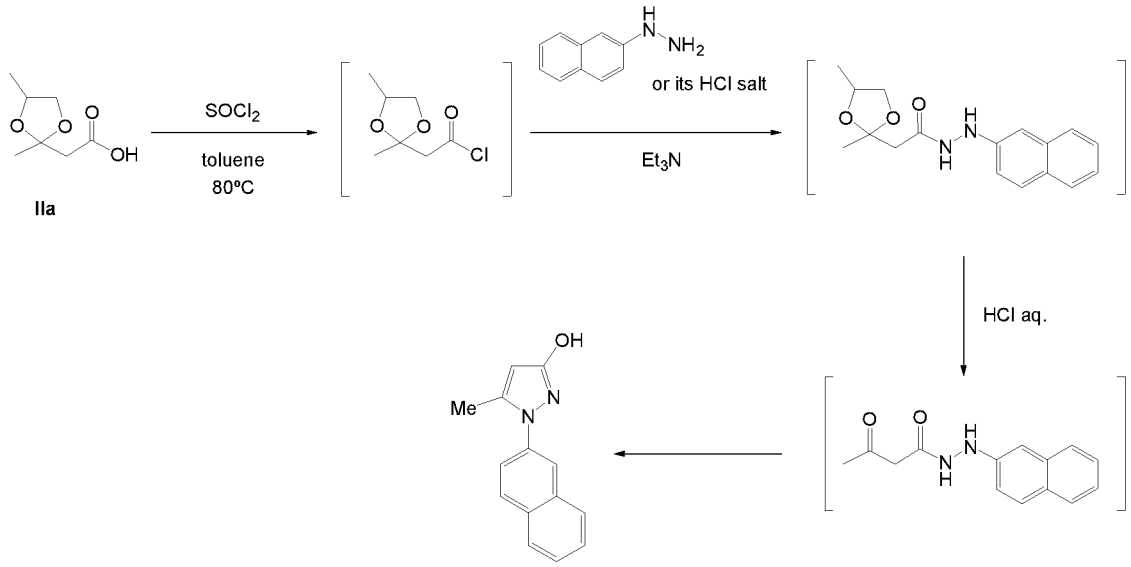
compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added and the reaction was refluxed for one hour to hydrolyze the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume. This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered, the solid was discarded and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 5.612 g (97%) of a solid was obtained corresponding to the title compound according to ^{1}H NMR. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 98:2.

Example 23: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol via mixed anhydrides of formula (III)

Over a solution of the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (3.06 kg, 19.1 mol) in methylene chloride (27.5 L), triethylamine (4.1 kg, 40.1 mol) and ethyl chloroformate (2.0 kg, 18.7 mol) were added at 0/5°C to obtain the compound of formula (III) ethyl carbonic 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic anhydride. The compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (3.69 kg, 20.0 mol) was added and stirred at room temperature until the proper reaction control. Methylene chloride was distilled and the obtained compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide was dissolved in methanol (44 L) and 35% HCl (2.2 L) and water (6.5 L) were added. The mixture was refluxed for 1 hour to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. Methanol was distilled, water was added (15 L) and the solution was washed with methylene chloride at basic pH. The organic layer was removed and pH of aqueous layer fitted to 6. The precipitated solid was centrifuged, washed with water (7.5 L) and vacuum dried at 50°C. 3.7 kg of 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol (yield 86%) was obtained.

The following reaction scheme shows the chemical transformations taking place in examples 24-25.



Example 24: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol using via acid chloride of formula (III)

An amount of the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (1.043 g, 6.51 mmol) was dissolved in 20 ml of toluene. Under stirring, thionyl chloride (550 µL, 7.49 mmol, 1.15 equiv.) was added and the solution was heated at 80 °C for 2 h 15 min. After this period of time, the solution was allowed to cool to room temperature and reduced by half the volume of toluene by distillation, thus obtaining a solution of the compound of formula (III) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl chloride.

This solution of acid chloride in toluene was cannulated over a solution of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne (free base, 1.072 g, 6.84 mmol) and Et_3N (1350 µL, 9.76 mmol) in 10 mL of methylene chloride in an ice bath. Once acid chloride was added the cool bath was removed and the mixture was stirred at rt for 45 minutes. After this period of time, the reaction mixture was concentrated to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

The dry crude was dissolved in 100 mL of MeOH. A solution of HCl in water (2 mL of concentrated HCl in 5 mL of water) was added to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was refluxed for one hour and was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume (to ≈ 10-15 mL). This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to

pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 1.126 g (77%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 97:3.

Example 25: Preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol via acid chloride of formula (III)

An amount of the compound (IIa) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid (5.575 g, 34.77 mmol, 1.35 equiv.) was dissolved in 50 ml of toluene. Under stirring, thionyl chloride (2.5 mL, 34.77 mmol, 1.35 equiv.) was added and the solution was heated at 80°C for 2 h. After this period of time, the solution was allowed to cool to room temperature and reduced by half the volume of toluene by distillation, thus obtaining a solution of the compound of formula (III) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl chloride.

This solution of acid chloride in toluene was cannulated over a solution of the compound of formula (IV) naphthalen-2-ylhydrazyne hydrochloride (5.001 g, 25.69 mmol) and Et_3N (10.1 mL, 72.7 mmol) in 20 mL of toluene in ice bath was added dropwise. Once acid chloride was added the cool bath was removed and the mixture was stirred at r.t. for 16 hours. After this period of time, the organic layer was washed with 80 mL of water and dried over $MgSO_4$ and was filtered, and concentrated then to dryness to obtain the compound of formula (V) 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N'-(naphthalen-2-yl) acetohydrazide.

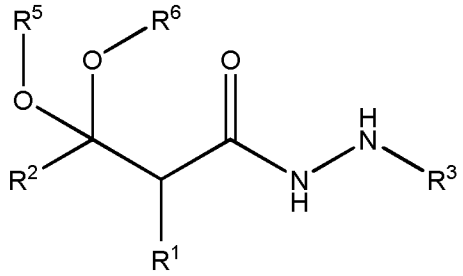
The dry crude was dissolved in 130 mL of MeOH. A solution of HCl in water (3 mL of concentrated HCl in 7 mL of water) was added to hydrolize the ketal group, thus obtaining the compound of formula (VI) N'-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutanehydrazide which subsequently cyclises. The reaction was refluxed for one hour and was allowed to cool to room temperature. The crude was then concentrated in a rotavapor so as to reduce as much as possible the MeOH volume (to ≈ 10-15 mL). This evaporated crude was basified to pH ≈ 14 with 2M NaOH (≈ 40 mL) obtaining a precipitate. The basified crude was filtered and the filtrate thus obtained was acidified with dilute AcOH (1:5 with water) to pH ≈ 7. During the neutralisation a new precipitate was observed, which was then filtered and dried in a desiccator. 3.738 g (65%) of a solid was obtained corresponding to the title compound. The isomeric ratio obtained for [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol] : [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] was 99.5:0.5.

Example 26 (Comparative): Adaptation of the process by Ueda et al. 1982 for the preparation of the compound of formula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol

Naphthalen-2-ylhydrazine hydrochloride (30 g) and NaOMe (20,85 g) were slurried in toluene (300 ml) and heated to 80/85 °C. Ethyl 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate (30,6 ml) was added and maintained for 90 min. Ethyl 2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate (8,2 ml) and NaOMe (2,5 g) were added and maintained for 2 h. NaOMe (1,7 g) was added and maintained for 1 h. The mixture was cooled to room temperature, water (450 ml) was added and pH adjusted to 6-8 with aqueous HCl. The organic layer was concentrated to dryness under vacuum and methanol (450 ml), HCl 35% (18 ml) and water (54 ml) were added. The mixture was heated to reflux for 90 min and concentrated under vacuum to 165 ml of final volume. Water (120 ml) and CH2Cl2 (120 ml) were added and pH adjusted to 12,2-12,7 (basified with NaOH 25%). Upper organic layer was discarded, and pH of lower aqueous layer was adjusted to 5,0-7,0 with acetic acid 80%. The solid was filtered, washed with water (45 ml) and slurried in ethyl acetate (102 ml) 2 h at 20/25 °C. The solid was filtered, washed with ethyl acetate (15 ml) and dried to yield 20,24 g (46%) of a mixture [5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol]: [3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-5-ol] (80:20).

Claims

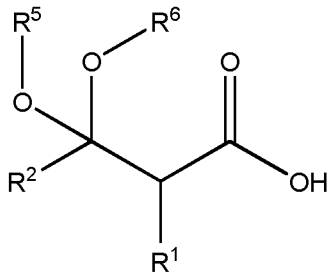
1. A process for the preparation of a compound of formula (V),



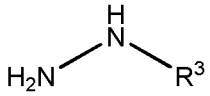
(V)

said process comprising the step of:

a1) coupling a compound of formula (II) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent, in the presence of a coupling agent, and optionally in the presence of an activating agent of the coupling agent; **or**

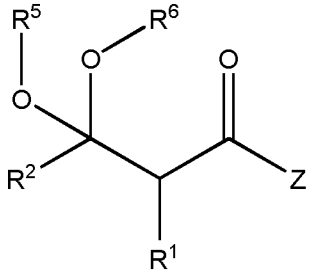


(II)



(IV)

a2) converting a compound of formula (II) into a compound of formula (III) with an activating agent, and coupling said compound of formula (III) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent,



(III)

wherein in each of the compounds of formula (II), (III), (IV), and (V), where applicable,

R^1 is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^2 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or phenyl;

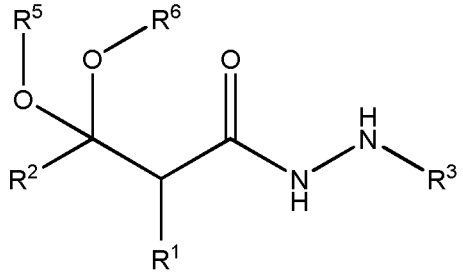
R^3 is naphthyl optionally substituted with one or two substituents selected from halo and C_{1-6}alkoxy;

R^5 and R^6 are, each independently, C_{1-6}alkyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, phenyl, benzyl optionally substituted with nitro; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring optionally substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is optionally substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl;

Z represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and

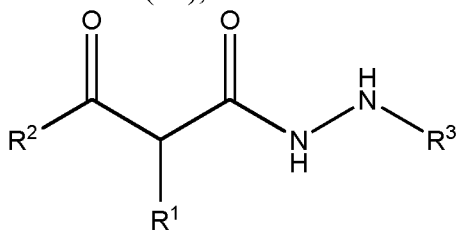
R^7 is C_{1-4}alkyl, aryl, or benzyl.

2. The process according to claim 1, wherein the ketal or acetal group of the compound of formula (V) is further cleaved in a suitable solvent;



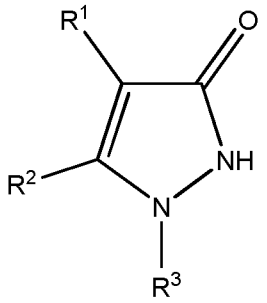
(V)

thereby forming a compound of formula (VI),

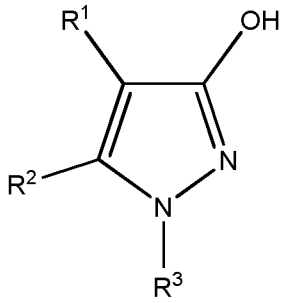


(VI)

and cyclization of the compound of formula (VI) is allowed, thereby obtaining a compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof;



(VII)

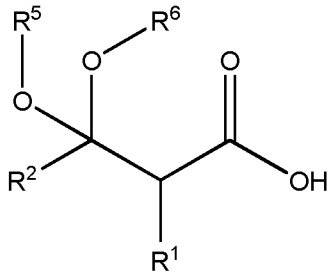


(VIIa)

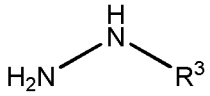
wherein in each of compounds of formula (V), (VI), (VII), and (VIIa),
R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are as defined in claim 1.

3. A process for the preparation of a compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof, as defined in claim 2, said process comprising the steps of:

a1) coupling a compound of formula (II) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent, in the presence of a coupling agent, and optionally in the presence of an activating agent of the coupling agent,



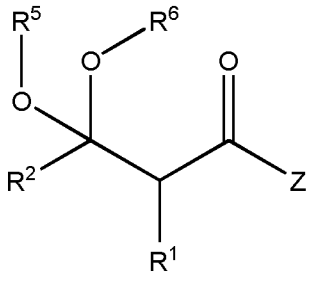
(II)



(IV)

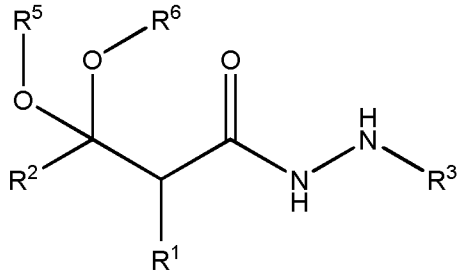
or

a2) converting a compound of formula (II) into a compound of formula (III) with an activating agent, and coupling said compound of formula (III) with a compound of formula (IV) in a suitable solvent,



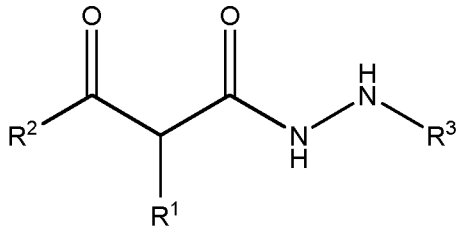
(III)

thereby obtaining a compound of formula (V),



(V)

followed by the cleavage, in the same reaction mixture, of the ketal or acetal group of the compound of formula (V) in a suitable solvent, thereby forming a compound of formula (VI),



(VI)

and allowing cyclization of the compound of formula (VI), thereby obtaining a compound of formula (VII), a tautomer (VIIa), and salts thereof; wherein in each of compounds of formula (V), (VI), (VII), and (VIIa),

R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, and Z are as defined in claims 1 or 2.

4. The process according to any one of claims 1-3, wherein the compound of formula (IV) is obtained by reacting a salt of the compound of formula (IV) with a base.

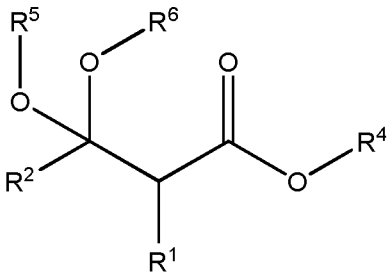
5. The process according to claim 4, where the reaction of a salt of compound of the formula (IV) with a base is performed in the same reaction mixture of claims 1-3.

6. The process according to any one of claims 1-5, wherein the coupling agent in step a1) is a carbodiimide, preferably dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), or N-ethyl-N'-[(3dimethylamino)propyl]carbodiimide (EDC).

7. The process according to any one of claims 1-6, wherein the activating agent of the coupling agent in step a1) is selected from 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) and 4-dimethylaminopyridine (4-DMAP).

8. The process according to any one of claims 1-5, wherein the activating agent in step a2) is selected from a halogenating agent, C_{1-4}alkyl acid halide, aryl acid halide, benzyl acid halide, C_{1-4}alkyl haloformate, aryl haloformate, and benzyl haloformate.

9. The process according to any one of claims 1-8, wherein the compound of formula (II) is prepared by cleaving R^4 from compound of formula (I),

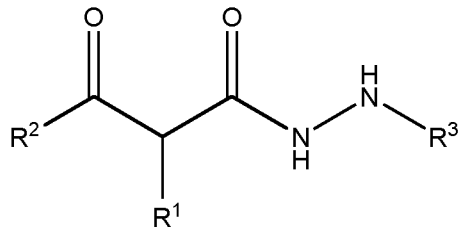


(I)

wherein in compound of formula (I),
R^1, R^2, R^5, and R^6 are as defined in claim 1; and
R^4 is C_{1-6}alkyl, aryl, or benzyl.

10. The process according to claims 2 or 3, wherein the cleavage of the ketal or acetal group of compound of formula (V) is performed by acidic treatment in an aqueous medium, an organic solvent, or a mixture thereof.

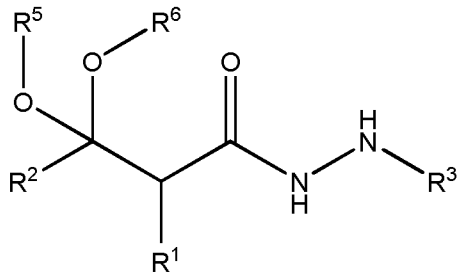
11. A compound of formula (VI), a salt, or stereoisomer thereof,



(VI)

wherein,
R^1, R^2, and R^3 are as defined in claim 1.

12. A compound of formula (V), a salt, or stereoisomer thereof,



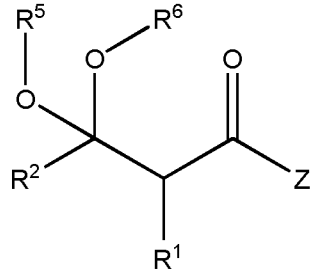
(V)

wherein,

R^1, R^2, and R^3 are as defined in claim 1; and

R^5 and R^6 are, each independently, C_{1-6}alkyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, acetyl, phenyl, benzyl, 2-nitrobenzyl; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring optionally substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, haloC_{1-6}alkyl, trimethylsilyl, trimethylsilylmethyl, phenyl, 2-nitrophenyl, 4-methoxyphenyl, 2-pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is optionally substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl.

13. A compound of formula (III), a salt, or stereoisomer thereof,



(III)

wherein,

R^1 is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

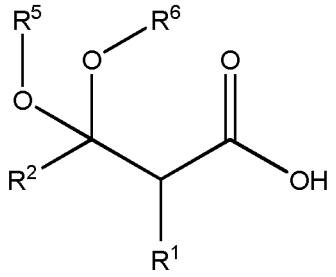
R^2 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, or phenyl;

R^5 and R^6 are, each independently, ethyl, butyl, or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring substituted with one or more substituents selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is substituted with two substituents selected from halo and C_{1-6}alkyl;

Z represents halo, -O-CO-R^7, or –O-CO-OR^7; and

R^7 is C_{1-4}alkyl, aryl, or benzyl.

14. A compound of formula (II), a salt, or a stereoisomer thereof.



(II)

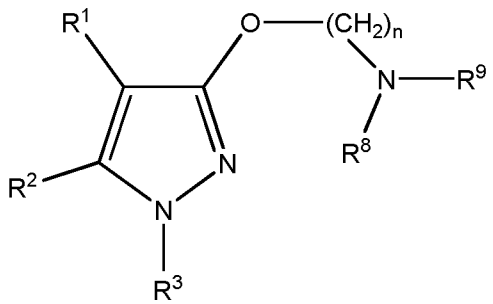
wherein

R^1 is hydrogen;

R^2 is methyl;

R^5 and R^6 are, each independently, C_{3-7}alkyl; or together with the two oxygen atoms to which they are attached to, form a 4-7 membered heterocyclic ring substituted with one substituent selected from halo, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, triC_{1-6}alkylsilyl, diC_{1-6}alkylphenylsilyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilyl, triC_{1-6}alkylsilylC_{1-6}alkyl, diC_{1-6}alkylphenylsilylC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyldiphenylsilylC_{1-6}alkyl, phenyl optionally substituted with nitro or methoxy, and pyridyl; or the 4-7 membered heterocyclic ring is substituted with one halo and one C_{1-6}alkyl.

15. Use of a compound of formula (VI), (V), (III), (II), (I), a salt, or stereoisomer thereof, as defined in any one of claims 1, 2, 9, 11-14, as applicable,
as an intermediate in the preparation of a compound of formula (X),



(X)

wherein,

R^1, R^2 , and R^3 are as defined in claim 1;

n is 2, 3, or 4; and

R^8 and **R^9** are, each independently, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, benzyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached to, form a morpholinyl optionally substituted with C_{1-6}alkyl; thiomorpholinyl; piperazinyl optionally substituted with C_{1-}

$_{6}$alkyl, C_{1-6}alkylcarbonyl, or C_{1-6}alkoxycarbonyl; piperidinyl optionally substituted with C_{1-6}alkylcarbonyl, phenyl, or 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl; pyrrolidinyl optionally substituted with amino or C_{1-6}alkylcarbonylamino; pirazolinyl; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl; or 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C59/125 C07C69/96 C07D231/20 C07D317/30
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application page 19: scheme I	1-13,15
Y	MAHINDRA T MAKHIJA ET AL: "De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 2317-2333, XP002529546, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2004.02.005 cited in the application page 2321: scheme 2	1-13,15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 November 2011	23/11/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Götz, Gerhard

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UEDA T ET AL: "Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XLII. Synthesis and Analgesic Activity of 2-Methyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H, 5H-pyrazolo [5,1-b] [1,3] oxazin-8-ium Bromide", YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY INFORMATION AGGREGATOR, ELECTRONIC, JP, vol. 102, no. 8, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 743-747, XP009143181, ISSN: 0031-6903 cited in the application chart 2 -----	1-13,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/063020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006021462 A1	02-03-2006	AU 2005276590 A1	02-03-2006
		BR PI0514692 A	17-06-2008
		CA 2576144 A1	02-03-2006
		EP 1781618 A1	09-05-2007
		EP 2325174 A1	25-05-2011
		JP 2008510767 A	10-04-2008
		KR 20070054220 A	28-05-2007
		US 2008125416 A1	29-05-2008
		US 2010190780 A1	29-07-2010
		WO 2006021462 A1	02-03-2006

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS DE 1-ARIL-PIRAZOL-3-ONA ÚTILES EN LA SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RECEPTORES SIGMA

Campo de la invención

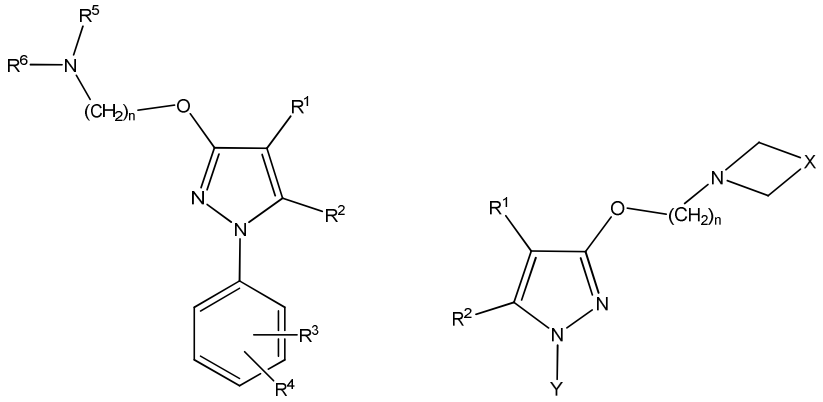
La presente invención se refiere a un proceso para preparar intermedios de 1-aril-pirazol-3-ona, tautómeros, y sales de los mismos, a intermedios nuevos, y a la utilización de los intermedios en la preparación de inhibidores de receptores sigma.

Antecedentes de la invención

Los trastornos psiquiátricos y neurológicos se encuentran entre las enfermedades y patologías más graves y crónicas. Estos trastornos son extremadamente difíciles de tratar de manera eficaz debido a la multiplicidad de síntomas y etiologías.

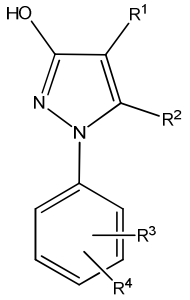
Entre el arsenal terapéutico para combatir estos trastornos psiquiátricos y neurológicos, se ha observado que los inhibidores de receptores sigma son útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento, tales como distonia y la disquinesia tardía y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355).

WO2006021462 y WO2007098953 describen compuestos que contienen pirazol que presentan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, siendo particularmente útil en la terapia del dolor, en particular el dolor neuropático o alodinia. Estos compuestos tienen la siguiente estructura química:



Estos compuestos se pueden preparar según las rutas esquemáticas descritas en WO2006021462 y WO2007098953. De particular interés son los intermedios representados

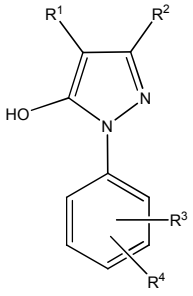
por la fórmula (II) en dichas solicitudes de patente (referidos adicionalmente como intermedios finales):



en la que R^3 y R^4 son independientemente halógeno o C_{1-6}alcoxi, o junto con el fenil al que están unidos, forman un anillo naftilo opcionalmente sustituido.

Según las rutas presentadas en las solicitudes de patentes mencionadas, estos intermedios se pueden preparar mediante la reacción de un derivado de acetohidrazida con un acetoacetato de etilo; mediante la reacción de un derivado de hidracina con un butinoato de etilo; o mediante el método proporcionado por F. Effenberger y W. Hartmann, *Chem. Ber.*, 102(10), 3260-3267, 1969, donde una hidracida del ácido etoxiacrílico reacciona con ácido mineral concentrado.

Cuando se consideran las diferentes rutas para la preparación de los intermedios de 1-aril-pirazol-3-ona referidos anteriormente, una estrategia es reaccionar directamente una arilhidrazina con un cetoacetato. Sin embargo, este atajo presenta la desventaja de que siendo el nitrógeno distal de la hidracina el átomo más reactivo, reaccionará preferiblemente con el carbonilo de la cetona del cetoacetato – más electrofílico – que con el carbonilo del éster del mismo reactivo, que es lo que se desearía. La reacción no deseada da lugar a una enamina que después de la ciclación produce el isómero no deseado de intermedios de 1-aril-pirazol-3-ona, es decir 1-aril-pirazol-5-ona (representada a continuación). Esta reacción fue reproducida por los inventores y también se describe en *Bioor. and Med. Chem.* 2004, 2317.



Por tanto, debido a esta reacción no deseada, la solución propuesta por WO2006021462 y WO2007098953, protege la arilhidrazina mediante su conversión en una acetohidrazida, forzando así la reacción entre el átomo de nitrógeno proximal de la hidrazida –ahora más

reactiva– con el carbonilo de la cetona del acetoacetato de etilo. Se forma una enamina, que es sometida a condiciones ácidas enérgicas para que se cicle y así dar lugar al intermedio de 1-aril-pirazol-3-ona. Dichas condiciones enérgicas generan una cantidad significativa de subproductos que consecuentemente disminuirán el rendimiento de la reacción.

WO2009130314 (Laboratorios del Dr. Esteve) se refiere a un proceso para preparar intermedios de naftalen-2-il-pirazol-3-ona, tautómeros, y sales de los mismos, a intermedios nuevos, y a la utilización de los intermedios en la preparación de inhibidores de receptores sigma. Esta ruta alternativa comprende en particular someter las 2-metil-2-(naftalen-2-ildiazenil)furan-3(2H)-onas a condiciones ácidas.

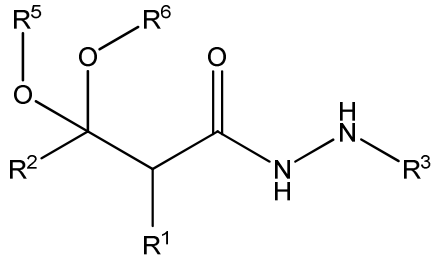
Ueda et al. (Synthesis of pirazolone derivatives. XLII. Synthesis and analgesic activity of 2-methyl-1-fenil-6,7-dihydro-1H,5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium bromide. Yakugaku Zasshi (1982), 102(8), 743-7) propone en la Tabla I de la página 744 y en los dos últimos párrafos en la página 745, la reacción de un 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etilo con fenilhidrazina en presencia de metóxido sódico como base y benceno como disolvente, obteniendo así la 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-fenilacetohidrazida, que se cicla posteriormente después del tratamiento con ácido clorhídrico al 10% y se calienta en un baño de agua a 90 °C, para obtener 3-hidroxi-5-metil-1-fenilpirazol. Sin embargo, este método presenta la desventaja de que tanto el metóxido sódico como el benceno no son adecuados para el escalado industrial, en particular el metóxido sódico es un reactivo peligroso y altamente tóxico y el benceno es carcinogénico y, por tanto, no es adecuado para su uso en grandes cantidades. Además, la reacción ideada por Ueda et al. presenta un rendimiento no óptimo para la 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-fenilacetohidrazida (30 %). Principalmente, cuando los inventores intentaron reproducir dicha reacción con condiciones similares y se utilizó una naftilhidrazina en lugar de la fenilhidrazina (véase el Ejemplo 26 a continuación), no tuvieron éxito en la preparación del intermedio final deseado con una pureza isomérica óptima. Contrariamente, se obtuvo una mezcla isomérica (80:20) de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol (isómero deseado) y 3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol (isómero no deseado). Este proceso no evita que el nitrógeno distal de la hidrazina reacciones con el carbonilo de la cetona del cetoacetato, generando así subproductos que hacen que esta ruta no sea interesante para la producción industrial.

Por lo tanto, los inventores afrontaron estos problemas sobre el control de la regioselectividad de la reacción mencionada e intentando satisfacer la necesidad de un proceso mejorado e industrialmente factible cuando se comparaba con los propuestos por WO2006021462, WO2007098953, WO2009130314, y Ueda et al., previeron un proceso regioselectivo en el que el cetoacetato es sustituido por un reactivo más ventajoso –la forma ácida– y observaron

sorprendentemente que dicho proceso no sólo funciona y da lugar a un mayor rendimiento frente a los procesos de la técnica anterior, sino que también permite la producción industrial de estos intermedios con, principalmente, un grado elevado de pureza isomérica.

Descripción resumida de la invención

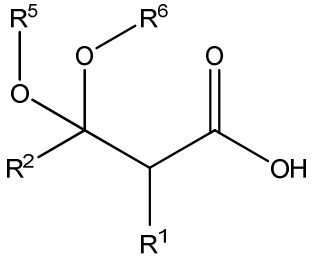
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V),



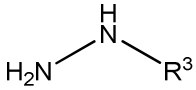
(V)

comprendiendo dicho proceso la etapa de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento, y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento; **o**

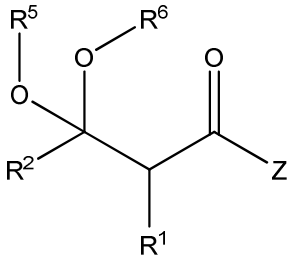


(II)



(IV)

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador, y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,

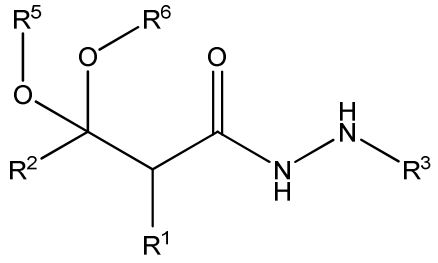


(III)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), y (V), donde sea aplicable,

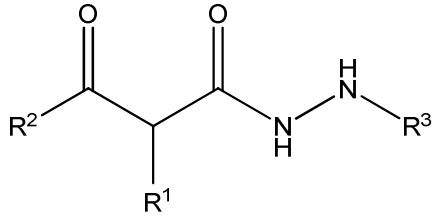
R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;
R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo;
R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi;
R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alquilo, -C(=O)-C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que está unido, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquilo, diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo;
Z representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; y
R^7 es C_{1-4}alquilo, arilo o bencilo.

La presente invención también se refiere al proceso presentado anteriormente, en el que el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se separa posteriormente en un disolvente adecuado;



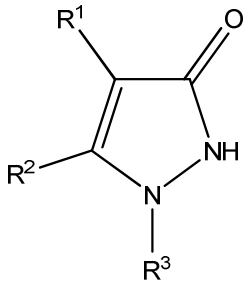
(V)

formando de este modo un compuesto de fórmula (VI),

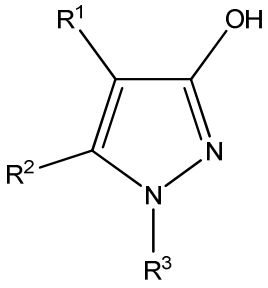


(VI)

y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos;



(VII)



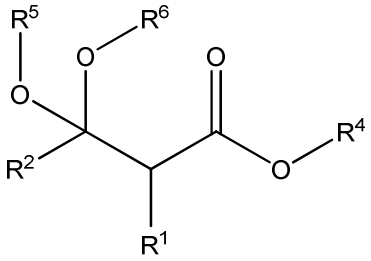
(VIIa)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), y (VIIa), cuando sea aplicable,

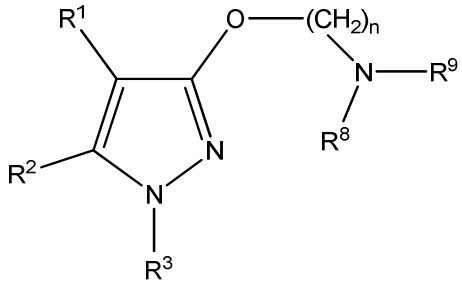
R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son tal como se han definido anteriormente.

Las reacciones anteriores se pueden realizar del modo "one-pot".

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmulas (VI), (V), (III), (II), y (IIa), per se, las sales y estereoisómeros de los mismos, y a la utilización de (VI), (V), (III), (II), (IIa), y (I), las sales y estereoisómeros de los mismos, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos, y solvatos de los mismos.



(I)



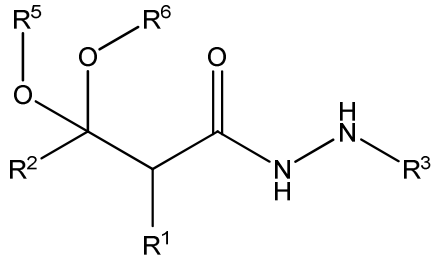
(X)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (I) y (X), cuando sea aplicable,

R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son tal como se han definido anteriormente y **R^4, R^8, R^9, y n** son tal como se han definido anteriormente.

Descripción de la invención

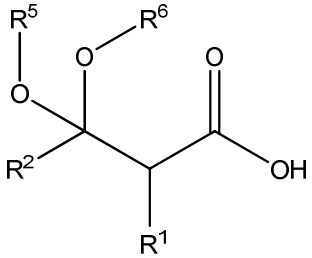
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V),



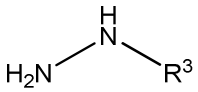
(V)

comprendiendo dicho proceso la etapa de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento, y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento; **o**

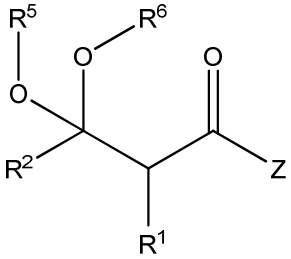


(II)



(IV)

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador, y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



(III)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), y (V), cuando sea aplicable,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo;

R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi;

R^5 y R^6 are, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, -C(=O)-C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que está unido, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-}

$_6$alquilsililC$_{1-6}$alquilo, diC$_{1-6}$alquilfenilsililC$_{1-6}$alquilo, C$_{1-6}$alquildifenilsililC$_{1-6}$alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C$_{1-6}$alquilo;
Z representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; y
R^7 es C$_{1-4}$alquilo, arilo o bencilo.

Tal como se utiliza anterior o posteriormente en la presente invención, C$_{1-4}$alquilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; C$_{1-6}$alquilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo definido para C$_{1-4}$alquilo y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, y similares.

El término C$_{2-6}$alquenilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen alquenilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y por lo menos un doble enlace, y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. De interés entre los C$_{2-6}$alquenilo está el C$_{2-4}$alquenilo.

El término C$_{1-6}$alcoxi significa C$_{1-6}$alquiloxi o un radical C$_{1-6}$alquil éter, donde el término C$_{1-6}$alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de radicales alquil éter adecuados se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, hexanoxi y similares.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término haluro se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término halógeno es genérico para fluoro, cloro, bromo, y yodo.

El término polihaloC$_{1-6}$alquilo como grupo o parte de un grupo, por ejemplo, en polihaloC$_{1-6}$alcoxi, se define como un C$_{1-6}$alquilo sustituido con monohalógenos o polihalógenos, en particular C$_{1-6}$alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos de halógeno, tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere el trifluorometilo. También se

incluyen grupos perfluoroC_{1-6}alquilo, que son grupos C_{1-6}alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de flúor, por ejemplo, pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo según la definición de polihaloC_{1-6}alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

El término naftilo se refiere a 1-naftilo o 2-naftilo. El anillo 1-naftilo puede estar sustituido con uno o dos halógenos o C_{1-6}alcoxi en cada una de las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8. El anillo 2-naftilo puede estar sustituido con uno o dos halógenos o C_{1-6}alcoxi en cada una de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, y 8. En una realización preferida, el anillo naftilo es 2-naftilo. En una realización preferida, el anillo 2-naftilo no está sustituido. En otra realización, el anillo 2-naftilo está sustituido en las posiciones 5, 6 ó 7 por un grupo C_{1-6}alcoxi, preferiblemente seleccionado entre metoxi, epoxi, n-propoxi, e isopropoxi.

Arilo como un grupo o parte de un grupo se refiere a radicales de anillos sencillos y múltiples, incluyendo los radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo, tales como radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier grupo molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier punto de dicho grupo siempre que sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros a menso que se indique lo contrario. Por ejemplo, ventilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo; piperidinilo incluye 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

En cada uno de los compuestos de la presente invención, R^1 se selecciona preferiblemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo. Más preferiblemente, R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo. Incluso más preferiblemente, R^1 es hidrógeno.

En cada uno de los compuestos de la presente invención, R^2 se selecciona preferiblemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y fenilo. Más preferiblemente, R^2 se selecciona entre hidrógeno, metilo, isopropilo y fenilo. Incluso más preferiblemente R^2 es metilo.

El compuesto de formula (V) se puede preparar mediante cualquiera de los procesos presentados en la etapa a1) o etapa a2).

Las reacciones de acoplamiento de cada una de las etapas a1) y a2) se realizan según los métodos conocidos por el experto en la materia en un disolvente adecuado. Dicho disolvente adecuado es normalmente de naturaleza inerte, tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos bipolares, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, éteres, tales como tetrahidrofurano, alcoholes, tales como metanol, isopropanol, y similares, tolueno, acetato de etilo, agua, entre otros. En particular, los disolventes adecuados para la etapa a2) son diclorometano y tolueno.

La reacción de acoplamiento de la etapa a1) se realiza en presencia de un agente de acoplamiento según los métodos conocidos por el experto en la materia. Dicho agente de acoplamiento se puede seleccionar entre hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, reactivo de Castro), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (clorhidrato de EDC, EDAC), 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), 1,3-di-*p*-tolilcarbodiimida, metiyoduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (metiyoduro de EDC), 1-isobutiloxicarbonil-2- isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ), 1-*tert*-butil-3-etilcarbodiimida (BEC), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (DMC), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIP), tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIB), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de 2-fluoro-1,3-dimetilimidazolidinio (DFIH), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinfosfonio (PyBroP®), hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio (BroP), hexafluorofosfato de clorotripirrolidinfosfonio (PyCloP), difenil fosforil azida (DPPA), dipirrolidin(*N*-succinimidiloxi)carbenio (HSPyU), hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio (HSTU), tetrafluoroborato de *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametil-*O*-(*N*-

succinimidil)uronio (TSTU), N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), *N*,*N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*,*N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), *N*,*N'*-di-*tert*-butilcarbodiimida, *N*-ciclohexil-*N'*-(2-morfolinoetil)carbodiimida meto-ptoluenosulfonato (CMC), tetrafluoroborato de *O*-(2-oxo-1(2H)piridil)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de *O*-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tetrametiluronio (TDBTU), *O*-(6-clorobenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tetrametiluronio (TCTU), hexafluorofosfato de *O*-(6-clorobenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-bis(tetrametilen)uranio (HBPyU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tetrametiluronio (HOTU), tetrafluoroborato de *O*-(etoxicarbonil) cianometilenamino]-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N*,*N*,*N'*,*N'*-bis(pentametilen)uranio (HBPipU), diimidazolida de ácido oxálico, solución de anhídrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de S-(1-óxido-2-piridil)-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tetrametiltiuronio (TOTT), hexafluorofosfato de fluoro-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametilformamidinio (TFFH), y hexafluorofosfato de fluoro-*N*,*N*,*N'*,*N'*-bis(tetrametilen)formamidinio (BTFFH).

Preferiblemente, el agente de acoplamiento en la etapa a1) es una carbodiimida, más preferiblemente, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida, o N-etil-N'-[(3dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC).

En muchos casos, la reacción de acoplamiento de la etapa a1) se puede mejorar mediante la adición de un agente desactivador del agente de acoplamiento que se puede seleccionar entre 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP).

La temperatura de reacción de las reacciones de acoplamiento de las etapas a1) o a2) pueden variar entre 0°C y 50 °C y el tiempo de reacción puede variar entre 15 minutos y 24 horas.

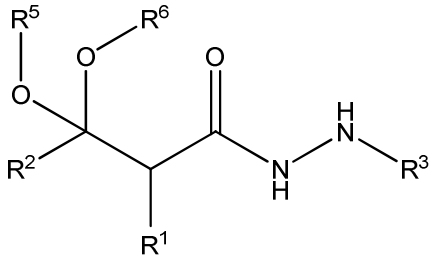
Según la etapa a2) del proceso para la preparación del compuesto de fórmula (V), el compuesto de fórmula (II) se puede convertir en una forma activada, es decir, el compuesto de fórmula (III), con la utilización de un agente activador según los métodos conocidos por el experto en la materia. Dicho agente activador se puede seleccionar entre un agente halogenante, un haluro de C_{1-4}alquil ácido, un haluro de aril ácido, un haluro de bencil ácido, haloformiato de C_{1-4}alquilo, haloformiato de arilo, y haloformiato de bencilo.

Entre los ejemplos de agentes halogenantes que se pueden utilizar se incluyen, pero sin limitación, haluros de ácidos inorgánicos, cloruro cianúrico, cloruro de tionilo, PCl_5, $POCl_3$,

reactivo de Vilsmeier, reactivo de Gold, heterociclos clorados, y combinaciones de agentes halogenantes, tales como halógenos, CCl_4, C_2Cl_6, u otros haluros de alquilo con agentes redcutores, tales como triaril o trialquil fosfinas o fosfitos o un haluro de hidrógeno en presencia de un agente deshidratante. Entre los ejemplos de haluros de C_{1-4}alquil ácido se incluyen cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butanoílo, y similares. Entre los ejemplos de haluros de aril ácido se incluyen cloruro de ftaloílo, cloruro de isoftaloílo y cloruro de terftaloílo. Entre los ejemplos de haluros de bencil ácido se incluyen cloruro de benzoílo, fluoruro de benzoílo, bromuro de benzoílo. Entre los ejemplos de haloformiato C_{1-4}alquilo se incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo, y similares. Entre los ejemplos de haloformiato de arilo se incluyen cloroformiato de fenilo, fluoroformiato de fenilo, y similares. Entre los ejemplos de haloformiatos de bencilo se incluyen cloroformiato de bencilo, fluoroformiato de bencilo y similares. Otros ejemplos de agentes halogenantes incluyen 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetil-1-propenilamina, tetrafluoroborato de cloro-*N*,*N*,*N'*,*N'*-bis(tetrametilen)formamidinio (PyClU), y hexafluorofosfato de cloro-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametilformamidinio.

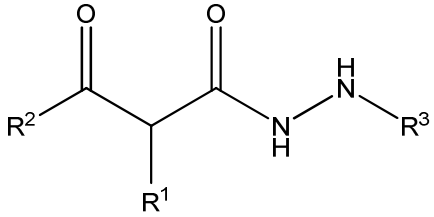
En una realización de la presente invención, cuando el compuesto de fórmula (I) es activado como un compuesto de fórmula (III), en la que Z es un halógeno, puede ser conveniente añadir una base a la mezcla de reacción con el fin de neutralizar un posible ácido formado *in situ*, tal como ácido clorhídrico.

Otra realización de la presente invención se refiere al proceso presentado anteriormente, en el que el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se separa posteriormente en un disolvente adecuado;



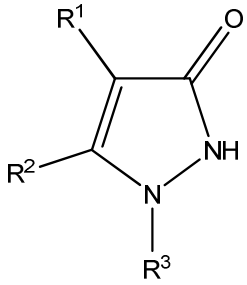
(V)

formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),

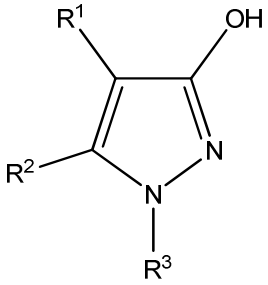


(VI)

y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos;



(VII)



(VIIa)

donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), y (VIIa), cuando sea aplicable,

R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son tal como se han definido anteriormente.

El grupo cetal se refiere al grupo funcional constituido por el carbono unido a los grupos $–OR^5$ y $–OR^6$, y donde R^2 no es hidrógeno. El grupo acetal se refiere al grupo funcional constituido por el carbono unido a los grupos $–OR^5$ y $–OR^6$, y donde R^2 es hidrógeno.

El término sal tal como se menciona en la presente invención se entiende que comprende cualquier sal estable, que los intermedios de fórmulas (IV), (VII) o (VIIa) son capaces de formar. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, que son las formas no tóxicas de sales. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables también están comprendidas en el alcance de la presente invención, ya que se refieren a intermedios que son útiles en la preparación de compuestos con actividad farmacológica. Las sales se pueden obtener convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con dichos ácidos apropiados, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; u ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-ocopropanoico, oxálico, masónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbenceno-sulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. En cambio, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre. El término sales también se entiende que incluye los hidratos o solvatos que los compuestos de fórmulas (VII) y (VIIa) son capaces de formar, incluyendo, por ejemplo, los alcoholatos, tales como metanolatos o etanolatos.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o un humano.

La separación del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) es un procedimiento habitual que se puede llevar a cabo mediante métodos generalmente conocidos por el experto en la materia. Un procedimiento habitual para separar los grupos cetal o acetal es un tratamiento ácido. El tratamiento ácido se refiere a la utilización de un ácido en un disolvente adecuado, tal como un medio acuoso, un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos. El disolvente orgánico se puede seleccionar entre disolventes miscibles en agua, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, alcoholes, tales como metanol, y similares.

Otros procedimientos posibles para la separación de los grupos cetal o acetal en un compuesto de fórmula (V) se describen en los siguientes párrafos. Estos procedimientos son conocidos en la técnica, por ejemplo, se describen en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, by Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene.

Cuando R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo o fenilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con ácido clorhídrico y una mezcla de agua y metanol; con ácido 2,2,2-trifluoroacético en una mezcla de cloroformo y agua a temperatura fría, tal como 0 °C; con ácido p-toluenosulfónico en acetona; con dióxido de silicio y ácido oxálico o sulfúrico; con yoduro de trimetilsililo en diclorometano; con tetracloruro de titanio y yoduro de litio en dietiléter; con tetrafluoroborato de litio en acetonitrilo; con ácido fórmico en pentano; con ácido fórmico en tetrahidrofurano y agua; con Amberlyst-15 en acetona y agua; con peróxido de hidrógeno y ácido tricloroacético en diclorometano y t-butanol seguido de la adición de sulfuro de dimetilo; con ácido trifluoroacético y bicarbonato sódico; con ácido acético en agua; con ácido oxálico en tetrahidrofurano y agua; con trifluoroborano etoxietano (BF_3 .Et_2O), yoduro de tetraetilamonio, en triclorometano; con agua al 10 %, gel de sílice, diclorometano; con dimetilsulfóxido, agua, dioxano, y calentamiento hasta reflujo; con diyodosilano (SiH_2I_2) en acetonitrilo a temperaturas frías (aprox. -40 °C); con acetilacetonato de molibdeno ($Mo_2(acac)_2$) en acetonitrilo; con cloruro de acetilo, cloruro de samario (III) ($SmCl_3$) en pentano; con cloruro estanoso deshidratado, C_{60}, y diclorometano; entre otros.

Cuando R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, polilhaloC_{1-6}alquilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con zinc en acetato de etilo o tetrahidrofurano, a temperatura de reflujo.

Cuando R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, bencilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con paladio en carbono, hidrógeno, y metanol como disolvente.

Cuando R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, 2-nitrobencilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con fotólisis a 350 nm.

Cuando R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, acetilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con hidróxido sódico o carbonato potásico, en tetrahidrofurano, agua o metanol; con alúmina a aproximadamente 35 °C; con 3-dimetilaminofenóxido potásico en tetrahidrofurano a 0 °C; con grafito expansivo, diclorometano o benceno, a temperatura de reflujo, con CAN, gel de sílice, en diclorometano; con arcilla montmorillonita K-10 o KSF en diclorometano a temperatura de reflujo; o con el uso de enzimas para la hidrólisis de los acilales.

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos de oxígeno a los que se unen, forman un 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 4-metil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con tosilato de piridinio (PPTS), acetona, agua, y calor; con acetona y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (TsOH); con acetona, agua, PPTS, a temperatura de reflujo; con ácido clorhídrico y una mezcla de agua y metanol; con HCl al 5 % en tetrahidrofurano; con HCl 1 M en tetrahidrofurano y calentamiento de la mezcla de reacción desde 0 °C hasta 25 °C; con ácido acético al 80 % a aproximadamente 65ºC; con sulfato de magnesio húmedo y benceno; con ácido perclórico en diclorometano y calentamiento de la mezcla de reacción desde 0°C hasta 25°C; entre otros métodos.

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 5-metilen-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según los métodos descritos por R.J. Corey and J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 3775 (1975), o por H. Frauenrath y M. Kaulard, Synlett, 517 (1994).

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 5,5-dibromo-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con Zn-Ag, en tetrahidrofurano y ácido acético.

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 5-(2'-piridil)-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por A.R. Katritzky, W.-Q. Fan, y Q.-L. Li, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1195 (1987).

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 5-trimetilsilil-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con trifluoroborano etoxietano (BF_3 .Et_2O) en tetrahidrofurano; o con tetrafluoroborato de litio en tetrahidrofurano a aproximadamente 65 ° C.

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-bromometil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por E.J. Corey y R.A. Ruden, *J. Org. Chem.*, 38, 834 (1973).

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-(3-butenil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por Z. Wu, D.R. Mootoo, y B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6549 (1988).

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-fenil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con electrólisis: perclorato de litio, agua, piridina, acetonitrilo, N-hidroxiftalimida; 0,85 V SCE; o con paladio sobre carbono e hidrógeno.

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por C.E. McDonald, L.E. Nice, y K.E. Kennedy, *Tetrahedron Lett.*, 35, 57 (1994).

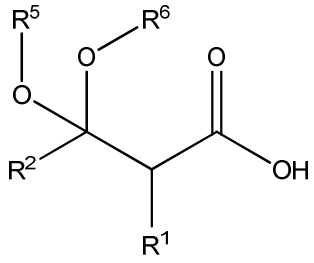
Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar mediante irradiación a 350 nm, con benceno.

Cuando R^5 y R^6, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-trimetilsililmetil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por B.M. Lillie y M.A. Avery, *Tetrahedron Lett.*, 35, 969 (1994).

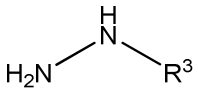
Una vez se separa el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V), el compuesto resultante de fórmula (VI) se cicla en la misma mezcla de reacción. La ciclación tiene lugar normalmente de manera espontánea. Alternativamente, se puede inducir o acelerar mediante calentamiento u otros métodos conocidos por el experto en la materia. En una realización preferida, la ciclación se realiza bajo una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 50°C y la temperatura de reflujo, más preferiblemente a la temperatura de reflujo.

En una realización de la presente invención, la preparación de los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos, se produce en un procedimiento "one-pot", que es ventajoso en una producción industrial. Por tanto, una realización de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos, tal como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento, y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento,



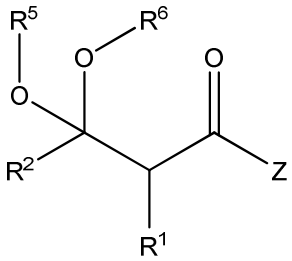
(II)



(IV)

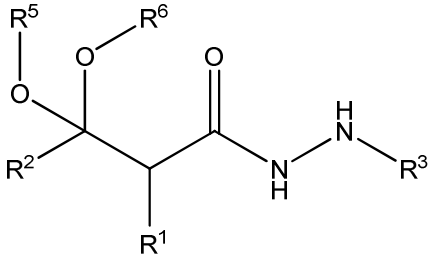
o

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador, y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



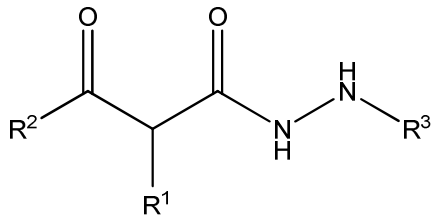
(III)

obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (V),



(V)

seguido de la separación, en la misma mezcla de reacción, del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado, formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos; donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), y (VIIa),

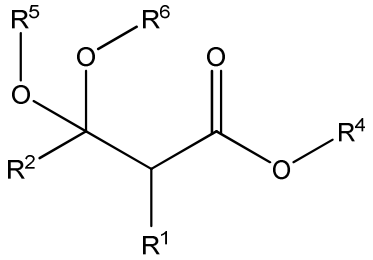
R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, y Z son tal como se han definido anteriormente.

En las reacciones mencionadas anteriormente, en particular las etapas a1) o a2), el compuesto de fórmula (IV) se puede añadir como tal – en forma de base libre, o como sal del mismo. En el caso en el que el compuesto de formula (IV) se añade en forma de sal, la forma de base libre se obtiene consecuentemente mediante la reacción de dicha sal con una base alcalina. Dicha reacción se puede realizar en la misma mezcla de reacción que comprende los compuestos de fórmula (II) o (III), según sea el caso. Las sales habituales que los compuestos de formula (IV) pueden formar ya se han mencionado anteriormente. Una sal preferida es el clorhidrato.

Entre los compuestos interesantes de fórmula (IV) se incluyen los siguientes:

- 2-naftilhidrazina (Número de Registro CAS: 2243-57-4) se puede obtener de BetaPharma Shanghai, HC Scientific Resources, Bidragon Pharmservice , ARVI, Aurora Screening, y muchos otros;
- Clorhidrato de 2-naftalenil hidrazina (Número de Registro CAS: 2243-58-5) se puede obtener de Advanced Technology, Allichem, AK Scientific, ChemPacific, HC Scientific Resources, Bidragon Pharmservice, y muchos otros.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante la separación de R^4 del compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que en el compuesto de fórmula (I),
R^1, R^2, R^5, y R^6 son tal como se han definido anteriormente; y
R^4 es C_{1-6}alquilo, arilo o bencilo.

La separación del sustituyente R^4 del compuesto de fórmula (I) es lleva a cabo según diversos métodos conocidos por el experto en la material para la separación de ésteres.

Un método habitual para separas ésteres es la hidrólisis. Entre los ejemplos de procedimientos de hidrólisis se incluyen la adición de soluciones acuosas de ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, HCl o H_2SO_4, o bases fuertes, tales como, por ejemplo, NaOH, KOH o LiOH. La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, en agua, en mezclas de disolventes orgánicos, o en mezclas de disolventes orgánicos con agua. Entre los ejemplos de disolventes orgánicos se incluyen éteres, tales como dietil éter, butil metil éter, dioxanos, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o diletilenglicol dimetil éter, o hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno o éter de petróleo, o alcoholes, tales como metanol o etanol, o hidrocarburos halogenados, tales como tetracloruro de carbono, clorometano o diclorometano. En una realización preferida de la invención, el disolvente es una mezcla de agua y metanol o dioxanos. La reacción se puede llevar a cabo en general en un intervalo de temperaturas desde -20° C a 90° C, preferiblemente desde 0° C hasta 90° C. La reacción se puede llevar a cabo bajo presión atmosférica, presión elevada o reducida (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 a 5 bars). En general, la reacción se lleva a cabo bajo presión atmosférica.

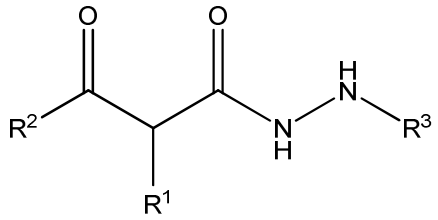
Entre los compuestos interesantes de formula (I) se incluyen los siguientes:

- 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etilo (Número de Registro CAS: 6290-17-1), que está disponible de 3B Scientific Corporation, Takasago International Corp, Amfinecom Inc., and Bepharm Ltd., entre otros.
- 3,3-dietoxipropanoato de etilo (Número de Registro CAS: 10601-80-6), que está disponible de APAC Pharmaceutical Waterstone Technology Zelinsky Screening, TCI Organic Chemicals, Aldrich, y muchos otros.

Es evidente que en las reacciones anteriores y posteriores, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, se purifican adicionalmente según las

metodologías conocidas en general en la técnica, tales como la extracción, cristalización y cromatografía.

Por tanto, una realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (VI), *per se,* una sal, o estereoisómeros del mismo,



(VI)

en la que,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo; y

R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi.

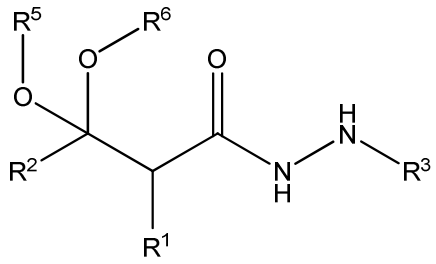
Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (VI) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- **R^1** es hidrógeno;
- **R^2** es C_{1-6}alquilo; o
- **R^3** es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (VI) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- **R^1** es hidrógeno;
- **R^2** es metilo; o
- **R^3** es 2-naftilo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (V), *per se,* una sal, o estereoisómero del mismo,



(V)

en la que,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo;

R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi; y

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, -C(=O)-C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquilo, diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (V) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

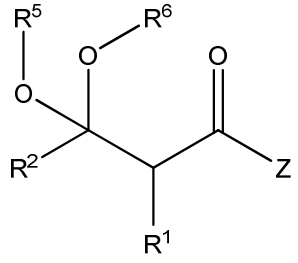
- **R^1** es hidrógeno;
- **R^2** es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;
- **R^3** es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi; o
- **R^5 y R^6** son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, haloC_{1-6}alquilo, trimetilsilil, trimetilsililmetil, fenil, 2-nitrofenil, 4-metoxifenil, 2-piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (V) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- **R^1** es hidrógeno;
- **R^2** es metilo;

- **R^3** es 2-naftilo; o
- **R^5 y R^6**, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido con un C_{1-6}alquilo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (III), *per se,* una sal, o estereoisómero del mismo,



(III)

en la que,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo;

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, etilo, butilo, o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquilo, diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo;

Z representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; y

R^7 es C_{1-4}alquilo, arilo o bencilo.

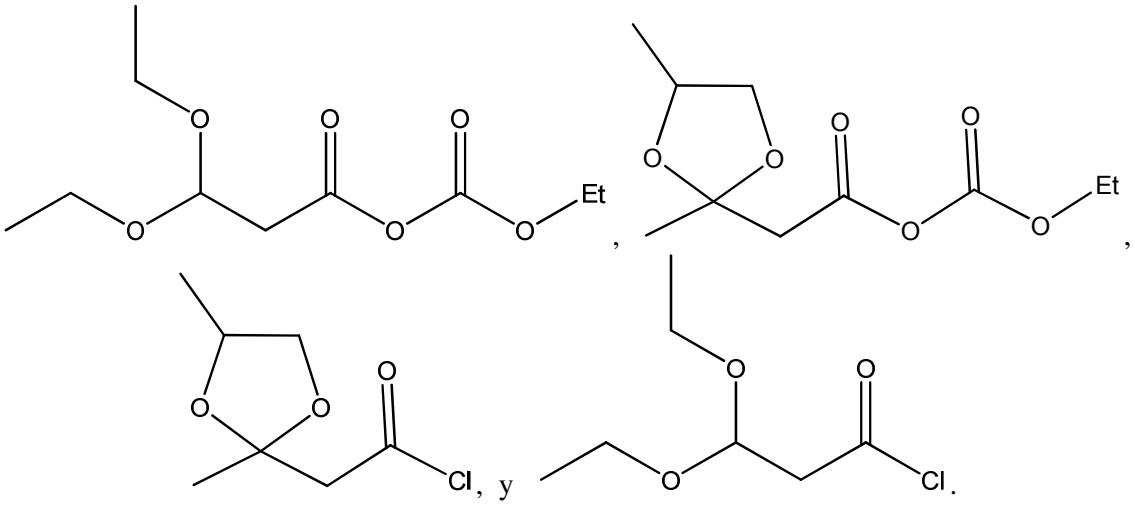
Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (III) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- **R^1** es hidrógeno;
- **R^2** es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;
- **R^5 y R^6** son, cada uno independientemente, etilo, butilo, o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo;
- **Z** representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; o
- **R^7** es C_{1-4}alquilo.

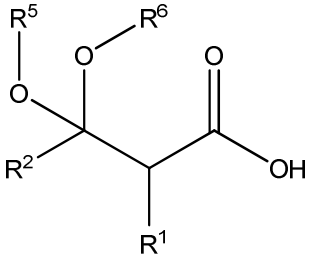
Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (III) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- **R^1** es hidrógeno;
- **R^2** es metilo;
- **R^5 y R^6** junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo;
- **Z** representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; o
- **R^7** es C_{1-4}alquilo.

Otros compuestos también interesantes son los siguientes compuestos comprendidos por la fórmula (III):



Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (II), *per se,* una sal, o estereoisómero del mismo,



(II)

en la que

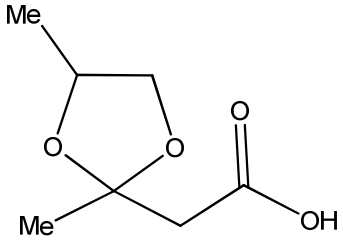
R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{3-7}alquilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquilo,

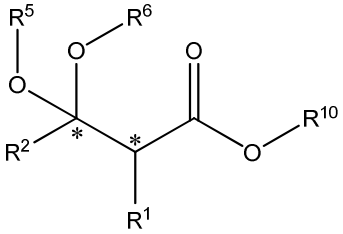
diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con un halógeno y un C_{1-6}alquilo.

Otra realización de la presente invención se refiere al siguiente compuesto de fórmula (IIa), *per se,* una sal, o estereoisómero del mismo.

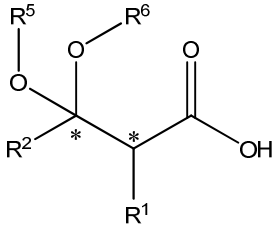


(IIa)

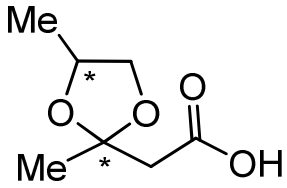
Los compuestos de formula (I), (II), (IIa), (III), (V), y (VI) pueden tener al menos un centro de quiralidad (indicado a continuación con un asterisco) y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se utiliza en la presente invención, define todos los posibles compuestos formados con los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I), (II), (IIa), (III), (V), y (VI) pueden poseer.



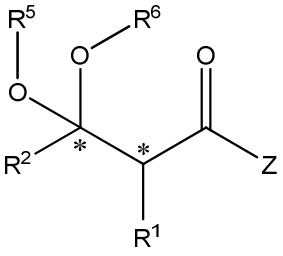
(I)



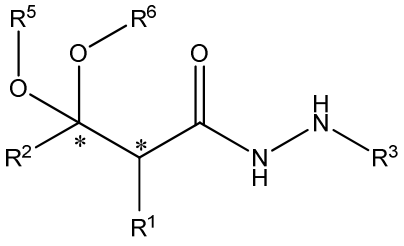
(II)



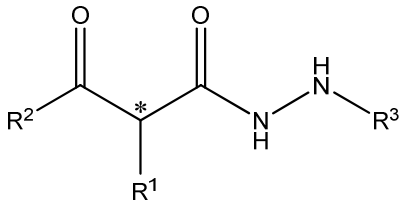
(IIa)



(III)



(V)



(VI)

En cada uno de los compuestos representados anteriormente, el átomo de carbono sustituido con R^1 se convierte en un centro quiral cuando R^1 es C_{1-6}alquilo.

En referencia a los casos en los que se utiliza (R) o (S) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral en un sustituyente, l designación se realiza teniendo en cuenta el compuesto completo y no el sustituyente de forma aislada.

A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto comprende la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, que dichos compuestos pueden poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de la presente invención tanto en formas pura como mezcladas entre sí se pretende que estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios mencionados aquí se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, el término “estereoisoméricamente puro” se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de por lo menos un 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómeros y un máximo de un 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y ninguno del otro), más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereisomérico del 90% hasta el 100%, incluso más en particular que tiene un exceso estereisomérico del 94% hasta el 100%, y lo más en particular que tiene un exceso estereisomérico del 97% al 100%. Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deben entenderse de forma similar, pero con respecto al exceso enantiomérico y el exceso diastereoimérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de la presente invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Algunos ejemplos de los

mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canforsulfónico. De forma alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procesos estereoespecíficos de preparación. Estos procesos utilizarán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

En las reacciones respectivas mencionadas anteriormente, cada uno de los compuestos obtenidos, cuando es necesario, se pueden recoger de la mezcla de reacción según los procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando están presentes materiales insolubles, el compuesto deseado se puede obtener – después de eliminar los materiales insolubles mediante filtración – mediante la eliminación del disolvente, por ejemplo, mediante la eliminación del disolvente a presión reducida y/o mediante la adición de agua al residuo y la extracción de la mezcla con un disolvente orgánico inmiscible en agua, tal como acetato de etilo, etc. Opcionalmente, el compuesto deseado se puede obtener después de secar sobre sulfato sódico anhidro, por ejemplo, y posteriormente, si es necesario, mediante la purificación con cualquier proceso convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna u otras técnicas.

Entre los ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (VII) o (VIIa) según la presente invención se incluyen aquellos compuestos a los que se hace referencia en los ejemplos a continuación, y las sales de los mismos.

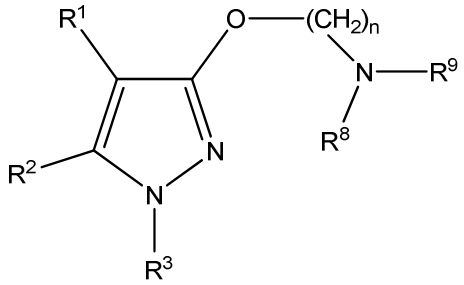
Los diferentes compuestos comprendidos por las fórmulas (VII) u (VIIa) se pueden convertir entre sí siguiendo las reacciones de transformaciones del grupo funcional conocidas en la técnica. De manera adecuada, se obtienen con materiales de partida, es decir, compuestos de fórmula (I) y (IV) que ya comprenden los sustituyentes deseados R^1, R^2, o R^3.

Los compuestos de las formulas de la presente invención se pueden convertir en las correspondientes formas N-óxido siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica de conversión de un nitrógeno trivalente en su forma N-óxido correspondiente. Las formas N-óxido de los presentes compuestos se entiende que comprenden los compuestos de fórmulas (VII) u (VIIa) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan a los denominados N-óxidos. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo en general mediante la reacción del compuesto de fórmulas (VII) o (VIIa) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado.

Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos, tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, tert-butil hidroperóxido. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similar, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2.butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

Debido a sus propiedades de procesabilidad favorables, tal como quedará claro a partir de los ejemplos, los compuestos de la presente invención son útiles como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X) tal como se definen anteriormente. En general, los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación del compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos, y solvatos de los mismos, que tienen actividad farmacológica contra el receptor sigma – un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central, que se dice que está relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides.

Por tanto, una realización de la presente invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos, y solvatos de los mismos, dicha preparación según el procedimiento o etapas descritas en la presente invención,



(X)

en la que,

R^1, R^2 , y R^3 son tal como se han definido anteriormente;

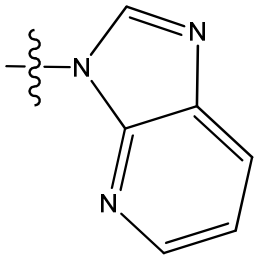
n es 2, 3, ó 4; y

R^8 y **R^9** son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, bencilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un morfolinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo; tiomorfolinilo; piperacinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo, C_{1-}

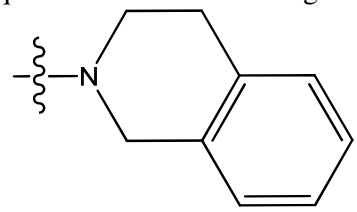
$_{6}$alquilcarbonilo, o C_{1-6}alcoxicarbonilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilcarbonilo, fenilo, o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con amino o C_{1-6}alquilcarboniloamino; pirazolinilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a la utilización de cualquiera de los compuestos de fórmulas (VI), (V), (III), (II), (IIa), y (I), una sal, o estereoisómero del mismo, cada uno independientemente, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos, y solvatos de los mismos, tal como se hace referencia anteriormente.

El término 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo se refiere al siguiente grupo:



El término 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo se refiere al siguiente grupo:



El término “profármaco” tal como se utiliza a lo largo del texto significa los derivados farmacológicamente aceptables, tales como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto de biotransformación in vivo resultante del derivado es el fármaco activo tal como se define en los compuestos de fórmula (X). La referencia a Goodman y Gilman (The Pharmaco-logical Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-I-Till, hit. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, p 13-15) que describe profármacos en general se incorpora en la presente invención por referencia. Los profármacos tienen preferiblemente una solubilidad acuosa excelente, una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en inhibidores activos in vivo. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de manera que las modificaciones, mediante manipulación de rutina o in vivo, conducen al compuesto parental.

El término "solvato" se refiere a aquellas formas en cristal de los compuestos de fórmula (X) que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Dado que el agua es un disolvente, los disolventes también incluyen hidratos. El término "pseudopolimorfo" es sinónimo de solvato, ya que se aplica a formas cristalinas polimórfícas que tienen moléculas de disolvente incorporadas en sus estructuras de red. Algunos ejemplos de solvatos son hidratos y alcoholatos, tales como metanolatos o etanolatos.

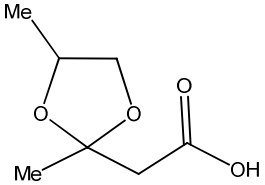
Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y varias realizaciones preferidas.

Ejemplos

- *Síntesis de los compuestos de fórmula (II)*

Como se muestra en los ejemplos 1 y 2, se preparaon dos compuestos diferentes de fórmula (II): ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético [compuesto (IIa)], el cual fue usado en subsequntes reacciones, y ácido 3,3-dietoxpropanóico.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético [compuesto (IIa)]

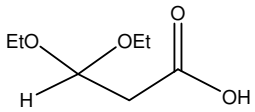


(IIa)

El ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético se obtuvo como un derivado a partir de la saponificación del éster 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo. La hidrólisis del 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo en medio alcalino se describe en diferentes publicaciones: a) Miranda et al., *Tetrahedron*, 1987, 143; b) Lelandais et al., *Can. J. Chem*., 1983, 584; c) Oku et al., *J. Org. Chem*., 1997, 2123. El ácido se obtuvo con rendimientos variables de 50-82%.

Se mezclaron 3,6 g de 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo en una solución de 1,18 g (1,1 equiv.) de KOH en 8 mL de agua a temperatura ambiente bajo agitación magnética. Después de 4 h, se extrajo la capa acuosa con 5 ml de tert-butil metil éter, recuperando 257 mg (7%) del material de partida. La fase acuosa se llevó a sequedad. El residuo se agitó en una mezcla con 2 ml de agua saturada en NaCl y 8 mL de CH_2Cl_2 bajo agitación vigorosa. Se añadió H_2SO_4 hasta conseguir un pH ácido. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron obteniendo 2,344 g del compuesto del título (82% considerando el 7% recuperado previamente).

Ejemplo 2: Preparación del ácido 3,3-dietoxipropanoico

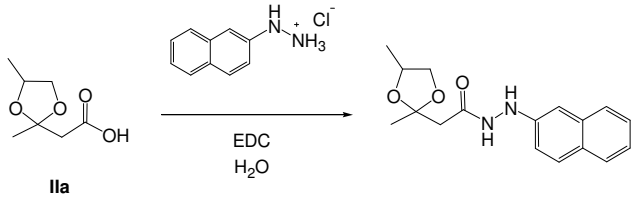


Ref. F. Zaragoza *et al*, *J. Med. Chem.*, 2005, 48(1), 306.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación magnética que contenía 3,3-dietoxipropanoato de etilo (20,0 g, 102,0 mmol, aceite incoloro, 97%), se añadió una solución previamente preparada de NaOH (5,23 g, 131,0 mmol) en H_2O (30 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo (100 ºC) durante 1 hora. Después de permitir que templara, la mezcla se acidificó con HCl al 37% y se extrajo con AcOEt, 8x 20 ml. La fase orgánica resultante se lavó con 1 x 20 ml de NaCl saturada, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El aceite obtenido se confirmó que corresponden con el compuesto del título (15,9 g, 98,0 mmol, 96%).

- *Síntesis del compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida via etapa a1)*

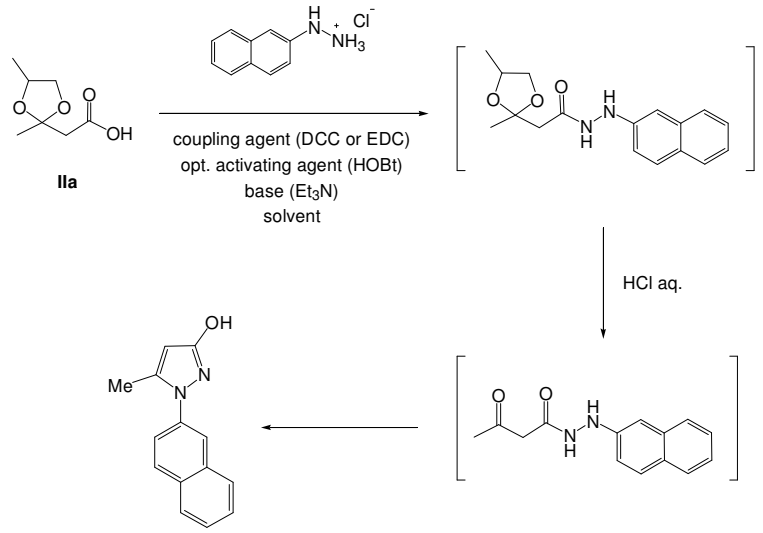
Ejemplo3: Preparación del compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida usando EDC



Una disolución de EDC (1,307 g, 6,82 mmol) en 10 ml de agua se añadió a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) hidrocloruro de naftaleno-2-ilhidrazina (1,236 g, 6,35 mmol) y el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,072 g, 6,69 mmol) en 30 ml de agua. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se filtró y la disolución se lavó con 40 ml de HCl 10^{-3}M y, a continuación 40 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de la filtración, el disolvente se evaporó a sequedad. Los correspondientes 0,705 g (37%) de la hidrazida del título se obtuvieron. La ciclación no se llevó a cabo.

- *Síntesis del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol via etapa a1)*

El siguiente esquema de reacción muestra las transformaciones químicas que tienen lugar en los ejemplos 4-21.



Ejemplo 4: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol con DCC

Se añadió una solución de diciclohexilcarbodiimida (DCC, 1,629 g, 7,91 mmol, 1,07 equiv.) en 14 mL de cloruro de metileno anhidro a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (1,434 g, 7,37 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético (1,242 g, 7,75 mmol, 1,05 equiv.), y trietilamina (1070 µL, 7,75 mmol, 1,05 equiv.) en 10 mL de cloruro de metileno anhidro. Después de 20 minutos se consideró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 40 mL de HCl 10^{-3}M y a continuación con 40 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 100 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 mL de HCl concentrado en 5 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 1,334 g (81%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 98:2.

Ejemplo 5: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (1,644 g, 7,95 mmol) en 8 mL de MeOH a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (1,406 g, 7,22 mmol), ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,273 g, 7,95 mmol), y trietilamina (1050 μL, 7,59 mmol) en 6 mL de MeOH. Después de 20 minutos se consideró que la reacción se había completado. Se filtró y se llevó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 100 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 mL de HCl concentrado en 5 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 0,894 g (55%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (8,098 g, 39,25 mmol, 1,1 equiv.) en 15 mL de cloruro de metileno anhidro a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (6,944 g, 35,67 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (6,282 g, 39,22 mmol, 1,1 equiv.), y trietilamina (5,2 mL, 37,46 mmol, 1,05 equiv.) en 35 mL de cloruro de metileno anhidro. Después de 20 minutos se consideró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 mL HCl 10^{-3}M y a continuación con 80 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 200 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (4 mL de HCl concentrado en 10 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta

temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,488 g (69%) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (8,122 g, 39,36 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de cloruro de metileno a 0°C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (6,942 g, 35,67 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (6,575 g, 41,05 mmol, 1,15 equiv.), y trietilamina (5,4 mL, 39,24 mmol, 1,1 equiv.) en 40 mL de cloruro de metileno. Después de 60 minutos se consideró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 mL de HCl 10^{-3}M y a continuación con 80 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 200 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (4 mL de HCl concentrado en 10 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 4M (≈ 20 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 8,9 g (>100 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Lavados: Se calentó una suspensión del crudo sólido (8,9 g) a reflujo durante 1 hora en 50 mL de MeOH. Se filtró en frío. El sólido se lavó con 20 mL de MeOH frío produciendo 5,321 g (56%) del compuesto del título.

Ejemplo 8: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió lentamente una mezcla de DCC (5,906 g, 28,62 mmol, 1,1 equiv.) y el compuesto de fórmula (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,317 g, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 25 mL de cloruro de metileno a 0 ^{o}C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,999 g, 25,69 mmol), y trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 50 mL de cloruro de metileno. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 mL de HCl 10^{-3}M y a continuación con 80 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,223 g (56 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.
Lavados: Se calentó una suspensión del crudo sólido (3,101 g) a reflujo durante 1 h en 30 mL de MeOH. Se filtró en frío. El sólido se lavó con 10 mL de MeOH frío produciendo 2,183 g (38%) del compuesto del título.

<u>Ejemplo 9: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC</u>
Se añadió una solución de DCC (5,861 g, 28,41 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de tolueno a una suspensión densa del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,993 g, 25,69 mmol), compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,588 g, 28,64 mmol, 1,10 equiv.), y trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 25 mL de tolueno. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 mL de HCl 10^{-3}M y a continuación con 80 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el

crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,032 g (87%) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 10: Preparación de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,844 g, 28,32 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de THF a 0 ^{o}C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,004 g, 25,71 mmol), ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,330 g, 27,03 mmol, 1,05 equiv.), y trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 40 mL de THF. Después de 100 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,729 g (82 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Lavados: Se calentó una suspensión del crudo sólido (4.589 g) a reflujo durante 30 minutos en 10 mL de acetato de etilo. Se filtró en frío. El sólido se lavó con 6 mL de acetato de etilo frío produciendo 3,041 g (53%) del compuesto del título.

Ejemplo 11: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,823 g, 28,22 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de AcOEt a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,988 g, 25,62 mmol), compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,352 g, 27,17 mmol, 1,05 equiv.), y trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 40 mL de AcOEt. Después de 60 minutos se filtró el sólido y a continuación se lavó el crudo con 60 mL de HCl

10^{-3}M y a continuación con 60 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,614 g (62%) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 12: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,842 g, 28,31 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de CH_3CN a 0°C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,994 g, 25,65 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,354 g, 26,97 mmol, 1,05 equiv.), y trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 40 mL de CH_3CN. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,791 g (66%) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 13: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,542 g, 26,86 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de isopropanol a 0°C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,720 g, 24,25 mmol), compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,095 g, 25,57 mmol, 1,05 equiv.), y trietilamina (3,5 mL, 25,46 mmol, 1,05 equiv.) en 40 mL de CH_3CN. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 2,587 g (48%) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 14: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Sobre una disolución del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (8.68 kg, 54.2 mol) en cloruro de metileno (35 L) y trietilamina (5.7 kg, 56.6 mol) el compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (10,5 kg, 53.9 mol) y una disolución de diciclohexilcarboiimida (11.3 kg, 55.0 mol) en cloruro de metileno (13 L) fueron añadidos. Se sometió a reflujo hasta que se alcanzó el control de la reacción adecuado, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido en suspensión se filtró, se lavó con cloruro de metileno (10,5 L). El cloruro de metileno fue destilado y el compuesto obtenido de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida se disolvió en metanol (157 L) y se añadieron HCl al 35% (6,3 L) y agua (19 L).

La mezcla se sometió a reflujo por una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. El

metanol se destiló, se añadió agua (42 L) y la disolución se lavó con cloruro de metileno a pH básico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa de pH fue ajustado a 6. El sólido precipitado se centrifugó, se lavó con agua (15 L) y se suspendió en acetato de etilo (37 L). Se centrifugó, se lavó con acetato de etilo (5 L) y se secó a vacío a 50 ºC. 8,7 kg de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol (rendimiento 72%) se obtuvieron. No se detectó isomer.

Ejemplo 15: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (5,853 g, 28,37 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de tolueno a 0ºC a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,999 g, 25,69 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,351 g, 27,16 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (201 mg, 1,31 mmol) en 40 mL de tolueno. La reacción se mantuvo a 0ºC durante una hora. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 60 mL de HCl 10^{-3}M y 60 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y finalmente el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,086 g (71%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 16: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (5,830 g, 28,26 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de tolueno a 0 ºC a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,012 g, 25,75 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,329 g, 27,03 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.), y HOBt (201 mg, 1,31 mmol) en 40 mL de tolueno. La reacción se mantuvo a 0 ºC durante dos horas. Después

de 60 minutos el sólido se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,495 (78%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 17: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (17,526 g, 84,94 mmol, 1,1 equiv.) en 60 mL de tolueno a 0^oC a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (14,991 g, 77,01 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (13,016 g, 81,26 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (11,2 mL, 80,91 mmol, 1,05 equiv.), y HOBt (593 mg, 3,87 mmol) en 120 mL de tolueno. La reacción se mantuvo a 0^oC durante una hora y 15 minutos. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 180 mL de HCl 10^{-3}M y 180 mL de agua. Finalmente, el disolvente de la fase orgánica se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 250 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (9 mL de HCl concentrado en 21 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 14,020 g (81%) de un sólido correspondiente al compuesto del

título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 18: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (5,859 g, 28,40 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de CH_2Cl_2 a 0 ^oC a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,007 g, 25,72 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,331 g, 27,04 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.), y HOBt (199 mg, 1,30 mmol) en 40 mL de CH_2Cl_2. La reacción se mantuvo a 0 ^oC durante una hora. Después de 60 minutos el sólido se filtró, a continuación se lavó el filtrado con 60 mL de HCl 10^{-3}M y 60 mL de agua y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Finalmente, el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,136 g (89%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 19: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (5,830 g, 28,26 mmol, 1,1 equiv.) en 20 mL de MeOH a 0 ^oC a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,006 g, 25,72 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,337 g, 27,08 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 mL, 26,97 mmol, 1,05 equiv.), y HOBt (197 mg, 1,28 mmol) en 40 mL de MeOH. La reacción se mantuvo a 0 ^oC durante una hora. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 2,248 g (39%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 20: Preparación de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando EDC

Se añadió una solución de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC, 1,439 g, 7,51 mmol) en 14 mL de cloruro de metileno anhidro a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (1,357 g, 6,99 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,179 g, 7,36 mmol), y trietilamina (1020 µL, 7,36 mmol) en 6 mL de cloruro de metileno anhidro. Después de 15 minutos se lavó la solución con 40 mL de HCl 10^{-3}M y a continuación 40 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 100 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 mL de HCl concentrado en 5 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta ≈ 10-15 ml). Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró, se descartó el sólido y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 1,301 g (83%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

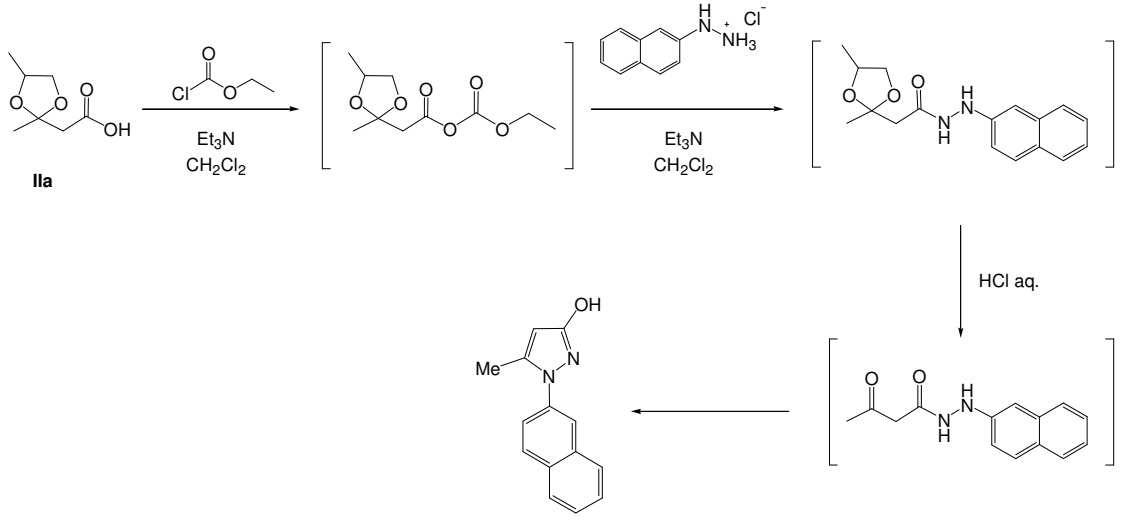
Ejemplo 21: Preparación de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando EDC

Se añadió una solución de EDC (5,041 g, 26,30 mmol, 1,16 equiv.) en 15 mL de cloruro de metileno a una suspensión a 0 ^{o}C del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,414 g, 22,68 mmol, 1 equiv.),el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,030 g, 25,16 mmol, 1,1 equiv.), y trietilamina (3,5 mL, 24,95 mmol, 1,1 equiv.) en 35 mL de cloruro de metileno anhidro. Después de 16 minutos, la mezcla de reacción se lavó con 80 mL de HCl 10^{-3}M y a continuación 80 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta ≈ 10-15 ml). Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 4M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró, se descartó el sólido y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,613 g (91%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

- *<u>Síntesis del compuesto de fóromula (VII)/(VIIa) 5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol via etapa a2)</u>*

El siguiente esquema de reacción muestra las transformaciones químicas que tienen lugar en los ejemplos 22-23.



Ejemplo 22: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol mediante anhídridos mezclados de fórmula (III)

Sobre una solución de ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,320 g, 26,97 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2, se añadió cloroformiato de etilo (2,5 mL, 25,75 mmol) a 0 ^oC. Manteniendo la temperatura a 0 ^oC, se añadió lentamente Et_3N anhidro (3,9 mL, 28,26 mmol) para obtener el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético. Después de 20 minutos de agitación, se añadió una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,007 g, 25,69 mmol) y Et_3N (3,9 mL, 28,26 mmol) en 35 mL de CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente sobre los anhídridos mezclados. Después de 3 horas, se evaporó el disolvente para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

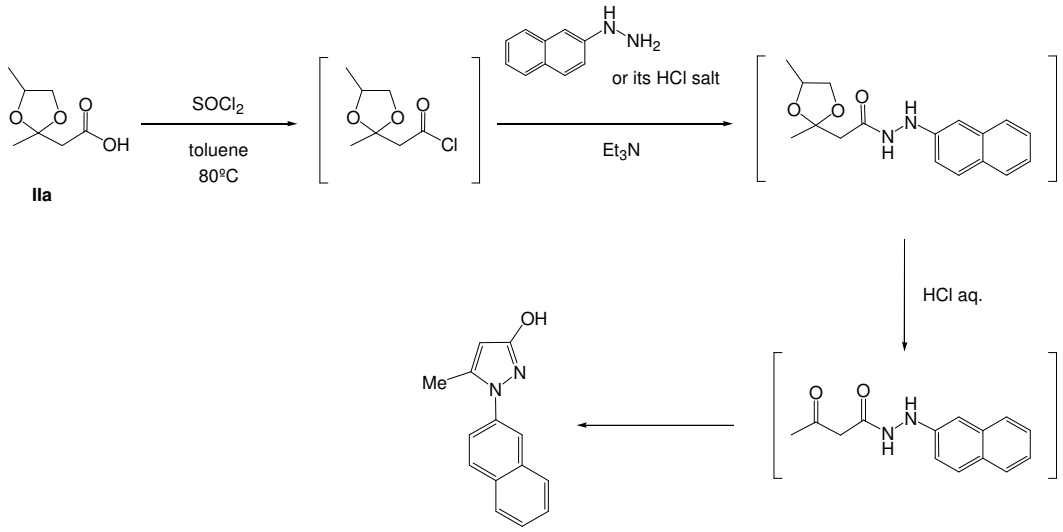
El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró, se descartó el sólido y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,612 g (97%) de un sólido correspondiente al compuesto del título según RMN de ^1H. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 98:2.

Ejemplo 23: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol mediante anhídridos mezclados de fórmula (III)

Sobre una disolución del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético (3.06 kg, 19.1 mol) en cloruro de metileno (27.5 L), se añadieron trietilamina (4.1 kg, 40.1 mol) y cloroformiato de etilo (2.0 kg, 18.7 mol) a at 0/5^oC para obtener el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético. El compuesto de fórmula (IV) hidrocloruro de naftaleno-2-ilhidrazina (3.69 kg, 20.0 mol) fue añadido y agitado a temperature ambientehasta alcanzar el control adecuado de la reacción control. El cloruro de metileno fue destilado y el compuesto obtenido de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida fue disuleto en metanol (44 L), y se añadieron HCl al 35% (2.2 L) y agua (6.5 L). La mezcla se sometió a reflujo por una hora para

hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. El methanol fue destilado, se añadió agua (15 L) solution la disolución fue lavada con cloruro de metileno a pH basico. La fase organic fue descartada y el pH de la fase acuosa fue ajustado a 6. El sólido precipitado fue centrifugado, lavado con agua (7.5 L) y secado a vacío a 50°C. 3.7 kg of 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol (rendimiento 86%) fueron obtenidos.

El siguiente esquema de reacción muestra las transformaciones químicas que tienen lugar en los ejemplos 24-25.



Ejemplo 24: Preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando cloruro de ácido de fórmula (III)

Se disolvió una cantidad del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,043 g, 6,51 mmol) en 20 ml de tolueno. Bajo agitación, se añadió cloruro de tionilo (550 µL, 7,49 mmol, 1,15 equiv.) y la solución se calentó a 80 °C durante 2 h 15 min. Después de este periodo de tiempo, la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se redujo a la mitad el volumen de tolueno mediante destilación, para obtener el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético.

Esta solución de cloruro de ácido en tolueno se canuló sobre una solución del compuesto de fórmula (IV) naftalen-2-il hidrazina (base libre, 1,072 g, 6,84 mmol) y Et_3N (1350 µL, 9,76 mmol) en 10 mL de cloruro de metileno en un baño de hielo. Una vez se añadió cloruro de ácido, se extrajo el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 100 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 mL de HCl concentrado en 5 mL de agua) para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante una hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta ≈ 10-15 mL). Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 1,126 g (77%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 97:3.

Ejemplo 25: Preparación de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol a través de cloruro de ácido de fórmula (III)

Se disolvió una cantidad del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (5,575 g, 34,77 mmol, 1,35 equiv.) en 50 ml de tolueno. Bajo agitación, se añadió cloruro de tionilo (2,5 mL, 34,77 mmol, 1,35 equiv.) y la solución se calentó a 80°C durante 2 h. Después de este periodo de tiempo, la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se redujo a la mitad el volumen de tolueno mediante destilación, para obtener el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético.

Esta solución de cloruro de ácido en tolueno se canuló sobre una solución del compuesto (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,001 g, 25,69 mmol) y se añadió gota a gota Et_3N (10,1 mL, 72,7 mmol) en 20 mL de tolueno en un baño de hielo. Una vez se añadió cloruro de ácido, se extrajo el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este periodo de tiempo, la fase orgánica se lavó con 80 mL de agua y se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró, y se concentró a continuación a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 mL de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 mL de HCl concentrado en 7 mL de agua) para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante una hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta ≈ 10-15 mL). Este crudo evaporado se basificó hasta pH ≈ 14 con NaOH 2 M (≈ 40 mL) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5

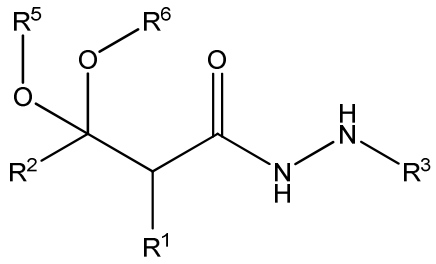
con agua) hasta pH ≈ 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,738 g (65%) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 26 (Comparativo): Adaptación del proceso por Ueda et al. 1982 para la preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

Se mezclaron clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (30 g) y NaOMe (20,85 g) en tolueno (300 ml) y se calentaron hasta 80/85ºC. Se añadió 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo (30,6 ml) y se mantuvo durante 90 min. Se añadieron 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo (8,2 ml) y NaOMe (2,5 g) y se mantuvieron durante 2 h. Se añadió NaOMe (1,7 g) y se mantuvo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (450 ml) y el pH se ajustó a 6-8 con HCl acuoso. La fase orgánica se concentró a sequedad bajo vacío y se añadieron metanol (450 ml), HCl al 35% (18 ml) y agua (54 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 90 minutos y se concentró al vacío hasta un volumen final de 165 ml. Se añadieron agua (120 ml) y CH_2Cl_2 (120 ml) y el pH se ajustó a 12,2-12,7 (basificado con NaOH al 25%). Se descartó la fase orgánica superior, y se ajustó el pH de la fase acuosa inferior a 5,0-7,0 con ácido acético al 80%. El sólido se filtró, se lavó con agua (45 ml) y se mezcló en acetato de etilo (102 ml) 2 h a 20/25 ºC. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se secó para producir 20,24 g (46%) de una mezcla [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol]: [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] (80:20).

Reivindicaciones

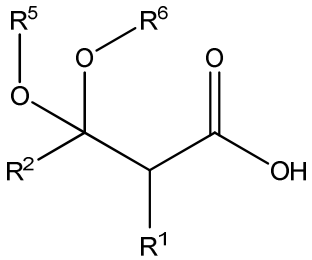
1. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V),



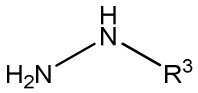
(V)

comprendiendo dicho proceso la etapa de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento, y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento; **o**

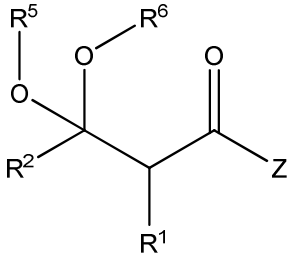


(II)



(IV)

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador, y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



(III)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), y (V), donde sea aplicable,

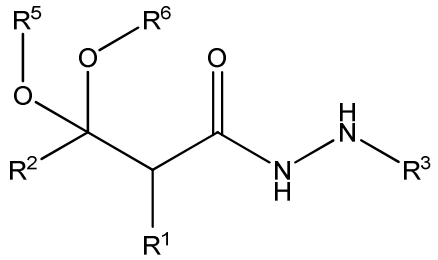
R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo;

R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alcoxi;

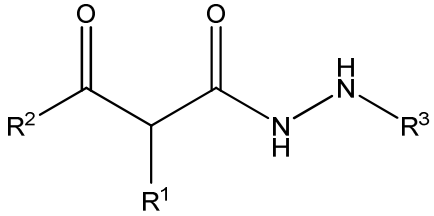
R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, -C(=O)-C_{1-6}alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquilo, diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo;
Z representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; y
R^7 es C_{1-4}alquilo, arilo o bencilo.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se separa posteriormente en un disolvente adecuado;



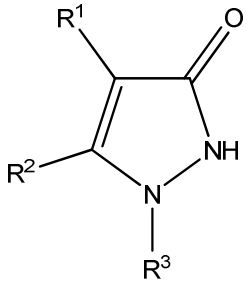
(V)

formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),

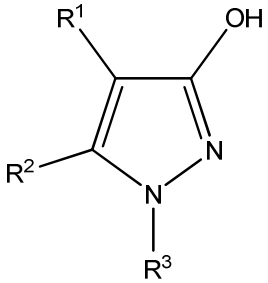


(VI)

y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos;



(VII)



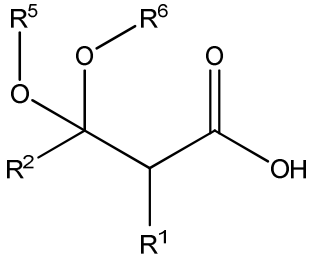
(VIIa)

donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), y (VIIa),

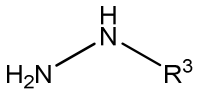
R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son tal como se definen en la reivindicación 1.

3. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos, tal como se definen en la reivindicación 2, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento, y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento,



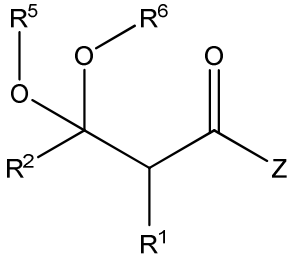
(II)



(IV)

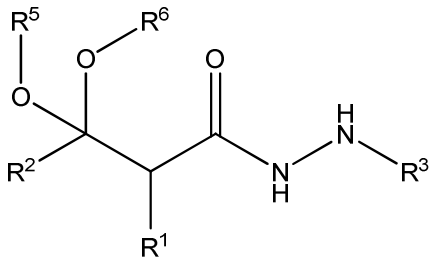
o

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador, y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



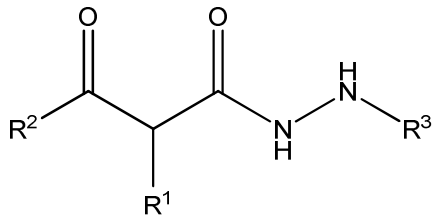
(III)

obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (V),



(V)

seguido de la separación, en la misma mezcla de reacción, del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado, formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa), y sales de los mismos; donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), y (VIIa),
R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, y Z son tal como se definen en las reivindicaciones 1 ó 2.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto de fórmula (IV) se obtiene mediante la reacción de una sal del compuesto de fórmula (IV) con una base.

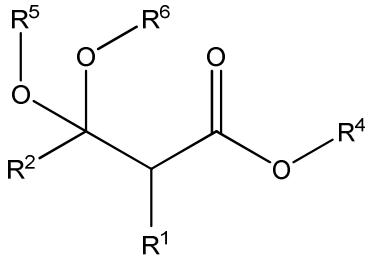
5. Proceso según la reivindicación 4, donde la reacción de una sal del compuesto de fórmula (IV) con una base se realiza en la misma mezcla de reacción de las reivindicaciones 1-3.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente de acoplamiento en la etapa a1) es una carbodiimida, preferiblemente diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida, o N-etil-N'-[(3dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC).

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente activador del agente de acoplamiento en la etapa a1) se selecciona entre 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP).

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente activador en la etapa a2) se selecciona entre un agente halogenante, haluro de C_{1-4}alquil ácido, haluro de aril ácido, haluro de bencil ácido, haloformiato de C_{1-4}alquilo, haloformiato de arilo, y haloformiato de bencilo.

9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la separación de R^4 del compuesto de fórmula (I),

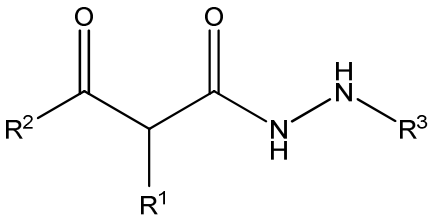


(I)

donde en el compuesto de fórmula (I),
R^1, R^2, R^5, y R^6 son tal como se definen en la reivindicación 1; y
R^4 es C_{1-6}alquilo, arilo o bencilo.

10. Proceso según la reivindicación 2 o 3, donde la separación del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se realiza mediante tratamiento ácido en un medio acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.

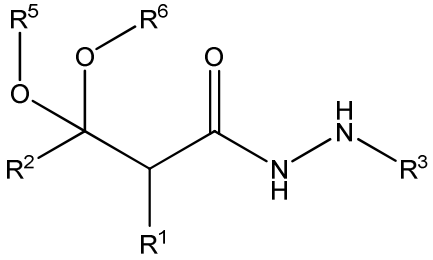
11. Compuesto de fórmula (VI), una sal, o estereoisómero del mismo,



(VI)

donde,
R^1, R^2, y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1.

12. Compuesto de fórmula (V), una sal, o estereoisómero del mismo,

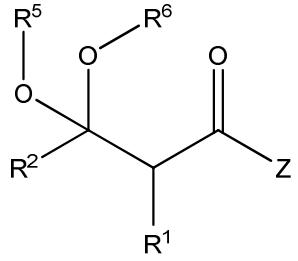


(V)

donde,
R^1, R^2, y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1; y
R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, acetilo, fenilo, bencilo, 2-nitrobencilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente

seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, haloC_{1-6}alquilo, trimetilsilil, trimetilsililmetil, fenil, 2-nitrofenil, 4-metoxifenil, 2-piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo.

13. Compuesto de fórmula (III), una sal, o estereoisómero del mismo,



(III)

donde,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

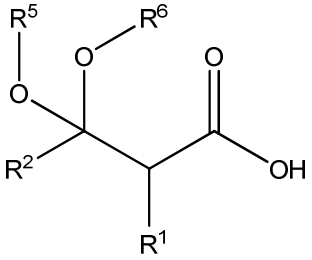
R^2 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, o fenilo;

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, etilo, butilo, o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquilo, diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6}alquilo;

Z representa halógeno, -O-CO-R^7, o –O-CO-OR^7; y

R^7 es C_{1-4}alquilo, arilo o bencilo.

14. Compuesto de fórmula (II), una sal, o un estereoisómero del mismo,



(II)

donde

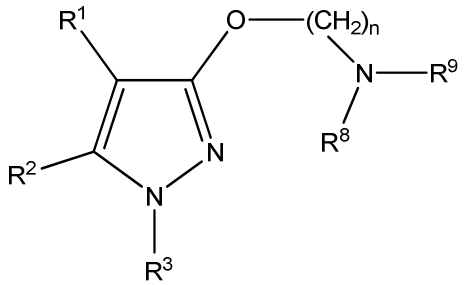
R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{3-7}alquilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con un

sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, polilhaloC_{1-6}alquilo, triC_{1-6}alquilsililo, diC_{1-6}alquilfenilsililo, C_{1-6}alquildifenilsililo, triC_{1-6}alquilsililC_{1-6}alquil, diC_{1-6}alquilfenilsililC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquildifenilsililC_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con un halógeno y un C_{1-6}alquilo.

15. Utilización del compuesto de fórmula (VI), (V), (III), (II), (IIa), (I), una sal, o estereoisómero del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 9, 11-14, según sea aplicable, como intermedio en la preparación del compuesto de fórmula (X),



(X)

donde,

R^1, R^2, y R^3 son tal como se define en la reivindicación 1;

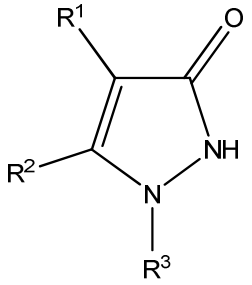
n es 2, 3, ó 4; y

R^8 y **R^9** son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, bencilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo; tiomorfolinilo; piperacinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, o C_{1-6}alcoxicarbonilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilcarbonilo, fenilo, o 3H-imidazo[4,5-b]piridinil; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con amino o C_{1-6}alquilcarboniloamino; pirazolinilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo.

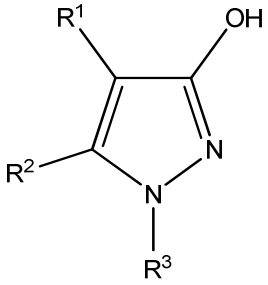
RESUMEN

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS DE 1-ARIL-PIRAZOL-3-ONA ÚTILES EN LA SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RECEPTORES SIGMA

La presente invención se refiere a un proceso para preparar intermedios de 1-aril-pirazol-3-ona, tautómeros, y sales de los mismos, a intermedios nuevos, y a la utilización de los intermedios en la preparación de inhibidores de receptores sigma.



(VII)



(VIIa)

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ARIAS SANZ, Juan
ABG Patentes, S.L.
Avenida de Burgos, 16 D
Edificio Euromor
E-28036 Madrid
ESPAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
22 November 2012 (22.11.2012)

Applicant's or agent's file reference
P6931PC00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2011/063020

International filing date *(day/month/year)*
28 July 2011 (28.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ARIZA PIQUER, Javier
Universitat Autònoma De Barcelona
Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona
C/Martí i Franquès 1-11
E-08028 Barcelona
Spain

State of Nationality: ES
State of Residence: ES
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ARIZA PIQUER, Javier
Universitat De Barcelona
Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona
C/Martí i Franquès 1-11
E-08028 Barcelona
Spain

State of Nationality: ES
State of Residence: ES
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Gagliardi Ghislaine
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ARIAS SANZ, Juan
ABG Patentes, S.L.
Avenida de Burgos, 16 D
Edificio Euromor
E-28036 Madrid
ESPAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
22 November 2012 (22.11.2012)

Applicant's or agent's file reference
P6931PC00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2011/063020

International filing date *(day/month/year)*
28 July 2011 (28.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GARCÍA GÓMEZ, Jorge
Universitat Autònoma De Barcelona
Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona
C/Martí i Franquès 1-11
E-08028 Barcelona
Spain

State of Nationality: ES
State of Residence: ES
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
GARCÍA GÓMEZ, Jorge
Universitat De Barcelona
Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona
C/Martí i Franquès 1-11
E-08028 Barcelona
Spain

State of Nationality: ES
State of Residence: ES
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Gagliardi Ghislaine
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ABG Patentes, S.L.
Avenida de Burgos 16D
Edificio Euromor
28036 Madrid
ESPAGNE

RECEIVED
30 NOV. 2012
ABG Patentes, S.L.

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	27.11.2012
Applicant's or agent's file reference P6931PC00	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2011/063020	28.07.2011	30.07.2010

Applicant
Esteve Quimica, S.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Currie, Susan Tel. +49 89 2399-8031

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P6931PC00	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2011/063020	International filing date *(day/month/year)* 28.07.2011	Priority date *(day/month/year)* 30.07.2010

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
INV. C07C59/125

Applicant
Esteve Quimica, S.A.

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total (sheets, as follows:
      - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).
      - ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2).
      - ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).

   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the report
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
11.04.2012	27.11.2012

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer
Götz, Gerhard
Telephone No. +49 89 2399-8105

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2011/063020

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-48 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This report has been established:
   - ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
   - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

D1 WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02)cited in the application

D2 MAHINDRA T MAKHIJA ET AL: "De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 2317-2333, XP002529546, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2004.02.005 cited in the application

D3 UEDA T ET AL: "Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XLII. Synthesis and Analgesic Activity of 2-Methyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H, 5H-pyrazolo [5,1-b] [1,3] oxazin-8-ium Bromide", YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY INFORMATION AGGREGATOR, ELECTRONIC, JP, vol. 102, no. 8, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 743-747, XP009143181, ISSN: 0031-6903 cited in the application

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 The compounds according to present formulae (VI), (V), (III), (II) are not disclosed in any of the documents D1 to D3.
Consequently the subject matter of present claims 11, 12, 13 and 14 is novel over said prior art (Article 33(2) PCT).
Since the compounds according to present formulae (VI), (V), (III), (II) are novel, the process according to claims 1 to 10 is novel as well.
Furthermore, none of the documents D1 to D3 discloses the use of a compound according to present formulae (VI), (V), (III), (II) and (I) as an intermediate in the preparation of a compound of formula (X).

The present application is thus considered to meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 15 is new in the sense of Article 33(2) PCT over said prior art.

2 Having regard to the disclosure of D1 to D3 the underlying problem is defined by the provision of an alternative process for the preparation of 1-aryl-pyrazol-3-ones. In particular new intermediates should be found which allow the preparation of 1-aryl-pyrazol-3-ones with improved selectivity and improved yield over the corresponding 1-aryl-pyrazol-5-ones (non-wanted isomers).
The solution -according to the present application- consists in the claimed process which is in particular characterized by the preparation of the intermediates of formula (II), (III), (V) and (VI).
It could be shown that these intermediates (in particular intermediate (II) enables to prepare the compound (V) in highly pure form without the preparation of non-wanted isomers. Thus the claimed process represents a highly regioselective process for preparing the compounds (V) which then can be transformed via known reactions to the pharmaceutical active compounds of formula (X).
This effect of higher selectivity of the claimed process represents the basis for an inventive step.

Since the claimed intermediates (claims 11 to 14) are essential for the claimed process and since due to the preparation of these intermediates the effect of higher selectivity is achieved, these claimed intermediates are considered as well to be based on an inventive step.

The present application does thus meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 15 is considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3 Industrial applicability is given for all claims 1 to 15 (Article 33(4) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1 Claim 1:

The term "aryl" (see the definition of R7) has a well-recognized meaning in the art.

On page 9 of the description "aryl" is defined by with a broader meaning because "aryl" can be "optionally substituted" by a list of different substituents.

This inconsistency leads to a lack of clarity of the claims 1, 3-8, 9, 10, and 13 (Article 6 PCT).

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Currie

User id: SR22429
Name: **Susan Currie**
Address: **Munich Munich Pschorrhoefe Building, Room 5116, Tel:8031**
Requested: 22/11/2012 14:29:26

EP 12 713 353

Comments by user: SR22429

Document annotations:

ENQUIRY	1	email to examiner.sr

Johannesburg Office
Postal Address:
PO Box 781218, Sandton, 2146, South Africa
Office Address: (For courier only)
DM Kisch House, Inanda Greens Business Park, 54 Wierda Road West, Wierda Valley, Johannesburg

Telephone: +27 11 324-3000
Facsimile: + 27 11 884-8873
E-mail: LizM@dmkisch.com
Website: www.dmkisch.com
Docex: DX17, Sandton Square

DM KISCH INC
PATENT, TRADE MARK AND COPYRIGHT ATTORNEYS

Your Ref: PCT/IB2012/051280
Our Ref: MleR/em P43474PC00

Fax Number: 0031 70 340 3016
Number of Pages: 1

European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Netherlands

20 November 2012

Dear Sirs,

International Patent Application No. PCT/IB2012/051280
in the name of HUTCHINGS, Robert
entitled: ANTIMICROBIAL COMPOSITION

In connection with the abovementioned application, we enquire whether the International Search Report has been established. If so, would you kindly fax us a copy.

We look forward to hearing from you and thank you for your attention to the matter.

Yours faithfully
DM KISCH INC.
p.p. per: Marius le Roux

DIRECTORS: DB Momberg B A, LL B (Chairman) • NJ Vermaak B Sc(Chem,Phys), LL B • M le Roux B Sc(Mech)Eng, B Proc • AK van der Merwe B Sc(Chem), B Proc, LL B • A Kruger Hons B Eng(Elec), B Proc, LL B • NR Bond B A, LL B • WA van Rooy B Sc(Chem, Biochem), B Proc • V Ferguson B Iuris, LL B • J Stephens B Sc(Biochem, Microbiol), LL B • LL Mc Ilwaine-Hill B Iuris, LL B • K Dam B Com (Law), LL B, Adv Cert Tax, LL M • A Engelbreg B Eng(Electronic), LL B • A Papadopoulos B Com(Law), LL B • M Vally B Sc(Biochem), LL B • U Brunetti B Sc(Hons)(Chem), LL B • L Lowne-Hughes B Com(Law), LL B (Trade Mark Administration Manager)
ASSOCIATES: C Kalibbala B Com(Law), LL B, B Com(Hons) (Business Mgmnt) • PJ Theunissen B Sc(Med Sci), LL B
ATTORNEYS: P Delport LL B • CT Chellan LL B • V Diamini LL B • H Moodley LL B, LLM(Med Law) • R Merry B Sc(Hons) (Micro,Biotech) LL B • M Heathcote BCom Law, LL B • C Saggeus LLB • N Kambule LL B • K Kitchen BCom (Information Systems), LL B • N Mohunlal B Soc Sc, PGCE, LL B
CONSULTANTS: J Lamprecht B Sc(Hons)(Chem), B Iuris • R le Roux B Sc(Mech)Eng, B Iuris, LL B
PATENT ADMINISTRATION MANAGER: PJ Wepener
PRACTICE MANAGER: HC Botha BCOMPT (UNISA), Professional Accountant (SA), MDP (SBL UNISA)
REG NO: 1979/000871/21

uration: 20.11.2012 15:47:43 - 20.11.2012 15:47:59. This page 1 of 1 was completed at 20.11.2012 15:47:59
R 1/1ved at the EPO on Nov 20, 2012 15:47:59. Page 1 of 1
20-11-2012

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2011/063020	28.07.2011	30.07.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C59/125 C07C69/96 C07D231/20 C07D317/30

Applicant
ESTEVE QUÍMICA, S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Götz, Gerhard Telephone No. +49 89 2399-8105

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	14
	No:	Claims	1-13, 15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

D1 WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02)cited in the application

D2 MAHINDRA T MAKHIJA ET AL: "De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB,
vol. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 2317-2333, XP002529546,
ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2004.02.005
cited in the application

D3 UEDA T ET AL: "Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XLII. Synthesis and Analgesic Activity of 2-Methyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H, 5H-pyrazolo [5,1-b] [1,3] oxazin-8-ium Bromide",
YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY INFORMATION AGGREGATOR, ELECTRONIC, JP,
vol. 102, no. 8, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 743-747,
XP009143181,
ISSN: 0031-6903
cited in the application

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 The compounds according to present formulae (VI), (V), (III), (II) are not disclosed in any of the documents D1 to D3.
Consequently the subject matter of present claims 11, 12, 13 and 14 is novel over said prior art (Article 33(2) PCT).
Since the compounds according to present formulae (VI), (V), (III), (II) are novel, the process according to claims 1 to 10 is novel as well.
Furthermore, none of the documents D1 to D3 discloses the use of a compound according to present formulae (VI), (V), (III), (II) and (I) as an intermediate in the preparation of a compound of formula (X).

The present application is thus considered to meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 15 is new in the sense of Article 33(2) PCT over said prior art.

2 Having regard to the disclosure of D1 to D3 the underlying problem is defined by the provision of an alternative process for the preparation of 1-aryl-pyrazol-3-ones. In particular new intermediates should be found which allow the preparation of 1-aryl-pyrazol-3-ones with improved selectivity and improved yield over the corresponding 1-aryl-pyrazol-5-ones (non-wanted isomers).
The alleged solution (according to the present application) should be seen in the intermediates according to formulae (II) (claim 14), (III) (claim 13), (V) (claim 12) and (VI) (claim 11).
However, to represent a solution to the underlying problem it has to be demonstrated that the claimed compounds do in fact solve this problem which means that the claimed intermediates have to be prepared (i) and their wanted and intended use in the preparation of in particular compounds of formula (X) has to be shown (ii).

In the present application, however, only the compound (2-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid) has been shown to solve this problem.
No further compound has been prepared nor its use has been shown.
A solution of the underlying problem can thus only be accepted for this compound and for the general formula (II) which is claimed in claim 14.

In the absence of a solution over the whole scope of the claims no inventive step can be accepted.
The present application does thus not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 13 and 15 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3 Industrial applicability can be accepted for all claims (Article 33(3) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

3.1 Claim 1:
The term "aryl" (see the definition of R7) has a well-recognized meaning in the art.
On page 9 of the description "aryl" is defined by with a broader meaning.
This inconsistency leads to a lack of clarity of the claims 1, 3-8, 9, 10, and 13 (Article 6 PCT).

3.2 Example 2 is outside the scope of claim 14 where R^2 must be methyl.

3.3 Since the term "prodrug" is chemically unclear and since neither "prodrugs" nor "solvates" are within the scope of the claims the corresponding passage on page 6 (lines 16-17), page 29 (line 12) renders the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).

3.4 The passage on page 25 (lines 9 to 13) is outside the scope of the claims renders the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).

3.5 The statement on page 6, line 13 that the invention relates to compounds (II)a is contrary to the scope of the claims and renders the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
P6931PC00		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2011/063020	28/07/2011	30/07/2010
Applicant		
ESTEVE QUÍMICA, S.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C59/125 C07C69/96 C07D231/20 C07D317/30
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application page 19: scheme I -----	1-13,15
Y	MAHINDRA T MAKHIJA ET AL: "De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 2317-2333, XP002529546, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2004.02.005 cited in the application page 2321: scheme 2 -----	1-13,15
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 November 2011	23/11/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Götz, Gerhard

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UEDA T ET AL: "Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XLII. Synthesis and Analgesic Activity of 2-Methyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H, 5H-pyrazolo [5,1-b] [1,3] oxazin-8-ium Bromide", YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY INFORMATION AGGREGATOR, ELECTRONIC, JP, vol. 102, no. 8, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 743-747, XP009143181, ISSN: 0031-6903 cited in the application chart 2 -----	1-13,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/063020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006021462 A1	02-03-2006	AU 2005276590 A1	02-03-2006
		BR PI0514692 A	17-06-2008
		CA 2576144 A1	02-03-2006
		EP 1781618 A1	09-05-2007
		EP 2325174 A1	25-05-2011
		JP 2008510767 A	10-04-2008
		KR 20070054220 A	28-05-2007
		US 2008125416 A1	29-05-2008
		US 2010190780 A1	29-07-2010
		WO 2006021462 A1	02-03-2006