

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 320**

51 Int. Cl.:
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08805231 .1**
96 Fecha de presentación: **10.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2215082**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **COMPUESTOS DE FTALAZINA Y PIRIDO(3,4-D)PIRIDAZINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H1.**

30 Prioridad:
11.10.2007 US 979105 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2011

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE
GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**GORE, Paul, Martin;
LOOKER, Brian, Edgar;
PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou y
VILE, Sadie**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 320 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ftalazina y pirido[3,4-d]piridazina como antagonistas del receptor H1

La presente invención se refiere a una clase de compuestos que son derivados de 4-bencil-1(2H)-ftalazinona, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular a enfermedades inflamatorias y/o alérgicas del tracto respiratorio.

La rinitis alérgica (estacional y perenne), la inflamación pulmonar y la congestión son afecciones médicas que frecuentemente están asociadas a otras afecciones tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En general, estas afecciones están mediadas, al menos en parte, por inflamación asociada a la liberación de histamina de diversas células, en particular mastocitos.

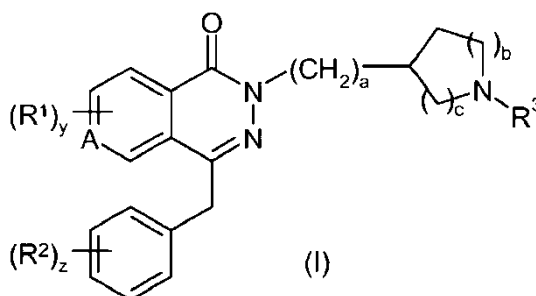
La rinitis alérgica, que incluye 'fiebre del heno', afecta a una gran proporción de la población mundialmente. Hay dos tipos de rinitis alérgica, estacional y perenne. Los síntomas clínicos de la rinitis alérgica estacional normalmente incluyen picor nasal e irritación, estornudos y rinorrea acuosa, que frecuentemente va acompañada de congestión nasal. Los síntomas clínicos de la rinitis alérgica perenne son similares, excepto que la congestión nasal puede ser más pronunciada. Cualquier tipo de rinitis alérgica también puede producir otros síntomas tales como picor de la garganta y/u ojos, epifora y edema alrededor de los ojos. Los síntomas de la rinitis alérgica pueden variar en intensidad desde el nivel de molesto a debilitante.

La rinitis alérgica y otras afecciones alérgicas están asociadas a la liberación de histamina de diversos tipos de células, pero particularmente mastocitos. Los efectos fisiológicos de la histamina están clásicamente mediados por tres subtipos de receptores, llamados H1, H2 y H3. Los receptores H1 están ampliamente distribuidos por todo el SNC y la periferia, y participan en el estado de vigilia e inflamación aguda. Los receptores H2 median en la secreción de ácidos gástricos en respuesta a histamina. Los receptores H3 están presentes en las terminaciones nerviosas en tanto el SNC como en la periferia y median en la inhibición de la liberación de neurotransmisores [Hill y col., Pharmacol. Rev., 49:253-278, (1997)]. Recientemente se ha identificado un cuarto miembro de la familia de los receptores de histamina, llamado el receptor H4 [Hough, Mol. Pharmacol., 59:415-419, (2001)]. Aunque la distribución del receptor H4 parece estar limitada a células del sistema inmunitario e inflamatorio, queda por identificar una función fisiológica para este receptor.

La activación de receptores H1 en vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas es responsable de muchos de los síntomas de rinitis alérgica, que incluyen picor, estornudos y la producción de rinorrea acuosa. Los compuestos antihistamínicos orales que son antagonistas selectivos de receptores H1 tales como clorfeniramina, cetirizina, desloratidina y fexofenadina son eficaces en el tratamiento del picor, estornudos y rinorrea asociados a rinitis alérgica. Se cree que las antihistaminas intranasales que son antagonistas selectivos de receptores H1, tales como azelastina y levocabastina, tienen efectos terapéuticos similares a sus homólogos orales. Sin embargo, tales compuestos requieren generalmente administración de dos veces al día y aún así pueden producir la sedación a pesar de su administración local.

Se ha identificado una clase de compuestos como agonistas del receptor H1.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

A representa CH o N;

R¹ y R² representan cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o trifluorometilo;

y y z representan cada uno independientemente 0, 1 ó 2;

a representa 0 ó 1;

b representa 0, 1 ó 2 y c representa 0, 1, 2 ó 3, de forma que b y c no pueden ser ambos 0;

R³ representa -alquilen C₁₋₆-R⁴-R⁵ en la que el alquilen es una cadena lineal y está opcionalmente

sustituida con un alquilo C₁₋₃, o R³ representa un anillo de 5 a 7 miembros saturado que contiene un SO₂; R⁴ representa -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁷)- o -N(R⁸)C(O)N(R⁹)-;
 5 R⁵ representa -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos o con uno o dos alcoxi C₁₋₆ en el que el alcoxi C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), -cicloalquilo C₅₋₇ (opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-cicloalquilo C₅₋₇ (en el que el cicloalquilo C₅₋₇ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃), -arilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo o ciano) o -alquilen C₁₋₃-arilo (opcionalmente sustituido en el arilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo o ciano); R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹
 10 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o juntos R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que están unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo independientemente seleccionado de O y S; o una sal del mismo.

15 Puede esperarse que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, en particular enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como enfermedades inflamatorias y/o alérgicas del tracto respiratorio (por ejemplo, rinitis alérgica) que están asociadas a la liberación de histamina de células tales como mastocitos. Además, los compuestos pueden mostrar un perfil mejorado porque pueden poseer una o más de las siguientes propiedades:

- 20 (i) mayor selectividad con respecto al receptor H3;
 (ii) menor penetración en el SNC;
 (iii) duración prolongada de la acción.

Los compuestos que tienen un perfil tal pueden ser particularmente adecuados para administración intranasal, y/o pueden administrarse una vez al día y/o además pueden tener un perfil de efectos secundarios mejorado en comparación con otras terapias existentes.

25 Por 'selectividad' se indica que los compuestos pueden ser más potentes en el receptor H1 que en el receptor H3 y/o el receptor hERG. La actividad en el receptor H1 puede ser al menos aproximadamente 10 veces mayor (por ejemplo, aproximadamente 100 veces mayor) que la actividad en el receptor H3.

En una realización, y representa 0;

30 z representa 1;
 R² representa halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o trifluorometilo;
 a representa 0 ó 1;
 b representa 0, 1 ó 2 y c representa 0, 1, 2 ó 3, de forma que b y c no pueden ser ambos 0;
 R³ representa -alquilen C₁₋₆-R⁴-R⁵ en la que el alquilen es una cadena lineal y está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₃;
 35 R⁴ representa -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁷)- o -N(R⁸)C(O)N(R⁹)-;
 R⁵ representa -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o dos alcoxi C₁₋₆), -cicloalquilo C₅₋₇ (opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-cicloalquilo C₅₋₇ (en el que el cicloalquilo C₅₋₇ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃);
 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 40 o juntos R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que están unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo independientemente seleccionado de O y S; o una sal del mismo.

En otra realización, y representa 0;

45 z representa 1;
 R² representa halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), hidroxilo o trifluorometilo;
 a representa 0 ó 1;
 b representa 0, 1 ó 2 y c representa 0, 1, 2 ó 3, de forma que b y c no pueden ser ambos 0;
 50 R³ representa -alquilen C₂₋₅-R⁴-R⁵ en la que el alquilen es una cadena lineal y está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo);
 R⁴ representa -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁷)- o -N(R⁸)C(O)N(R⁹)-;
 R⁵ representa -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o dos (por ejemplo, un) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, -O-metilo)),
 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
 55 o juntos R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que están unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, un anillo de 6 miembros); o una sal del mismo.

En otra realización, A representa CH.

- En otra realización, R² representa halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₃ (por ejemplo, metoxi), hidroxilo o trifluorometilo.
- En otra realización, R² representa halógeno; en otra realización, R² representa cloro; en todavía otra realización, R² representa cloro sustituido en la posición para.
- 5 En otra realización, y es 0.
- En otra realización, Z es 1.
- En otra realización, si z es 1, R² está en la posición para.
- En otra realización, a representa 0, b representa 2 y c representa 1.
- En otra realización, a representa 1, b representa 0 y c representa 2.
- 10 En otra realización, R³ representa -alquilen C₁₋₆-R⁴-R⁵ en la que el alquilen es de cadena lineal y está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₃. En otra realización, R³ representa -alquilen C₂₋₅-R⁴-R⁵ en la que el alquilen es una cadena lineal y está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo). En otra realización, R³ representa alquilen C₁₋₆-R⁴-R⁵ de cadena lineal, por ejemplo, alquilen C₂₋₅-R⁴-R⁵ de cadena lineal.
- 15 En otra realización, R⁵ representa -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o dos alcoxi C₁₋₆), -cicloalquilo C₅₋₇ (opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃), -alquilen C₁₋₃-cicloalquilo C₅₋₇ (en el que el cicloalquilo C₅₋₇ está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₃).
- En otra realización, R⁵ representa -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o dos (por ejemplo, un) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, -O-metilo)).
- 20 En otra realización, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) o juntos R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que están unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros (por ejemplo, un anillo de 6 miembros).
- Compuestos representativos de fórmula (I) incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 14, que incluyen isómeros individuales de los mismos y mezclas isoméricas (por ejemplo, un racemato o una mezcla racémica) en forma de una base libre, o como sales de los mismos (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).
- 25 Debe entenderse que la invención incluye todas las combinaciones posibles de realizaciones y sustituyentes descritos en el presente documento.
- Alquilo C₁₋₆, tanto si está solo como si es parte de otro grupo, puede ser una cadena lineal o ramificada y alcoxi C₁₋₆ debe interpretarse similarmente. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *neo*-pentilo y *n*-hexilo. Grupos alquilo y alcoxi particulares son alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃.
- 30 Ejemplos representativos de alquilen C₁₋₆ incluyen metileno [-(CH₂)₁-], etileno [-(CH₂)₂-], propileno, [-(CH₂)₃-], butileno [-(CH₂)₄-], pentileno [-(CH₂)₅-] y hexileno [-(CH₂)₆-].
- Como se define en el presente documento, el término "arilo" incluye anillos aromáticos individuales y fusionados. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. Está previsto que arilo denote todos los isómeros de posición del mismo. Un anillo de arilo representativo es fenilo.
- 35 Como se define en el presente documento, el término "cicloalquilo C₅₋₇" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático que tiene de cinco a siete átomos de carbono. Ejemplos representativos de tales anillos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 40 El término "halógeno" se usa en el presente documento para describir, a menos que se establezca de otro modo, un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente cloro o flúor.
- Debe entenderse que la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) como la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable.
- 45 Debe entenderse adicionalmente que las referencias en lo sucesivo a compuestos de la invención o a compuestos de fórmula (I) significan un compuesto de fórmula (I) como la base libre, o como una sal, a menos que se establezca de otro modo.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de y/o pueden administrarse como una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido. Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable o solvato de un compuesto de fórmula (I) que tras la administración al receptor puede proporcionar (directamente o

indirectamente) un compuesto de fórmula (I), o un metabolito activo o residuo del mismo.

Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido deseado, según convenga. La sal puede precipitar en disolución y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.

- 5 Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalensulfónico (por ejemplo, 2-naftalensulfónico), naftalendisulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluensulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalensulfonato (por ejemplo, 2-naftalensulfonato), naftalendisulfonato o hexanoato.

Compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa $-NR^5SO_2-$ o $-SO_2NR^6-$ pueden formar sales de adición de base. Sales de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellas de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellas de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas cuyo pK_a sea >13 .

- 20 Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), y están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

- 25 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Pueden usarse disolventes con altos puntos de ebullición y/o que pueden formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metilpirrolidiona, metanol y etanol para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas físicas. Tales formas están dentro del alcance de la presente invención. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden estar en un estado cristalino o amorfo. Además, si es cristalino, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas polimórficas, que están incluidas en el alcance de la presente invención. Es de particular interés la forma polimórfica más termodinámicamente estable, a temperatura ambiente, de los compuestos de fórmula (I).

- 35 Las formas polimórficas de compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales que incluyen, pero no se limitan a, patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectros de infrarrojo (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes).

- 40 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer uno o más átomos de carbono asimétricos de manera que puedan formarse isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros o diaestereoisómeros. La presente invención engloba isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) tanto si están como isómeros individuales aislados en cuanto a que están sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puros) como si están como mezclas de los mismos (por ejemplo, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado tal en cuanto a que está sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse de forma que esté presente menos de aproximadamente el 10%, particularmente menos de aproximadamente el 1%, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1% del otro isómero.

- 45 Además, se apreciará que los enantiómeros R y S pueden aislarse del racemato por procedimientos de resolución convencionales tales como HPLC preparativa que implica una fase estacionaria quiral, por resolución usando cristalización fraccionada de una sal de la base libre con un ácido quiral, por conversión química en un diaestereoisómero usando un auxiliar quiral seguido de separación cromatográfica de los isómeros y luego eliminación del auxiliar quiral y regeneración del enantiómero puro, o por síntesis asimétrica total.

- 50 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautómeras. Se entenderá que la presente invención engloba tautómeros de los compuestos de fórmula (I) tanto si están como tautómeros individuales como si están como mezclas de los mismos.

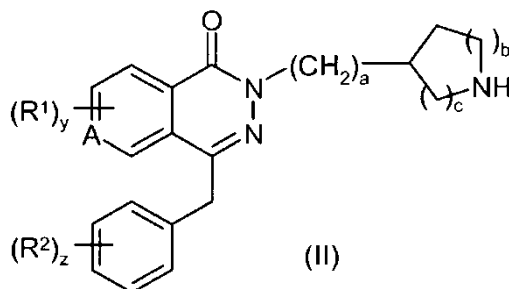
- 55 Se apreciará de lo anterior que incluidos dentro del alcance de la invención están solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos, tautómeros, isómeros ópticos y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los

mismos.

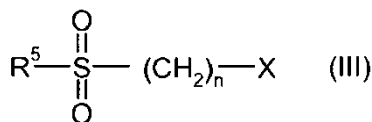
También se proporcionan procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos.

5 Para evitar dudas, en toda la sección del procedimiento, a menos que se establezca de otro modo, $(\text{CH}_2)_n$ se corresponde con la cadena de alqueno C_{1-6} definida en R^3 en el compuesto de fórmula (I) y, por tanto, puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C_{1-3} .

Según un primer procedimiento, A, un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 representa $-\text{SO}_2-$ puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con un compuesto de fórmula (III)



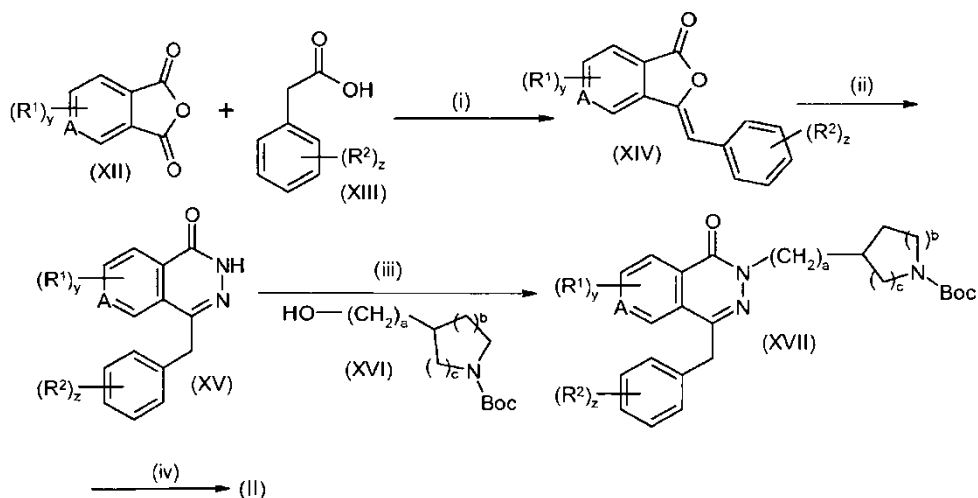
10 en las que A, R^1 , R^2 , a, b, c, y, z y R^5 son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6 y $(\text{CH}_2)_n$ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , y X representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, tosilato o mesilato.

15 La reacción puede llevarse a cabo normalmente en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), opcionalmente usando un agente de activación apropiado, por ejemplo, yoduro de sodio, con una base adecuada tal como bicarbonato sódico o carbonato de potasio. La reacción se calienta normalmente, por ejemplo, usando un horno microondas a una temperatura de aproximadamente 100 a 150°C durante un tiempo apropiado tal como 15 a 30 min. Alternativamente, el calentamiento puede realizarse usando procedimientos convencionales durante periodos de tiempo prolongados tales como durante varias horas o durante la noche, según convenga.

20 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 y el Esquema 2 de más adelante.

25 Los compuestos de fórmula (III) en la que X representa Cl o Br pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4 y/o están comercialmente disponibles. Ejemplos de tales compuestos que están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Apollo y/o Aldrich y/o Chemical Blocks y/o TCI Europe, incluyen 1-[(2-cloroetil)sulfonil]pentano, 2-cloroetilfenilsulfona, cloruro de *p*-toluensulfonilmetilo, 1-[(2-cloroetil)sulfonil]-4-metilbenceno, 2-cloroetil-3-[(trifluorometil)fenil]sulfona, 2-cloroetil-4-fluorofenilsulfona, 2-cloroetil-4-clorofenilsulfona y 1-[(2-cloroetil)sulfonil]metil}benceno, bromometilfenilsulfona y 3,5-bis(trifluorometil)fenilclorometilsulfona.

Los compuestos de fórmula (III) en la que X representa tosilato o mesilato pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (II) en la que A representa CH

en las que R^1 , R^2 , a, b, c, y z son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), Boc representa *tert*-butoxicarbonilo y A representa CH.

5 **Reactivos y condiciones:** i) temperatura elevada tal como aproximadamente 180 a 250°C, por ejemplo, aproximadamente 240°C, base adecuada, por ejemplo, acetato sódico (NaOAc), disolvente adecuado tal como N-metil-2-pirrolidona (NMP); ii) NH_2NH_2 , o sulfato de hidracina e hidróxido sódico (NaOH), en un disolvente adecuado tal como etanol; iii) disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), azodicarboxilato apropiado, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), u otro reactivo tal como azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (TBAD), fosfina adecuada, por ejemplo, trifetilfosfina (PPh_3), opcionalmente a una temperatura reducida; iv) desprotección
10 usando un ácido, por ejemplo, cloruro de hidrógeno (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA), en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,4-dioxano o diclorometano (DCM).

En una modificación de la síntesis descrita anteriormente, las etapas (iii) y (iv) pueden realizarse secuencialmente, sin aislamiento del producto intermedio protegido por Boc [compuesto (XVII)].

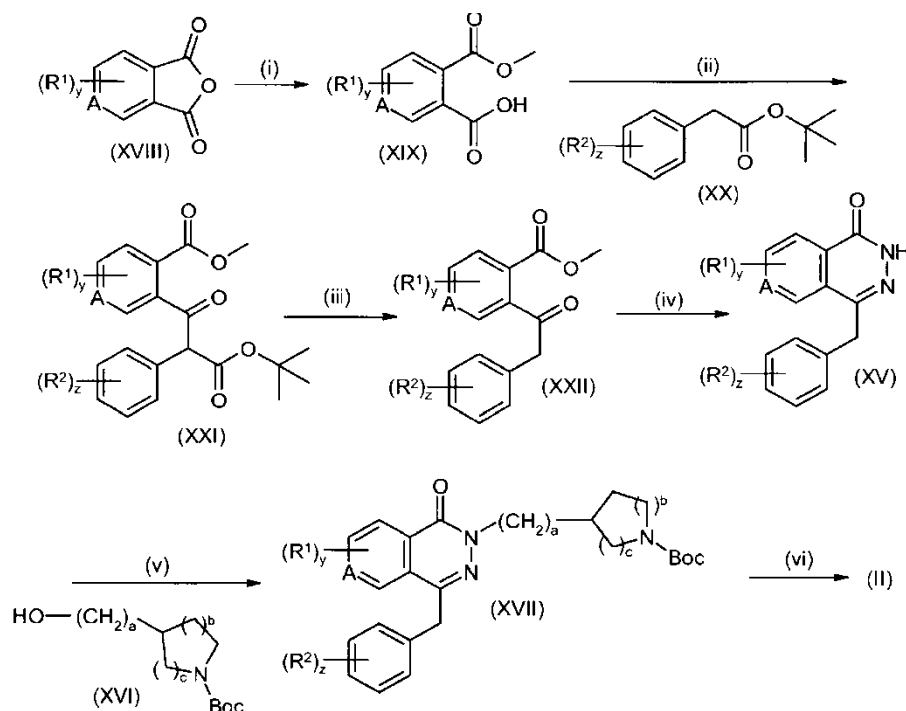
15 Los compuestos de fórmula (XII) están comercialmente disponibles de Sigma-Aldrich, Apollo, Fluorochem, Apin, Davos y/o Merck, tales como anhídrido ftálico, anhídrido 3-cloroftálico, anhídrido 4-cloroftálico, anhídrido 4-bromoftálico, 5-bromo-isobenzofurano-1,3-diona, anhídrido 3-fluoroftálico, anhídrido 4-fluoroftálico, anhídrido 3,6-dicloroftálico, anhídrido 4,5-dicloroftálico, anhídrido 4,5-difluoroftálico, anhídrido 3,6-difluoroftálico, anhídrido 3-hidroxiftálico y anhídrido 4-metilftálico y/o pueden prepararse usando procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, el anhídrido 3,6-dihidroxiftálico puede prepararse a partir de anhídrido 3,6-diacetoxiftálico, que está comercialmente disponible de Wako. Los anhídridos ftálicos sustituidos con alquilo C_{1-6}
20 pueden prepararse usando procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia a partir de los compuestos de bromuro comercialmente disponibles.

25 Los compuestos de fórmula (XIII) están comercialmente disponibles de Sigma-Aldrich y/o Apollo, tales como ácido fenilacético, ácido 2-bromofenilacético, ácido 4-bromofenilacético, ácido 3-clorofenilacético, ácido 4-clorofenilacético, ácido 4-metilfenilacético, ácido 4-metoxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido 3-(trifluorometil)fenilacético, ácido 4-(trifluorometil)fenilacético, ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético y ácido 2,4-dimetoxifenilacético.

30 Los compuestos de fórmula (XIV) tales como benzalftalida, 4-fluorobencilidenftalida, 3-(2-bromo-benciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona y 4-clorobencilidenftalida están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Honeywell y/o Aldrich y/o Aurora Chemicals.

Los compuestos de fórmula (XVI) están comercialmente disponibles de Sigma-Aldrich y/o Fluka tales como (*R*)-1-BOC-2-pirrolidinmetanol, (*S*)-1-BOC-2-pirrolidinmetanol y 1-BOC-4-hidroxipiperidina.

35 Los compuestos de fórmula (XVII) y (XV) también se desvelan en la solicitud de patente alemana DE 3634942A1 y la patente de EE.UU. 3.813.384, o pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

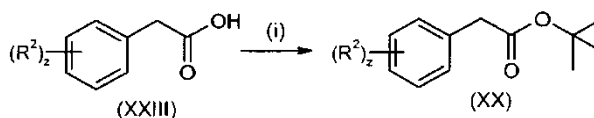
Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula (II) en la que A representa N

en las que R^1 , R^2 , a, b, c, y z son como se describen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), Boc representa *tert*-butoxicarbonilo y A representa N.

- 5 **Reactivos y condiciones:** i) metóxido de sodio, THF/metanol (MeOH); ii) a) agente de activación adecuado tal como carbonildiimidazol o cloruro de oxalilo, disolvente adecuado tal como DMF, temperatura elevada apropiada tal como a aproximadamente 50°C, b) base apropiada, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), c) compuesto de fórmula (XX); iii) ácido adecuado, por ejemplo, TFA, disolvente apropiado tal como DCM; iv) hidracina o hidracina monohidratada (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) en un disolvente apropiado, por ejemplo, etanol, cantidad catalítica de ácido tal como ácido acético; v) disolvente adecuado, por ejemplo, THF, azodicarboxilato apropiado, por ejemplo, DIAD u otro reactivo tal como TBAD, fosfina adecuada, por ejemplo, PPh₃, opcionalmente a una temperatura reducida; vi) desprotección usando un ácido, por ejemplo, HCl o TFA en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,4-dioxano o DCM.

15 Los compuestos de fórmula (XVIII) en la que A representa N están comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de procedimientos conocidos. Por ejemplo, el anhídrido piridin-3,4-dicarboxílico está disponible de Sigma-Aldrich. El anhídrido 2-metil-piridin-4,5-dicarboxílico puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos por Werner, W. Graefe, U., Ihn, W., Tresselt, D., Winter, S., Paulus, E., *Tetrahedron*, 53(1):109-118 (1997), véase el compuesto 4. El anhídrido 3-metoxipiridin-4,5-dicarboxílico puede prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados por Krapcho, A. P., Maresch, M. J., Gallagher, C. E., Hacker, M. P., J. *Het. Chem.*, 32(6):1693-702, (1995), véase el compuesto 10. El anhídrido 2-metil-3,4-piridindicarboxílico puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos por Moriconi, E. J. y Spano, F. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 86(1):38-46, (1964), véase el compuesto 14.

20 Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Esquema 3, a continuación, o mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2002/079143 (véase la Preparación 149).

Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (XVIII)

- 25 en las que R^2 y z son como se describen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I).

Reactivos y condiciones: i) di-*tert*-butilacetal de dimetilformamida, disolvente adecuado tal como tolueno,

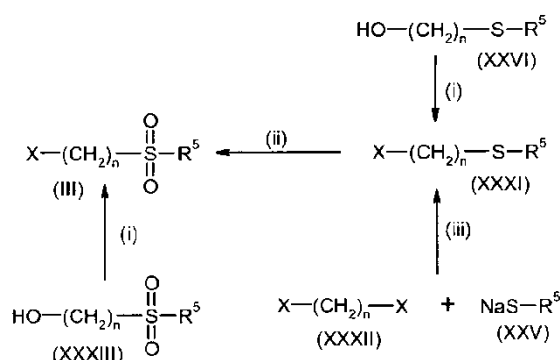
butiltio)etanol, 4-(metiltio)-1-butanol, 3-(metiltio)-1-hexanol, sulfuro de 2-hidroxiethylbencilo, sulfuro de 2-hidroxiethyl-*n*-pentilo, sulfuro de 4-clorobencil-2-hidroxiethyl y 3-(metiltio)-1-propanol.

Los compuestos de fórmula (XXVII) también están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Acros y/o Aldrich e incluyen sulfuro de 2-cloroethyl y 1-[(2-cloroethyl)sulfonil]metil}benceno.

- 5 Los compuestos de fórmula (XXVIII) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de TCI-Europe y/o Aldrich y/o Alfa Aesar e incluyen 1-bromo-2-cloroetano, 2-bromo-1-cloropropano, 1-bromo-3-cloropropano, 1-bromo-4-clorobutano, 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano, 1-bromo-5-cloropentano y 1-bromo-6-clorohexano.

Los compuestos de fórmula (XXIX) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o Alfa Aesar e incluyen dibromometano, 1,2-dibromoetano, 1,2-dibromopropano, 1,2-dibromobutano, 1,3-dibromopropano, 1,3-dibromobutano, 1,4-dibromobutano, 1,4-dibromopentano, 1,5-dibromopentano, 1,5-dibromo-3-metilpentano y 1,6-dibromohexano.

Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula (III) en la que X representa mesilato o tosilato



en las que R⁵ es como se define anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6, (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y X representa un grupo hidroxilo activado tal como mesilato o tosilato.

Reactivos y condiciones: i) agente de activación adecuado, por ejemplo, cloruro de metilsulfonilo o cloruro de *p*-toluensulfonilo (ambos comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich), disolvente adecuado tal como piridina o DCM, opcionalmente a una temperatura reducida adecuada, por ejemplo, de aproximadamente 0 a 5°C; ii) disolvente adecuado tal como DCM, agente oxidante apropiado, por ejemplo, ácido *m*-cloroperbenzoico; iii) disolvente adecuado tal como DMF, opcionalmente a una temperatura elevada apropiada, por ejemplo, de aproximadamente 70 a 80°C.

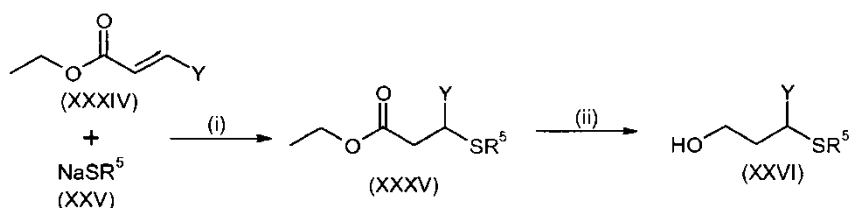
Los compuestos de fórmula (XXV) y (XXVI) están comercialmente disponibles, véase anteriormente (después del Esquema 4).

Los compuestos de fórmula (XXV) también pueden prepararse *in situ* mediante la adición de una base adecuada tal como hidruro de sodio a una disolución del tiol correspondiente en un disolvente adecuado tal como DMF. La suspensión puede dejarse reposar durante una duración apropiada de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 15 min, antes de continuar con las reacciones descritas en el Esquema 5.

Los compuestos de fórmula (XXXII) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich e incluyen di(*p*-toluensulfonato) de etileno, di-*p*-tosilato de (S)-(-)-1,2-propanodiol, di-*p*-tosilato de 1,3-propanodiol y dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XXXII) pueden prepararse mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia por activación del diol correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo normalmente usando un agente de activación adecuado tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluensulfonilo en un disolvente adecuado tal como DCM o piridina. Los dioles correspondientes a los compuestos de fórmula (XXXII) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich e incluyen etilenglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 1,4-pentanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,5-hexanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol y 1,6-hexanodiol.

Los compuestos de fórmula (XXXIII) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o Alfa Aesar e incluyen 2-(metilsulfonil)etanol y 2-(etanosulfonil)etanol.

En una preparación alternativa, los compuestos de fórmula (XXVI) que son HO-(CH₂)₂CH(Y)SR⁵ pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 6:

Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula (XXVI) que son HO-(CH₂)₂CH(Y)SR⁵

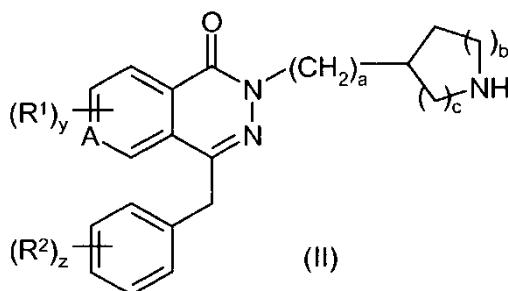
en las que R⁵ es como se define anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) e Y representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

- 5 **Reactivos y condiciones:** i) disolvente adecuado tal como DMF; ii) disolvente adecuado tal como THF, agente reductor apropiado, por ejemplo, hidruro de litio y disolución de aluminio en éter, temperatura reducida adecuada tal como de aproximadamente 0 a 5°C.

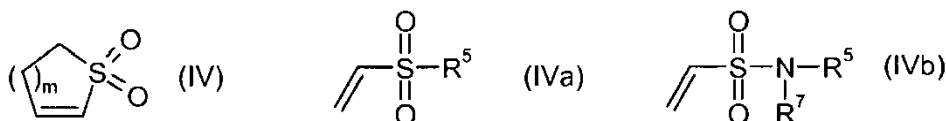
Los compuestos de fórmula (XXXIV) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o Alfa Aesar y/o Rarechem e incluyen acrilato de etilo, crotonato de etilo, *trans*-2-pentenoato de etilo, 4-metil-*trans*-2-pentenoato de etilo y *trans*-2-hexenoato de etilo.

- 10 Los compuestos de fórmula (XXV) están comercialmente disponibles, véase anteriormente (después del Esquema 4).

Según un segundo procedimiento, B, un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa un anillo de 5 a 7 miembros saturado que contiene un grupo SO₂, o R³ representa etilen-SO₂-R⁵, o R³ representa etilen-SO₂N(R⁷)-R⁵, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- 15 con un compuesto de fórmula (IV) o (IVa) o (IVb)



en las que A, R¹, R², a, b, c, y, z y R⁵ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I) y m representa 1 a 3.

- 20 La reacción puede llevarse a cabo normalmente en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Opcionalmente puede añadirse una base apropiada, por ejemplo, bicarbonato sódico. La reacción se calienta normalmente, por ejemplo, usando un horno microondas a una temperatura adecuada de aproximadamente 100 a 150°C durante un tiempo apropiado tal como de aproximadamente 15 a 30 min. Alternativamente, el calentamiento puede realizarse usando procedimientos convencionales a una temperatura elevada adecuada tal como de aproximadamente 70 a 90°C durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, aproximadamente 2 a 3 horas o durante la noche.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 y el Esquema 2 anteriores.

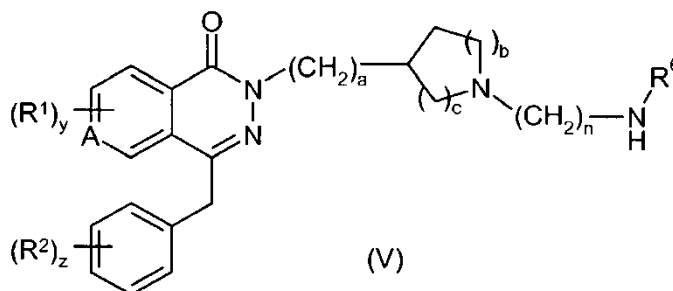
- 30 Los compuestos de fórmula (IV) están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos desvelados en el presente documento. El 2,3-dihidrotiofen-1,1-dióxido está comercialmente disponible, por ejemplo, de AKOS. El 3,4-dihidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido puede prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados por X-F. Ren, E. Turos, C.H. Lake y M.R. Churchill, J. Org. Chem., 60:6468-6483, (1995), véase la página 6483. El 2,3,4,5-tetrahidrotiepin-1,1-dióxido puede prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados por B.F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, A. Ricci, Tetrahedron,

52:4803-4816, (1996), véase el compuesto 12.

Los compuestos de fórmula (IVa) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en el presente documento (véanse los Productos intermedios 5 y 6) o están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich, e incluyen metilvinilsulfona, etilvinilsulfona y fenilvinilsulfona.

- 5 Los compuestos de fórmula (IVb) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en el presente documento (véanse los Productos intermedios 5 y 17).

Según un tercer procedimiento, C, un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ representa -N(R⁶)SO₂- puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



- 10 con un compuesto de fórmula (VI)

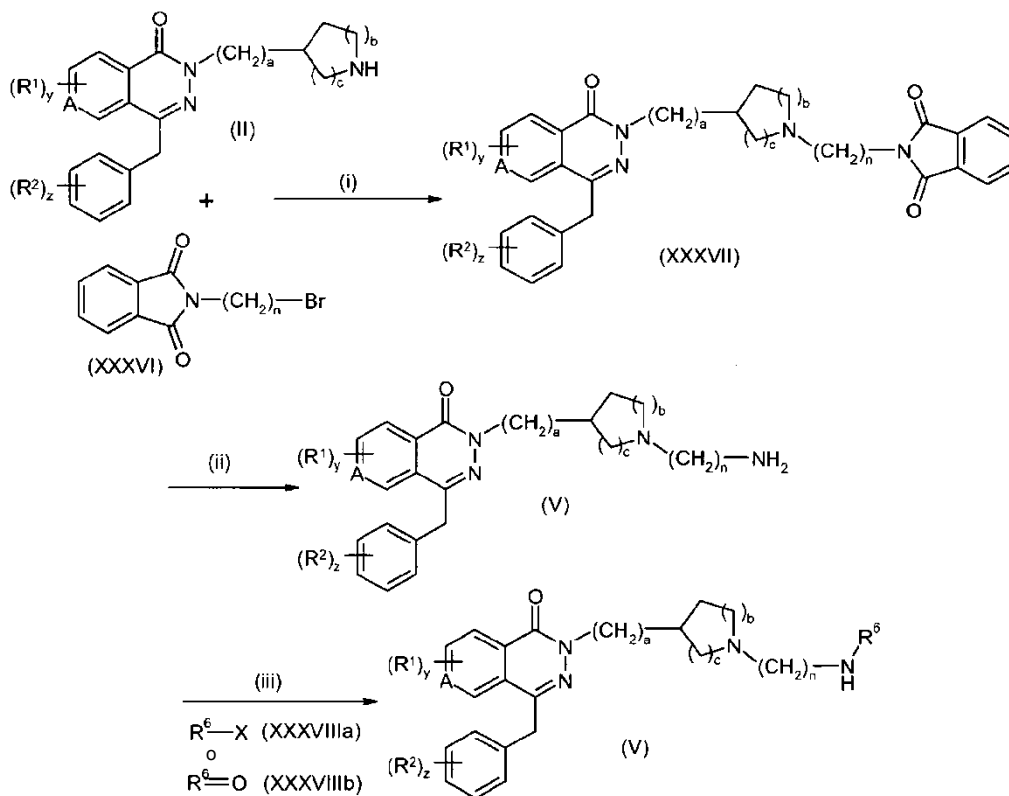


en las que A, R¹, R², a, b, c, y, Z, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6 y (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃.

- 15 La reacción puede llevarse a cabo normalmente usando un disolvente adecuado tal como DCM con una base adecuada, por ejemplo, trietilamina.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción (Esquemas 7 y 8).

- 20 Los compuestos de fórmula (VI) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o TCI Europe y/o Apollo International y/o Fluorochem e incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de 1-propanosulfonilo, cloruro de *iso*-propilsulfonilo, cloruro de 2-metil-1-propilsulfonilo, cloruro de 1-butanosulfonilo, cloruro de *sec*-butilsulfonilo, cloruro de *n*-pentilsulfonilo, cloruro de 2-pentilsulfonilo, cloruro de 1-hexanosulfonilo, cloruro de ciclopentanosulfonilo, cloruro de ciclohexanosulfonilo, cloruro de ciclopentilmetanosulfonilo, cloruro de ciclohexilmetanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 1-naftalensulfonilo, cloruro de 2-naftalensulfonilo, cloruro de 2-antracensulfonilo, cloruro de 4-etilbencenosulfonilo, cloruro de 4-*n*-propilbencenosulfonilo, cloruro de 4-*iso*-propilbencenosulfonilo, cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, cloruro de 4-yodobencenosulfonilo, cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo, cloruro de 4-cianobencenosulfonilo, cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-cianobencenosulfonilo, cloruro de bencilsulfonilo, cloruro de 2-(1-naftil)etanosulfonilo, cloruro de 2-fenil-etanosulfonilo, cloruro de 4-clorobencilsulfonilo, cloruro de 4-metilbencilsulfonilo, cloruro de 2-trifluorometilbencilsulfonilo y cloruro de 2-(4-clorofenil)-etanosulfonilo.
- 25

Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula (V)

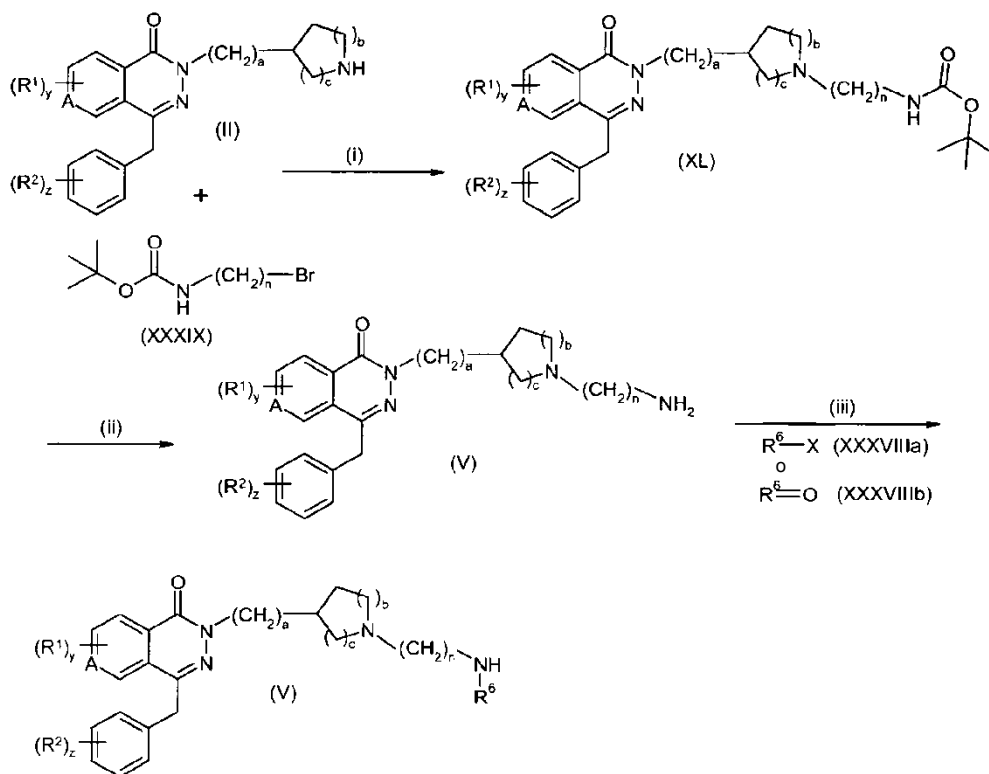
en las que A, R¹, R², a, b, c, y, z y R⁶ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6, (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y X representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo o yodo.

- 5 **Reactivos y condiciones:** i) disolvente adecuado tal como 2-butanona, base apropiada, por ejemplo, carbonato de potasio, a una temperatura elevada tal como de aproximadamente 70 a 90°C; ii) disolvente adecuado tal como etanol, hidracina o hidracina monohidratada, a una temperatura elevada tal como de aproximadamente 70 a 90°C; iii) 1 equivalente de R⁶-X (XXXVIIIa) en un disolvente apropiado tal como DMF, base adecuada tal como trietilamina o hidruro de sodio, opcionalmente con un agente de activación tal como yoduro de sodio; o aminación reductora usando R⁶=O (XXXVIIIb) en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio.
- 10

Los compuestos de fórmula (XXXVI) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Acros y/o Aldrich e incluyen 2-(2-bromoetil)-1H-indolizol-1,3(2H)-diona, N-(bromometil)ftalimida, N-(3-bromopropil)ftalimida, N-(4-bromobutil)ftalimida, N-(5-bromopentil)ftalimida y N-(6-bromohexil)ftalimida.

- 15 Los compuestos de fórmula (XXXVIIIa) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich e incluyen yoduro de metilo, yodoetano, 1-yodopropano, 1-yodobutano, 1-yodopentano y 1-yodoheptano.

Los compuestos de fórmula (XXXVIIIb) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich e incluyen formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, metiletilcetona, butiraldehído, valeraldehído, 3-pentanona, hexanal, 3-hexanona y 3-metil-3-pentanona.

Esquema 8: Síntesis de compuestos de fórmula (V) en la que n representa 3 a 6

5 en las que A, R^1 , R^2 , a, b, c, y, z y R^6 son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), X representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo o yodo, n representa 1 a 6 y $(CH_2)_n$ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} .

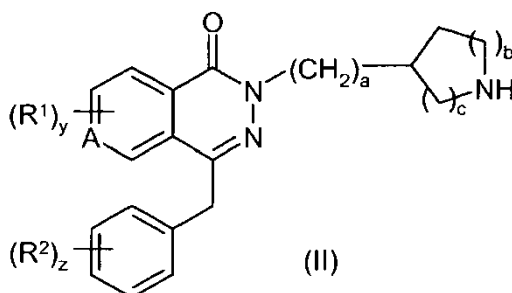
10 **Reactivos y condiciones:** i) disolvente adecuado tal como 2-butanona, base apropiada, por ejemplo, carbonato de potasio, a una temperatura elevada tal como de aproximadamente 70 a 90°C, opcionalmente con un agente de activación tal como yoduro de sodio; ii) desprotección usando un ácido adecuado tal como cloruro de hidrógeno o TFA en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano o DCM; iii) 1 equivalente de R^6-X (XXXVIIIa) en un disolvente apropiado tal como DMF, base adecuada tal como trietilamina o hidruro de sodio, opcionalmente con un agente de activación tal como yoduro de sodio; o aminación reductora usando $R^6=O$ (XXXVIIIb) en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio.

15 Los compuestos de fórmula (XXXIX) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o Toronto Chemicals e incluyen bromuro de 2-(Boc-amino)etilo, bromuro de 3-(Boc-amino)propilo, bromuro de 4-(Boc-amino)butilo, bromuro de 5-(Boc-amino)pentilo y bromuro de 6-(Boc-amino)hexilo.

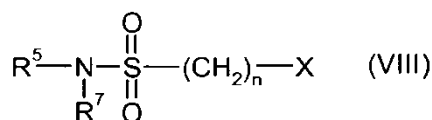
Los compuestos de fórmula (XXXVIIIa) y (XXXVIIIb) están comercialmente disponibles, véase anteriormente (después del Esquema 7).

Según un cuarto procedimiento, D, un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 representa $-N(R^6)SO_2-$ puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

Según un quinto procedimiento, E, un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ representa -SO₂N(R⁷)- puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con un compuesto de fórmula (VIII)



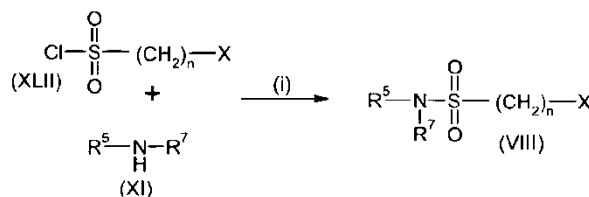
5 en las que A, R¹, R², a, b, c, y, Z, R⁵ y R⁷ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6, (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y X representa un grupo saliente adecuado tal como cloro o bromo.

10 La reacción puede llevarse a cabo normalmente usando un disolvente adecuado tal como DMF con un agente de activación apropiado, por ejemplo, yoduro de sodio, con una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio. La reacción se calienta normalmente usando un aparato convencional, a una temperatura elevada apropiada, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 70°C, durante aproximadamente 3 horas a durante la noche, según convenga.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 y el Esquema 2 anteriores.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 10.

Esquema 10: Síntesis de compuestos de fórmula (VIII) en la que X representa cloro o bromo



15 en las que R⁵ y R⁷ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6 y (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃.

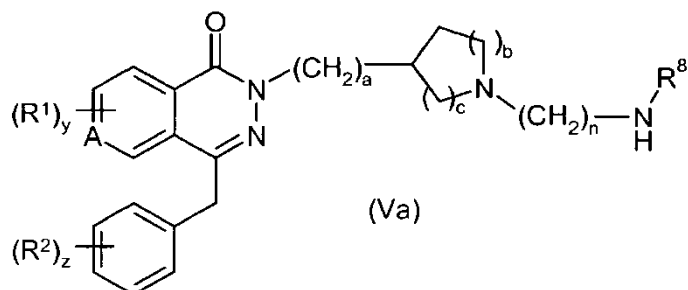
Reactivos y condiciones: i) disolvente adecuado tal como DCM, a una temperatura reducida, por ejemplo, de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

20 Los compuestos de fórmula (XLII) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o TCI Europe e incluyen cloruro de 2-cloroetanosulfonilo y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo.

25 Los compuestos de fórmula (XI) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich y/o ABCR y/o Enamine y/o Chembridge e incluyen metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, (R)-(-)-2-aminobutano, (S)-(+)-2-aminobutanopentilamina, *terc*-butilamina, 1,1-dimetilpropilamina, hexilamina, dimetilamina, *N*-etilmetilamina, *N*-metilpropilamina, dietilamina, dipropilamina, *N*-etilbutilamina, dibutilamina, dipentilamina, dihexilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, 2-metilciclohexilamina, cicloheptilamina, *N*-metilciclohexilamina, *N*-isopropilciclohexilamina, *N*-cicloheptil-*N*-metilamina, *N*-(*sec*-butil)cicloheptanamina, *N*-(1-etilpropil)cicloheptanamina, *N*-isopropilcicloheptanamina, ciclohexanometilamina, cicloheptanometilamina, 2-ciclohexiletilamina, anilina, 9-aminofenantreno, 1-aminoantraceno, 2-aminobenzonitrilo, 2-fluoroanilina, 4-cloroanilina, 3-bromoanilina, 3-yodoanilina, 1-amino-2-metilnaftaleno, 2-metilnilina, 3-etilnilina, 4-propilnilina, 2-isopropilnilina, 2-aminobenzotrifluoruro, 3,5-bis(trifluorometil)anilina, 3-amino-4-fluorobenzotrifluoruro, 5-fluoro-2-metilnilina, *N*-etil-1-naftaleno, *N*-metilnilina, *N*-etilnilina, *N*-butilnilina, *N*-hexilnilina, *N*-etil-3-metilnilina, bencilamina, 2-

feniletilamina, 2-(3-clorofenil)etilamina, 3-fenilpropilamina, (3-fenilpropil)metilamina, *N*-metilfenetilamina, (2-feniletil)propilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, cicloheptilamina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y *N*-metilpiperazina.

5 Según un sexto procedimiento, F, un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ representa -N(R⁸)C(O)N(R⁹)- y R⁹ representa hidrógeno puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Va)



con un compuesto de fórmula (IX)



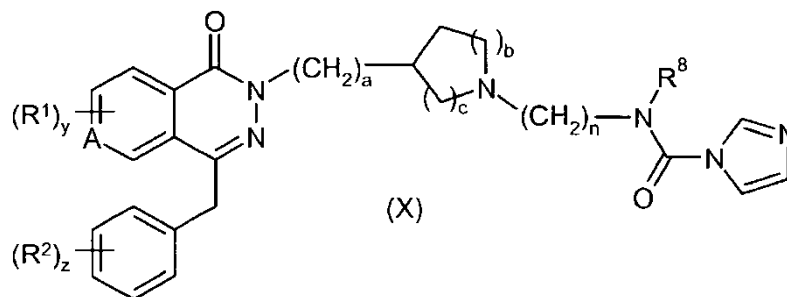
10 en las que A, R¹, R², a, b, c, y, Z, R⁵ y R⁸ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6 y (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃.

La reacción puede llevarse a cabo normalmente usando un disolvente adecuado tal como DCM. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente durante una duración de tiempo apropiada tal como, por ejemplo, durante la noche.

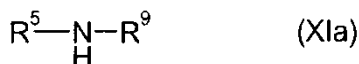
15 Los compuestos de fórmula (Va) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 7 y 8 anteriores en los que R⁸ es R⁸.

20 Los compuestos de fórmula (IX) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich e incluyen isocianato de etilo, isocianato de isopropilo, isocianato de propilo, isocianato de butilo, isocianato de *sec*-butilo, isocianato de *terc*-butilo, isocianato de pentilo, isocianato de hexilo, isocianato de ciclopentilo, isocianato de ciclohexilo, isocianato de cicloheptilo, isocianato de ciclohexanometilo, isocianato de (*R*)-(-)-1-ciclohexiletilo, isocianato de fenilo, isocianato de 3-clorofenilo, isocianato de 2-fluoro-fenilo, isocianato de 2-bromofenilo, isocianato de 4-yodofenilo, isocianato de 4-metilfenilo, isocianato de 2-etilfenilo, isocianato de 2-*isopropil*fenilo, isocianato de 2-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 3-cianofenilo, isocianato de 2,3-dimetilfenilo, isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo, isocianato de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2-*isopropil*-6-metilfenilo, isocianato de fenencilo, isocianato de fenetilo, isocianato de 3-fenilpropilo, isocianato de (*S*)-(-)-1-fenilpropilo, isocianato de 3-metilbencilo, isocianato de 4-fluorobencilo, isocianato de 2,4-diclorobencilo e isocianato de 4-etilfenetilo.

Según un séptimo procedimiento, G, un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ representa -N(R⁸)C(O)N(R⁹)- puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X)



con un compuesto de fórmula (Xla)



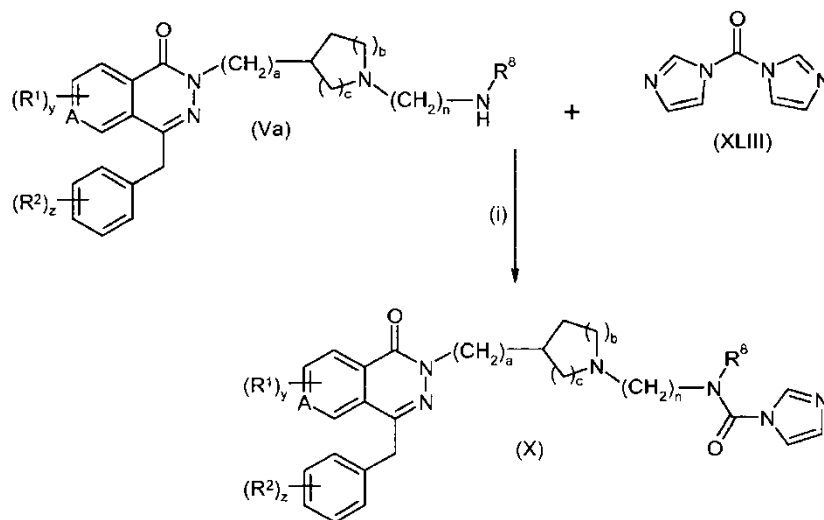
30 en las que A, R¹, R², a, b, c, y, z, R⁵, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6 y (CH₂)_n puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃.

La reacción puede llevarse a cabo normalmente en un disolvente adecuado tal como THF o DCM, normalmente a una temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 11.

5 Los compuestos de fórmula (XIa) están comercialmente disponibles, para lo cual véanse los compuestos de fórmula (XI) en la que R^7 es R^9 (véase después del Esquema 10, anteriormente).

Esquema 11: Síntesis de compuestos de fórmula (X)



en las que A, R^1 , R^2 , a, b, c, y, z y R^8 son como se definen anteriormente en el presente documento para la fórmula (I), n representa 1 a 6 y $(CH_2)_n$ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} .

10 **Reactivos y condiciones:** i) 1 equivalente de 1,1'-carbonyldiimidazol en un disolvente apropiado tal como THF o DCM.

Los compuestos de fórmula (Va) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 7 y 8 anteriores en los que R^6 es R^8 .

El compuesto de fórmula (XLIII), 1,1'-carbonyldiimidazol, está comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich.

15 Según un octavo procedimiento, H, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por interconversión a partir de otros compuestos de fórmula (I).

Las interconversiones incluyen, pero no se limitan a, alquilación y desprotección bajo condiciones estándar muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

20 Por tanto, normalmente, una reacción de alquilación puede llevarse a cabo entre un compuesto de fórmula (I) y un alquilo C_{1-6} , activado para la sustitución por medio de un grupo saliente tal como halógeno o un grupo hidroxilo activado tal como mesilato o tosilato. La reacción tiene lugar normalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como 2-butanona o DMF, opcionalmente a una temperatura elevada apropiada tal como a aproximadamente 80°C.

Según un noveno procedimiento, I, una sal de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por intercambio de contraiones o precipitación de dicha sal en la base libre.

25 Ejemplos de grupos protectores que pueden emplearse en las rutas de síntesis descritas y los medios para su eliminación pueden encontrarse en T. W. Greene y col., 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª edición, J. Wiley and Sons, 1999). Grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo) que pueden eliminarse mediante hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o reductivamente (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético), según convenga.

30 Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo ($-COCF_3$), que puede eliminarse por hidrólisis catalizada por base, o un grupo bencilo unido a una resina de fase sólida tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a una resina de Merrifield (ligador de Ellman) que puede eliminarse por escisión con ácido, por ejemplo, con

ácido trifluoroacético.

Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéutica aceptable de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

5 Ejemplos de estados de enfermedad en los que un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden tener efectos antiinflamatorios y/o antialérgicos potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades inflamatorias y/o alérgicas del tracto respiratorio tales como rinitis alérgica (estacional y perenne) u otras enfermedades tales como bronquitis (incluyendo crónica bronquitis), asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sinusitis.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden servir para el tratamiento de nefritis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema, dermatitis alérgica y reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de mordeduras y picaduras de insectos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden servir para el tratamiento de poliposis nasal, conjuntivitis (por ejemplo, conjuntivitis alérgica) o pruritis.

Una enfermedad de particular interés es la rinitis alérgica.

15 Otras enfermedades en las que la histamina puede tener una función patofisiológica incluyen rinitis no alérgica y también enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias intestinales que incluyen enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedades inflamatorias intestinales secundarias a exposición a radiación o exposición a alérgenos.

20 Se apreciará por aquellos expertos en la materia que las referencias en el presente documento a tratamiento o terapia pueden extenderse a la profilaxis, además de al tratamiento de afecciones establecidas.

Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como agentes terapéuticos. Por tanto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

25 En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas (tales como cualquiera de las enfermedades anteriores, en particular rinitis alérgica).

En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas (tales como cualquiera de las enfermedades anteriores, en particular rinitis alérgica).

30 En otra realización se proporciona un compuesto para el tratamiento (o la profilaxis) de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas (tales como cualquiera de las enfermedades anteriores, en particular rinitis alérgica) en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Si se usan en terapia, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden normalmente formularse en una composición farmacéutica adecuada. Tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando procedimientos convencionales.

Por tanto, se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más (por ejemplo, 10 o menos) vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que puede prepararse por mezcla adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica puede ser adecuada para administración tópica (que incluye administración epicutánea, inhalada, intranasal o ocular), administración enteral (que incluye administración oral o rectal) o administración parenteral (tal como mediante inyección o infusión). Son de interés composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo adecuado para administración tópica, particularmente adecuado para
45 administración intranasal.

Generalmente, las composiciones pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones (acuosas o no acuosas), comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, lociones, cremas, pomadas, geles, espumas, polvos reconstituibles o supositorios según se requiera por la vía de administración.

50 Generalmente, las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden contener de aproximadamente el 0,1% al 99% (peso/peso), tal como de aproximadamente el 10 al 60% (peso/peso) (basado en el peso total de la composición), del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo de la vía de administración. La dosis del

compuesto usado en el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas variará en la forma usual con la gravedad de las enfermedades, el peso del enfermo y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, dosis unitarias adecuadas pueden ser de aproximadamente 0,05 a 1000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a 200 mg, y tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día o según se desee. Tal terapia puede prolongarse durante varias semanas o meses.

La proporción del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una composición tópica dependerá del tipo preciso de composición que va a prepararse y de la vía de administración particular, pero generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente el 0,001 al 10% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Generalmente, sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparaciones la proporción usada estará dentro del intervalo de aproximadamente el 0,005 al 1% (peso/peso), tal como de aproximadamente el 0,01 al 1% (peso/peso), por ejemplo, de aproximadamente el 0,01 al 0,5% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Sin embargo, en polvos para inhalación la proporción usada estará generalmente dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1 al 5% (peso/peso), basado en el peso total de la composición.

Generalmente, composiciones adecuadas para administración intranasal o inhalada pueden formularse convenientemente como aerosoles, disoluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos, opcionalmente con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como vehículos acuosos o no acuosos, espesantes, agentes de ajuste de la isotonicidad, antioxidantes, conservantes y/o codisolventes.

Para composiciones adecuadas para administración intranasal o inhalada, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar normalmente en una forma reducida de tamaño de partícula que puede prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo, micronización, molienda y/o microfluidización. Generalmente, el compuesto reducido de tamaño (por ejemplo, micronizado) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede definirse por un valor D_{50} de aproximadamente 0,5 a 10 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 10 micrómetros, tal como de aproximadamente 2 a 4 micrómetros (por ejemplo, como se mide usando difracción láser).

En una realización, las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son adecuadas para administración intranasal. Las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden permitir que el (los) compuesto(s) se administre(n) a todas las áreas de las fosas nasales (el tejido diana) y además pueden permitir que el (los) compuesto(s) permanezca(n) en contacto con el tejido diana durante periodos de tiempo prolongados. Una pauta de dosificación adecuada para composiciones intranasales sería que el paciente inhalara lentamente por la nariz después de haberse limpiado la fosa nasal. Durante la inhalación, la composición se administraría a un orificio nasal, mientras que el otro se comprime manualmente. Entonces, este procedimiento se repetiría para el otro orificio nasal. Normalmente se administrarían una o dos administraciones por orificio nasal mediante el procedimiento anterior hasta dos o tres veces cada día, idealmente una vez al día. Son de particular interés composiciones intranasales adecuadas para administración una vez al día.

Las composiciones intranasales que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en forma de una suspensión acuosa y/o una disolución acuosa. Las suspensiones parciales y/o disoluciones parciales están englobadas dentro del alcance de la presente invención. Las composiciones que comprenden un compuesto que está en disolución y otro compuesto que está en suspensión también están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones intranasales pueden contener opcionalmente uno o más agentes de suspensión/espesantes, uno o más conservantes, uno o más agentes humectantes y/o uno o más agentes de ajuste de la isotonicidad según se desee. Las composiciones adecuadas para administración intranasal pueden contener opcionalmente adicionalmente otros excipientes tales como antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito de sodio), agentes enmascaradores del sabor (tales como mentol) y edulcorantes (por ejemplo, dextrosa, glicerol, sacarina y/o sorbitol).

El experto apreciaría fácilmente que algunos excipientes pueden realizar más de una función, dependiendo de la naturaleza y el número de excipientes usados en la composición y las propiedades particulares del (de los) compuesto(s) terapéutico(s) y otros vehículos y/o excipientes contenidos en ellos.

El agente de suspensión/espesante, si está incluido, estará normalmente presente en la composición intranasal en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y el 5% (peso/peso), tal como entre aproximadamente el 1,5% y el 2,4% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Ejemplos de agentes de suspensión/espesantes incluyen Avicel[®] (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sodio), carboximetilcelulosa sódica, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantana, carbopol y polietilenglicoles. Los agentes de suspensión/espesantes también pueden estar incluidos en composiciones adecuadas para administración inhalada, ocular y por vía oral, según corresponda.

Para fines de estabilidad, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden protegerse de la contaminación y el crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de un conservante. Ejemplos de agentes o conservantes antimicrobianos

farmacéuticamente aceptables pueden incluir compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de miristilpicolinio, cloruro de lauralconio y cloruro de cetilpiridinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencilico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres del ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como etilendiaminotetraacetato de disodio (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tales como sorbato de potasio) y polimixina. Ejemplos de agentes o conservantes antifúngicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El conservante, si está incluido, puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 y el 1% (peso/peso), tal como aproximadamente el 0,015% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Los conservantes pueden incluirse en composiciones adecuadas para otras vías de administración, según corresponda.

Las composiciones que contienen un medicamento en suspensión pueden incluir un agente humectante farmacéuticamente aceptable que funcione para humedecer las partículas del medicamento para facilitar la dispersión del mismo en la fase acuosa de la composición. Normalmente, la cantidad de agente humectante usada no producirá espumación de la dispersión durante el mezclado. Ejemplos de agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, ésteres y éteres grasos tales como monooleato de sorbitano polioxietileno (20) (polisorbato 80), éteres de macrogol y poloxámeros. El agente humectante puede estar presente en composiciones intranasales en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 y el 0,05% (peso/peso), por ejemplo de aproximadamente el 0,025% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Los agentes humectantes pueden incluirse en composiciones adecuadas para otras vías de administración, por ejemplo, para administración inhalada y/u ocular, según corresponda.

Puede incluirse un agente de ajuste de la isotonicidad para conseguir la isotonicidad con fluidos corporales, por ejemplo, fluidos de la fosa nasal, dando como resultado niveles reducidos del efecto irritante. Ejemplos de agentes de ajuste de la isotonicidad incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, dextrosa, xilitol y cloruro de calcio. Un agente de ajuste de la isotonicidad puede incluirse en composiciones intranasales en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y el 10% (peso/peso), por ejemplo, entre aproximadamente el 4,5 y el 5,5% (peso/peso), tal como aproximadamente el 5,0% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Los agentes de ajuste de la isotonicidad también pueden incluirse en composiciones adecuadas para otras vías de administración, por ejemplo, en composiciones adecuadas para administración inhalada, ocular, líquida oral y parenteral, según corresponda.

Pueden incluirse uno o más co-disolventes para ayudar en la solubilidad del (de los) compuesto(s) activo(s) y/u otros excipientes. Ejemplos de co-disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG300 o PEG400) y metanol. El (Los) co-disolvente(s), si está(n) presente(s), puede(n) incluirse en una cantidad de aproximadamente el 0,05 al 20% (peso/peso), tal como de aproximadamente el 1,5 al 17,5% (peso/peso), o de aproximadamente el 1,5 al 7,5% (peso/peso), o de aproximadamente el 0,05% al 0,5% (peso/peso), basado en el peso total de la composición. Los co-disolventes también pueden incluirse en composiciones adecuadas para otras vías de administración, según convenga.

Además, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden tamponarse mediante la adición de agentes de tamponamiento adecuados tales como citrato de sodio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato de disodio (por ejemplo, las formas dodecahidratadas, heptahidratadas, dihidratadas y anhidras) o fosfato de sodio y mezclas de los mismos. Los agentes de tamponamiento también pueden incluirse en composiciones adecuadas para otras vías de administración, según corresponda.

Las composiciones para administración tópica a la nariz (por ejemplo, para el tratamiento de rinitis) o al pulmón incluyen composiciones de aerosol presurizadas y composiciones acuosas administradas a las fosas nasales mediante bomba presurizada. Son de particular interés las composiciones que no están presurizadas y están adaptadas para ser administradas tópicamente a la fosa nasal. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones acuosas para administración al pulmón o a la nariz pueden proveerse de excipientes convencionales tales como agentes de tamponamiento, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse a la nariz mediante nebulización.

Normalmente puede usarse un dispensador de fluido para administrar una composición fluida a las fosas nasales. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero normalmente acuosa. Un dispensador de fluido tal puede tener una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida con la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido están generalmente provistos un depósito de múltiples dosis medidas de la composición fluida, pudiendo dispensarse las dosis con accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para insertarse en los orificios nasales del usuario para dispensar el spray de la composición fluida en la fosa nasal. Un dispensador de fluido del tipo anteriormente mencionado se describe y se ilustra en el documento WO05/044354, incorporándose el contenido total en el presente documento como referencia. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una

bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una composición fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo que puede moverse por dentro con respecto a la carcasa para elevar el recipiente hacia arriba en la carcasa para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la composición fuera de un vástago de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.

Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden administrarse por una bomba como se desvela en el documento WO2007/138084, por ejemplo, como se desvela con referencia a las Figuras 22-46 del mismo, o como se desvela en el documento GB0723418.0, por ejemplo, como se desvela con referencia a las Figuras 7-32 del mismo, estando ambas solicitudes de patente anteriores incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad. La bomba puede accionarse por un accionador como se desvela en las Figuras 1-6 de dicho documento GB0723418.0.

En una realización se proporciona una composición intranasal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, una composición intranasal tal está libre de cloruro de benzalconio.

La administración inhalada implica la administración tópica al pulmón, tal como mediante aerosol o composición de polvo seco.

Las composiciones de aerosol adecuadas para administración inhalada pueden comprender una disolución o suspensión fina del compuesto en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser o una suspensión o una disolución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, tales como hidrofluoroalcanos, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes adicionales muy conocidos en la técnica tales como tensioactivos o codisolventes. Ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, ácido oleico, lecitina, un ácido oligoláctico o derivado, por ejemplo, como se describe en los documentos WO94/21229 y WO98/34596. Un ejemplo de un codisolvente incluye, pero no se limita a, etanol. Las composiciones de aerosol pueden presentarse en cantidades de dosis única o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede tomar la forma de un cartucho o rellenarse para uso con un dispositivo de atomización o inhalador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida) que está prevista para desecharse una vez que se ha agotado el contenido del recipiente.

Las composiciones inhalables de polvo seco pueden tomar la forma de cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, lámina de aluminio laminado, para uso en un inhalador o insuflador. Tales composiciones pueden formularse comprendiendo una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Opcionalmente, para composiciones inhalables de polvo seco, una composición adecuada para administración inhalada puede incorporarse en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que comprenden la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente puede romperse o abrirse mediante rasgado, según se desee, y la dosis de, por ejemplo, la composición de polvo seco puede administrarse por inhalación mediante el dispositivo tal como el dispositivo DISKUS[®], comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS[®] se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A, y en un dispositivo tal, al menos un recipiente para la composición en forma de polvo (el recipiente o recipientes pueden ser, por ejemplo, una pluralidad de recipientes de dosis sellados montados longitudinalmente en una tira o cinta) está definido entre dos elementos asegurados el uno al otro de manera rasgable; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de abertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para rasgar los elementos separándolos de la estación de abertura para abrir el recipiente; y una salida que comunica con el recipiente abierto, a través de la que un usuario puede inhalar la composición en forma de polvo desde el recipiente abierto.

Las composiciones de aerosol están normalmente dispuestas de manera que cada dosis medida o "bocanada" de aerosol contenga aproximadamente 20 µg - 2000 µg, particularmente aproximadamente 20 µg - 500 µg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 µg - 10 mg, tal como entre aproximadamente 200 µg - 2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida administrada por las cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador serán generalmente el doble de aquellas con composiciones de aerosol.

En otra realización se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es adecuada para administración epicutánea. Una composición epicutánea que va a aplicarse al área afectada, por ejemplo, la piel, mediante una o más aplicaciones por día puede estar en forma de, por ejemplo, una pomada, una crema, una emulsión, una loción, una espuma, un espray, un gel

acuoso o una microemulsión. Tales composiciones pueden contener opcionalmente uno o más solubilizantes, agentes promotores de la penetración en la piel, tensioactivos, fragancias, conservantes o agentes emulsionantes.

5 Las pomadas, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de espesante y/o gelificante y/o disolventes adecuados. Por tanto, tales bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los espesantes y gelificantes que pueden usarse según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o espesantes.

10 En otra realización se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es adecuada para administración ocular. Tales composiciones pueden contener opcionalmente uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más agentes humectantes/lubricantes y/o uno o más agentes de ajuste de la isotonicidad. Ejemplos de agentes humectantes/lubricantes oftálmicos pueden incluir derivados de celulosa, dextrano 70, gelatina, polioles líquidos, poli(alcohol vinílico) y povidona tales como derivados de celulosa y polioles.

15 En otra realización se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es adecuada para administración por vía oral.

20 Los comprimidos y cápsulas para administración por vía oral pueden estar en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, lubricantes para la preparación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

25 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa o aceitosa, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales.

30 En otra realización se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es adecuada para administración parenteral. Las formas farmacéuticas unitarias fluidas adecuadas para administración parenteral pueden prepararse utilizando un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril que puede ser acuoso o basado en aceite. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede estar o bien suspendido o bien disuelto en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de envasarse en un vial o ampolla adecuada y sellarse. Opcionalmente, en el vehículo pueden estar disueltos adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse después de envasarse en el vial y eliminarse el agua a vacío. La composición parenteral liofilizada puede reconstituirse con un disolvente adecuado antes de la administración. Las suspensiones parenterales pueden prepararse sustancialmente del mismo modo, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede realizarse por filtración. El compuesto puede esterilizarse mediante exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Puede incluirse un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

35 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden usarse en combinación con o incluir uno o varios agentes terapéuticos distintos (por ejemplo, uno o dos), por ejemplo, otros agentes antihistamínicos, por ejemplo, antagonistas de los receptores H₄ o H₃, agentes anticolinérgicos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides (por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida y el esteroide descrito en el documento WO02/12265); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (por ejemplo, cromoglicato de sodio, nedocromil sódico), inhibidores de PDE-4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la lipoxigenasa, antagonistas de quimiocinas (por ejemplo, CCR3, CCR1, CCR2, CCR4, CCR8, CXCR1, CXCR2), antagonistas de IKK, inhibidores de la iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas de adenosina 2a; o agentes beta adrenérgicos (por ejemplo, salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol, terbutalina y los beta agonistas descritos en los documentos WO 02/66422, WO 02/270490, WO 02/076933, WO 03/024439 y WO 03/072539 y sales de los mismos); o agentes antiinfecciosos, por ejemplo, agentes antibióticos y agentes antivíricos.

55 Será evidente para un experto en la materia que, cuando corresponda, el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) usarse en forma de sales, (por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del agente terapéutico. También quedará claro que, cuando corresponda, los agentes terapéuticos pueden usarse en forma

ópticamente pura.

En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o varios agentes terapéuticamente activos distintos (tal como uno o dos, por ejemplo, uno), y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista de H3 y/o H4.

Otros antagonistas del receptor de la histamina que pueden usarse solos, o en combinación con un antagonista del receptor H1, incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos desvelados en Jablonowski y col., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003), y antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H3, por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO2004/035556, los compuestos descritos en el documento WO2006/125665 y los compuestos descritos en el documento WO2006/090142.

En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agonista de los β_2 -adrenorreceptores.

Ejemplos de agonistas de los β_2 -adrenorreceptores incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un único enantiómero, tal como el enantiómero *R*), salbutamol (que puede ser un racemato o un único enantiómero tal como el enantiómero *R*), formoterol (que puede ser un racemato o un único diastereómero tal como el diastereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo, la sal de xinafoato (1-hidroxi-2-naftalencarboxilato) de salmeterol, la sal de sulfato o la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol.

20 En una realización, las combinaciones que contienen un compuesto de fórmula (I) pueden incluir agonistas de los β_2 -adrenorreceptores de acción prolongada, por ejemplo, compuestos que proporcionan broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 h o más.

Otros agonistas de los β_2 -adrenorreceptores incluyen aquellos descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Ejemplos de agonistas de los β_2 -adrenorreceptores incluyen:

30 3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil}oxi)butil)bencenosulfonamida;
 3-(3-{[7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil}oxi)propil)bencenosulfonamida;
 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol;
 4-((1*R*)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol;
 N-[2-hidroxi-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;
 N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina; y
 35 5-[(*R*)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona.

El agonista de los β_2 -adrenorreceptores puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

- 40 En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antiinflamatorio.

Los agentes antiinflamatorios incluyen corticosteroides. Corticosteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster *S*-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster *S*-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona), éster *S*-(2-oxo-tetrahydro-furan-3*S*-ílico) del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster *S*-cianometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y éster *S*-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), acetónido de triamcinolona, rfeponida, ciclesonida (16 $\alpha,17$ -[[(*R*)-ciclohexilmetil]bis(oxi)]-11 $\beta,21$ -dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides de particular interés pueden incluir propionato de fluticasona, éster *S*-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-

1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y furoato de mometasona. En una realización, el corticosteroide es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona) o furoato de mometasona.

En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide tal como propionato de fluticasona o éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona) o furoato de mometasona. En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona). Tales combinaciones pueden ser de particular interés para administración intranasal.

En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agonista glucocorticoide.

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo glucocorticoide que pueden poseer selectividad para la transrepresión con respecto a la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen aquellos contemplados en la siguiente solicitud de patente y patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277, WO06/000401, WO06/000398 y WO06/015870.

Los agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los AINE incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), inhibidores de la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) (por ejemplo, inhibidores de la iNOS oral), antagonistas de IKK, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 o CCR8) o inhibidores de la síntesis de citocinas, o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Los inhibidores de la iNOS incluyen aquellos descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875.

En otra realización se proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). El inhibidor específico de PDE4 útil en esta realización puede ser cualquier compuesto que sea conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que sólo son inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de las PDE, tales como PDE3 y PDE5, además de PDE4.

Compuestos que pueden ser de interés incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. Por tanto, el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas, que se describe en la patente de los EE.UU. 5.552.438 concedida el 3 de septiembre de 1996.

Otros inhibidores de la PDE4 incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col., 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem., (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Abst. P. 98; n° de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina designado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de la PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col., Eur. Resp. J. [Ann. Cong. Eur. Resp. Soc. (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (n° de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505) de Byk-Gulden; pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 284(1):162, (1998)) y T2585.

Otros inhibidores de la PDE4 que pueden ser de interés se desvelan en las solicitudes de patente internacional publicadas WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd). Un compuesto particular de interés es 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe en la solicitud de

patente internacional WO04/103998.

En otra realización se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente anticolinérgico.

Los agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Compuestos a modo de ejemplo para administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado bajo el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado bajo el nombre Spiriva). También son de interés revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Compuestos a modo de ejemplo para administración por vía oral incluyen pirenzepina (por ejemplo, CAS 28797-61-7), darifenacina (por ejemplo, CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado bajo el nombre Enablex), oxibutinina (por ejemplo, CAS 5633-20-5, comercializado bajo el nombre Ditropan), terodilina (por ejemplo, CAS 15793-40-5), tolterodina (por ejemplo, CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado bajo el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado bajo el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (por ejemplo, CAS 10405-02-4) y solifenacina (por ejemplo, CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2, o el succinato también conocido como YM-905 y comercializado bajo el nombre Vesicare).

Otros anticolinérgicos pueden encontrarse en los documentos WO 2004/012684; WO2004/091482; WO2005/009439; WO2005/009362; WO2005/009440; WO2005/037280; WO2005/037224; WO2005/046586; WO2005/055940; WO2005/05594; WO2005/067537; WO2005/087236; WO2005/086873; WO2005/094835; WO2005/094834; WO2005/094251; WO2005/095407; WO2005/099706; WO2005/104745; WO2005/112644; WO2005/118594; WO2006/005057; WO2006/017768; WO2006/017767; WO2006/050239; WO2006/055553; WO2006/055503; WO2006/065755; WO2006/065788; WO2007/018514; WO2007/018508; WO2007/016650; WO2007/016639; y WO2007/022351.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de EE.UU. 60/487981 publicada como el documento WO2005/009439 y aquellos compuestos desvelados en la solicitud de patente de EE.UU. 60/511009 publicada como el documento WO2005/037280.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse o bien secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas, además de simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas. Principios terapéuticamente activos adicionales pueden suspenderse en la composición junto con un compuesto de fórmula (I). Dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos a continuación o por procedimientos similares. Por tanto, los siguientes productos intermedios y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I), y no deben considerarse de ningún modo como limitantes del alcance de la divulgación.

EXPERIMENTACIÓN GENERAL

Abreviaturas

h: horas

40 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

EM-CL: espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida

MDAP: HPLC autopreparativa dirigida a la masa

min minutos

Procedimientos experimentales generales

45 Gel de sílice ultrarrápido se refiere al art. de Merck n° 9385; gel de sílice se refiere al art. de Merck n° 7734.

Los cartuchos SCX son columnas de EFS de intercambio iónico en las que la fase estacionaria es ácido bencenosulfónico polimérico. Éstas se usan para aislar aminas.

Los cartuchos SCX-2 son columnas de EFS de intercambio iónico en las que la fase estacionaria es ácido propilsulfónico polimérico. Éstas se usan para aislar aminas.

50 La EM-CL se realizó en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm × 4,6 mm de DI) eluyendo con 0,1% de ácido fórmico y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 0,05% de ácido fórmico y 5% de agua en MeCN

(disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0,0 - 7 min 0% de B, 0,7 - 4,2 min 100% de B, 4,2 - 5,3 min 0% de B, 5,3 - 5,5 min 0% de B a un caudal de 3 ml·min⁻¹. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando modo positivo y negativo de electropulverización (ES+vo y ES-vo).

5 El Flashmaster II es un sistema de cromatografía ultrarrápida automatizado para múltiples usuarios disponible de Argonaut Technologies Ltd. que utiliza cartuchos EFS de fase normal desechables (2 g a 100 g). Proporciona mezclado cuaternario de disolventes en línea para permitir que se ejecuten procedimientos en gradiente. Las muestras se ponen en cola usando el software de acceso abierto multifuncional que gestiona disolventes, caudales, perfil de gradientes y condiciones de recogida. El sistema está equipado con un detector de UV de longitud de onda variable Knauer y dos colectores de fracciones Gilson FC204 que permiten el corte, la recogida y el seguimiento automatizado de picos.

10 La HPLC autopreparativa dirigida a la masa (MDAP) se realizó en un sistema Waters FractionLynx que comprende una bomba Waters 600 con cabezales de bombeo alargados, inyector automático Waters 2700, matriz de diodos Waters 996 y colector de fracciones Gilson 202 en una columna ABZ+ de 10 cm × 2,54 cm de diámetro interno, eluyendo con 0,1% de ácido fórmico en agua (disolvente A) y 0,1% de ácido fórmico en MeCN (disolvente B), usando un gradiente de elución apropiado durante 15 min (o 25 min) a un caudal de 20 ml·min⁻¹ y detección a 200 - 320 nm a temperatura ambiente. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando barridos alternos en modo positivo y negativo de electropulverización. El software usado fue MassLynx 3.5 con opciones de OpenLynx y FractionLynx. El gradiente de elución usado fueron 15 min, a menos que se especifique de otro modo.

20 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker AV400 que funcionaba a 400 MHz. Se usaron disolventes deuterados habituales. Podría haberse usado tetrametilsilano como patrón interno. Las reacciones se controlan rutinariamente mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como CCF, EM-CL y/o HPLC. Tales procedimientos se usan para evaluar si una reacción se ha completado y, en consecuencia, pueden variarse los tiempos de reacción.

25 Los compuestos se llamaron usando el software de denominación química ACD/Name PRO 6.02 de Advanced Chemistry Developments Inc.; Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá.

Productos intermedios

Producto intermedio 1

(2R)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1H)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

30 A una disolución de trifetilfosfina (1,86 g, 7,09 mmoles) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,12 ml, 5,69 mmoles) a -15°C. La suspensión espesa de color amarillo pálido resultante se agitó a -15°C durante 2 min. Para ayudar en la agitación se añadió más tetrahidrofurano seco (2 ml). Entonces, la mezcla de reacción se trató con una suspensión de 4-[(4-clorofenil)metil]-1(2H)-ftalazinona (por ejemplo, como se desvela en la patente de EE.UU. 1.377.231, Ejemplo 10, Etapa 1) (0,571 g, 2,11 mmoles) y *N-terc*-butoxicarbonil-*D*-prolinol (comercialmente disponible, por ejemplo, de Fluka) (0,650 g, 3,23 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -15°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 20°C durante 23 h. Entonces se añadió metanol (20 ml) y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en Flashmaster II (cartucho de sílice de 70 g) eluido con gradiente del 0 - 50% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 min. Los disolventes se eliminaron a vacío dando el compuesto del título como un aceite marrón oscuro (1,05 g). RT de EM-CL = 3,71 min.

Producto intermedio 2

4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-1(2H)-ftalazinona

45 A una disolución de (2R)-2-[[4-[(4-clorofenil)metil]-1-oxo-2(1H)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 1) (1,05 g, 2,31 mmoles) en dioxano seco (12 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 6 ml). La disolución se agitó a 20°C durante 2 h. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla y se agitó durante 30 min, luego se añadió más ácido trifluoroacético (3 x aproximadamente 1 ml) a intervalos de 10 minutos hasta que se completó la desprotección. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se aplicó sobre un cartucho SCX (20 g), se lavó con metanol (x 2) y luego se eluyó con 10% de amoniaco acuoso en metanol (2 x 50 ml). Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo resultante purificado por cromatografía en Flashmaster II (cartucho de sílice de 50 g) se eluyó con gradiente del 0 - 30% de metanol + 1% de trietilamina - diclorometano durante 40 min dando el compuesto del título como una espuma marrón oscura (0,351 g). RT de EM-CL = 2,45 min.

Producto intermedio 3**(2S)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1H)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Una disolución de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,15 g, 5 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a una disolución con agitación de trifetilfosfina (1,8 g, 7 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), enfriada a -15°C. La suspensión densa resultante se trató con una suspensión de 4-[(4-clorofenil)metil]-1(2H)-ftalazinona (por ejemplo, como se desvela en la patente de EE.UU. 1.377.231, véase el Ejemplo 9, Etapa 1) (0,558 g, 2 mmoles) y *N-terc*-butoxicarbonil-*D*-prolinol (comercialmente disponible de, por ejemplo, Fluka) (0,64 g, 3,2 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml), y luego se añadió más tetrahidrofurano (15 ml) a la mezcla con agitación. La agitación continuó bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche, permitiendo que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (Flashmaster II, 100 g, gradiente del 0 - 50% de acetato de etilo-ciclohexano durante 60 min). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (0,738 g). RT de EM-CL = 3,71 min, ES+vo *m/z* 454/456 [M+H]⁺.

Producto intermedio 4**4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-1(2H)-ftalazinona**

Una disolución de (2S)-2-[[4-[(4-clorofenil)metil]-1-oxo-2(1H)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 3) (738 mg, 1,6 mmoles) en dioxano (5 ml) se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 5 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió más cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 2 ml) y la agitación continuó durante 40 min más. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se aplicó a un cartucho SCX (50 g), eluyendo con metanol, y luego una disolución de 10% de amoniaco acuoso en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (0,555 g). RT de EM-CL = 2,45 min, ES+vo *m/z* 354/356 [M+H]⁺.

Producto intermedio 5**Cloruro de 2-bromoetanosulfonilo**

Se añadió en porciones pentacloruro de fósforo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (11,8 g, 57 mmoles) a bromoetanosulfonato de sodio con agitación (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (4,0 g, 19 mmoles) durante cinco minutos. Cuando se completó la adición, la suspensión se calentó a 110°C durante 2 h antes de enfriarse a 21°C y luego se vertió sobre hielo. El producto se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato sódico y agua. La disolución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando el compuesto del título (3,24 g), RMN ¹H δ (CDCl₃) 4,12 (2H, t, J = 8 Hz), 3,79 (2H, t, J = 8 Hz).

Producto intermedio 6**1-(Etenilsulfonil)piperidina**

Se agitó cloruro de 2-bromoetanosulfonilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 5) (415 mg, 2 mmoles) en diclorometano (4 ml) con agua con hielo enfriando bajo nitrógeno y se añadió trietilamina (0,42 ml, 3 mmoles). Cuando la disolución se había enfriado hasta 5°C se añadió gota a gota piperidina (237 µl, 2,4 mmoles) en diclorometano (2 ml) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h y luego se agitó durante 3 h. La disolución se diluyó con más diclorometano y se lavó sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 2 N, luego agua (x 2), retro-extrayendo cada vez con diclorometano. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el compuesto del título (99 mg), RT de EM-CL = 0,89 min, ES+vo *m/z* 176 (M+H)⁺.

Producto intermedio 7**3-Cloropropiletilsulfona**

Se trató etanotiolato de sodio (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (2,0 g, 24 mmoles) en etanol (24 ml) con 1-bromo-3-cloropropano (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (2,35 ml, 24 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Entonces, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de papel de filtro ondulado para eliminar el precipitado blanco. Entonces, el filtrado se concentró mediante destilación de los disolventes a presión atmosférica. El residuo sólido de la filtración se combinó con el residuo sólido de la destilación, y se repartieron entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano y las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y el filtrado se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (1 g, 60% de pureza, 3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución de bicarbonato sódico. La disolución orgánica se lavó con disolución acuosa

de metabisulfito de sodio (x 2), disolución acuosa de bicarbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a presión reducida. El residuo (790 mg) se disolvió en diclorometano y se aplicó a un cartucho de sílice (20 g) eluyendo con un gradiente de éter dietílico-éter de petróleo (40-60°C) (20% al 60%) dando el compuesto del título (260 mg, 6%): RMN ¹H δ (CDCl₃) 3,71 (2H, t, J = 7 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz), 3,04 (2H, q, J = 7 Hz), 2,40-2,30 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7 Hz).

Producto intermedio 8

3-(Etiltio)butanoato de etilo

Se disolvió crotonato de etilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (2,37 g, 20,8 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones etanotiolato de sodio (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (1,66 g, 19,7 mmoles). Tras completarse la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a vacío durante un amplio periodo de tiempo para eliminar la *N,N'*-dimetilformamida en exceso. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice (50 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano (2% al 6%) dando el compuesto del título como un aceite incoloro (527 mg, 14%): RMN ¹H δ (CDCl₃) 4,16 (2H, q, J = 9 Hz), 3,28-3,18 (1H, m), 2,66-2,55 (3H, m), 2,44 (1H, dd, J = 15, 8 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,31-1,23 (6H, m).

Producto intermedio 9

3-(Etiltio)-1-butanol

Se disolvió 3-(etiltio)butanoato de etilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 8) (526 mg, 2,98 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) y se añadió gota a gota a una disolución con agitación de hidruro de litio y aluminio en éter (1,0 M, 6 ml), enfriada en un baño externo de agua con hielo, y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2,5 h y luego se extinguió mediante la adición de disolución acuosa saturada de sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un aceite incoloro (493 mg, aproximadamente 100%, contuvo algo de tetrahidrofurano residual): RMN ¹H δ (CDCl₃) 3,89-3,72 (2H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,93-1,77 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Producto intermedio 10

Metanosulfonato de 3-(etiltio)butilo

Se disolvió 3-(etiltio)-1-butanol (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 9) (247 mg, 1,84 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la disolución con agitación se enfrió en un baño externo de agua con hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (154 µl, 1,99 mmoles) y la agitación continuó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano (5 ml) y se extinguió con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2) (frita hidrófoba). Las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título como un aceite incoloro, que posteriormente solidificó parcialmente (360 mg, 92%): RMN ¹H δ (CDCl₃) 4,46-4,32 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,98-2,88 (1H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,03-1,87 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz).

Producto intermedio 11

Metanosulfonato de 3-(etilsulfonil)butilo

Se disolvió metanosulfonato de 3-(etiltio)butilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 10) (360 mg, 1,70 mmoles) en diclorometano (10 ml) con agitación. La disolución se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (57-86%, 0,90 g, al menos 3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El ácido *m*-cloroperbenzoico en exceso se inactivó mediante la adición de metabisulfito de sodio acuoso. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y más diclorometano. La mezcla se agitó, las fases se separaron y la disolución acuosa se extrajo con más diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con más hidrogenocarbonato de sodio acuoso (x 3), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título como una goma incolora (393 mg, 95%): RMN ¹H δ (CDCl₃) 4,54-4,47 (1H, m), 4,38 (1H, ddd, J = 10, 8, 5 Hz), 3,30-3,20 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,02 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,57-2,47 (1H, m), 2,03-1,92 (1H, m), 1,47-1,40 (6H, m); RT de EM-CL = 1,64 min, ES+vo *m/z* 262 (M+NH₄)⁺

Producto intermedio 12

2-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-2*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Se agitó 4-[[4-clorofenil)metil]-2-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 2) (3,05 g, 8,59 mmoles) con 2-(2-bromoetil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (4,82 g, 19 mmoles)

(comercialmente disponible, por ejemplo, de Acros) y carbonato de potasio (5,9 g, 43 mmoles) en 2-butanona (75 ml) bajo nitrógeno a 80°C durante 18 h. Se añadieron más 2-(2-bromoetil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (2,4 g, 9,4 mmoles) y carbonato de potasio (3,0 g, 22 mmoles) y el calentamiento y la agitación continuaron durante otro día. Después de tres días más a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El aceite residual se redisolvió en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice (250 g) que se había establecido en 40% de acetato de etilo en éter de petróleo a 40-60°C. La columna se eluyó con esta mezcla, luego 50%, 70%, 80% y acetato de etilo puro dando el compuesto del título (3,96 g, 87%): RT de EM-CL = 3,19 min, ES+vo *m/z* 527/529 [M+H]⁺.

10 Producto intermedio 13

2-[[2*R*]-1-(2-Aminoetil)-2-pirrolidinil]metil]-4-[[4-clorofenil]metil]-1(2*H*)-ftalazinona

Se disolvió 2-[2-((2*R*)-2-[[4-[[4-clorofenil]metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 12) (3,96 g, 7,51 mmoles) en etanol (50 ml) a 80°C con agitación y se añadió hidracina monohidratada (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (0,91 ml, 19 mmoles). La mezcla se calentó con agitación durante 1,25 h. La reacción se enfrió con agua con hielo y el sólido blanco se eliminó por filtración. La torta de filtración se lavó con etanol y los filtrados combinados se evaporaron dando un sólido blanco. Este sólido se mezcló con ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y agua (aproximadamente 100 ml). La disolución opaca se lavó sucesivamente con acetato de etilo y diclorometano. Entonces, la fase acuosa se alcalinizó con disolución de hidróxido sódico 2 M y el producto se extrajo con diclorometano (x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido blanco, (2,29 g): RT de EM-CL = 2,74 min, ES+vo *m/z* 397/399 [M+H]⁺.

20 Producto intermedio 14

[3-((2*R*)-2-[[4-[[4-Clorofenil]metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agitó 4-[[4-clorofenil]metil]-2-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 2) (495 mg, 1,40 mmoles) con (3-bromopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Fluka) (404 mg, 1,70 mmoles), carbonato de potasio (293 mg, 2,12 mmoles) y yoduro de sodio (41 mg, 0,27 mmoles) en 2-butanona (20 ml) bajo nitrógeno a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y agua. Las fases se separaron, y la disolución de diclorometano se pasó a través de una frita hidrófoba, y luego se concentró a vacío dando el compuesto del título (737 mg, 100%): RT de EM-CL = 2,74 min, ES+vo *m/z* 511/513 [M+H]⁺.

30 Producto intermedio 15

2-[[2*R*]-1-(3-Aminopropil)-2-pirrolidinil]metil]-4-[[4-clorofenil]metil]-1(2*H*)-ftalazinona

Se disolvió [3-((2*R*)-2-[[4-[[4-clorofenil]metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 14) (737 mg, 1,4 mmoles) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo y se aplicó a un cartucho SCX (20 g, preacondicionado con metanol y luego acetonitrilo). El cartucho se lavó con acetonitrilo y luego se eluyó con 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,880 en acetonitrilo. Las fracciones básicas apropiadas se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío dando el compuesto del título (508 mg, 88%): RT de EM-CL = 2,11 min, ES+vo *m/z* 411/413 [M+H]⁺.

40 Producto intermedio 16

Etanosulfonato de 4-[[etilsulfonil]amino]butilo

Se disolvió 4-amino-1-butanol (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (0,5 ml, 5,4 mmoles) en diclorometano (25 ml) junto con trietilamina (4,5 ml, 32 mmoles) y la disolución con agitación se enfrió en un baño externo de agua con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Fluka) (1,5 ml, 16 mmoles), disuelto en diclorometano (15 ml), usando más diclorometano (10 ml) para lavar. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se dejó que se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se diluyó con más diclorometano (50 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a vacío dando el producto bruto (1,70 g). Una parte del material bruto se purificó por cromatografía. El aceite marrón (792 mg) se aplicó a un cartucho de sílice (50 g, Flashmaster 2), eluyendo con 0-100% de acetato de etilo-diclorometano durante 40 min dando el compuesto del título puro como una goma incolora (621 mg, aprox. el 90%): RT de EM-CL = 2,15 min, ES+vo *m/z* 291 (M+NH₄)⁺.

Producto intermedio 17**N-[3-(Metiloxi)propil]etenosulfonamida**

Se agitó cloruro de 2-bromoetanosulfonilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 5) (415 mg, 2 mmoles) con 3-metoxipropilamina (0,245 ml, 2,4 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (0,42 ml, 3 mmoles). La disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó con más diclorometano y se lavó sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 2 N, luego agua, retro-extrayéndose cada vez con diclorometano. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el compuesto del título (225 mg), RT de EM-CL = 1,64 min, ES+vo m/z 180 (M+H)⁺.

Producto intermedio 18**Ácido 4-[(metiloxi)carbonil]-3-piridincarboxílico**

A una suspensión de anhídrido de ácido piridin-3,4-dicarboxílico (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (26,73 g, 180 mmoles) en tetrahidrofurano seco (250 ml) a -70°C bajo nitrógeno se añadió una suspensión de metóxido de sodio (11,2 g, 2,01 moles) en metanol seco (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en agua (350 ml). Éste se acidificó hasta aproximadamente pH 2 usando ácido clorhídrico concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío a 45°C dando el compuesto del título (14,6 g, 45%) como un sólido blanco. RT de EM-CL = 0,98 min, ES+vo m/z 182 (M+H)⁺.

Producto intermedio 19**3-{2-(4-Clorofenil)-3-[(1,1-dimetiletil)oxi]-3-oxopropanoil}-4-piridin-carboxilato de metilo**

A una disolución de ácido 4-[(metiloxi)carbonil]-3-piridin-carboxílico (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 18) (1,81 g, 10 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida seca (90 ml) bajo nitrógeno se añadió carbonildiimidazol (1,7 g, 10,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 90 min y luego se enfrió a -5°C en un baño de sal/hielo. A ésta se añadió 4-clorofenilacetato de 1,1-dimetiletilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 23) (2,38 g, 10,5 mmoles), seguido de la adición en porciones de hidruro de sodio (1,4 g de 60% de dispersión en aceite mineral, 35 mmoles) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 10 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Ésta se extrajo usando acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice (100 g). Éste se eluyó usando un gradiente del 0-50% de acetato de etilo en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones requeridas se evaporaron a vacío dando el compuesto del título (2,94 g, 75%, mezcla de cetona y enol, pureza del 99%) como un aceite marrón pálido. RT de EM-CL = 3,41 y 3,63 (pico con forma de U) min, ES+vo m/z 390/392 (M+H)⁺.

Producto intermedio 20**3-[(4-Clorofenil)acetil]-4-piridincarboxilato de metilo**

Se disolvió 3-{2-(4-clorofenil)-3-[(1,1-dimetiletil)oxi]-3-oxopropanoil}-4-piridincarboxilato de metilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 19) (2,94 g, 7,5 mmoles) en diclorometano seco (12 ml) y a ésta se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml). Éste se aplicó a un cartucho de sílice (100 g) y se eluyó con un gradiente del 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del título (1,59 g, 73%) como un aceite naranja pálido. RT de EM-CL = 3,02 min, ES+vo m/z 290/292 (M+H)⁺.

Producto intermedio 21**4-[(4-Clorofenil)metil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona**

Se disolvió 3-[(4-clorofenil)acetil]-4-piridincarboxilato de metilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 20) (1,59 g, 5,5 mmoles) en etanol (60 ml) y a ésta se añadió hidracina hidratada (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (0,3 ml, 6 mmoles) y unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el sólido se recogió por filtración y se lavó con etanol (10 ml). El sólido se secó a vacío dando el compuesto del título (1,17 g, 78%) como un sólido blanco. RT de EM-CL = 2,73 min, ES+vo m/z 272/274 (M+H)⁺.

Producto intermedio 22**4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona**

A una disolución de trifenilfosfina (10,42 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) a -10°C se añadió una disolución de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (8,38 g, 36 mmoles) (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml). La disolución se dejó calentar hasta 15°C y luego se enfrió a 0-5°C. A la ligera suspensión se añadió una suspensión de 4-[(4-clorofenil)metil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 21) y *N*-Boc-D-prolinol (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (5,14 g, 25,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). La suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 23 h. El disolvente se eliminó a vacío dejando un aceite (30 g). RT de EM-CL = 3,48 min, ES+vo *m/z* 455/457. A una disolución del producto bruto (30 g) en 1,4-dioxano (80 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (80 ml, 320 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 M (400 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (200 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron a pH 10 usando hidróxido sódico acuoso 2 M (300-350 ml) y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml, 1 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío dejando el compuesto del título (8,0 g). RT de EM-CL = 2,15 min, ES+vo *m/z* 355/357 (M+H)⁺.

Producto intermedio 23**(4-Clorofenil)acetato de 1,1-dimetiletilo**

Se suspendió ácido (4-clorofenil)acético (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (13,76 g, 81 mmoles) en tolueno (100 ml) bajo nitrógeno. A éste se añadió dimetilacetato de di-*terc*-butilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La disolución se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío dando el compuesto del título (6,68 g, 36%) como aceite marrón pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,28 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J 8,5 Hz), 3,48 (2H, s), 1,43 (9H, s).

Producto intermedio 24**3-Cloropropiletilsulfona**

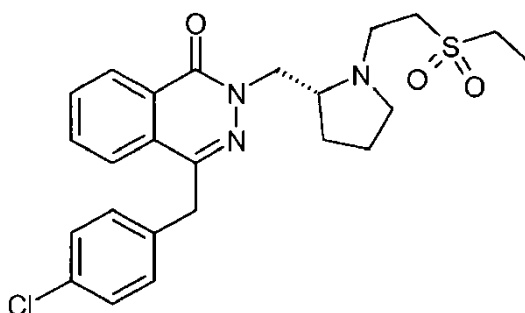
Se trató etanotiolato de sodio (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (2,0 g, 24 mmoles) en etanol (24 ml) con 1-bromo-3-cloropropano (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (2,35 ml, 24 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Entonces, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se filtró para eliminar el precipitado blanco. Entonces, el filtrado se concentró mediante destilación de los disolventes a presión atmosférica. El residuo sólido de la filtración se combinó con el residuo sólido de la destilación, y se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (1 g, pureza del 57-86%, al menos 3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución de bicarbonato sódico. La disolución orgánica se lavó con disolución acuosa de metabisulfito de sodio (x 2), disolución acuosa de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo (790 mg) se disolvió en diclorometano y se aplicó a un cartucho de sílice (20 g) eluyendo con un gradiente de éter dietílico-éter de petróleo (40 - 60°C) (20% - 60%) dando el compuesto del título (260 mg, 6%): RMN ¹H δ (CDCl₃) 3,71 (2H, t, J = 7 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz), 3,04 (2H, q, J = 7 Hz), 2,40-2,30 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7 Hz).

Producto intermedio 25**2-[2-((2R)-2-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxopirido[3,4-d]piridazin-2(1H)-il]metil]-1-pirrolidinil]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

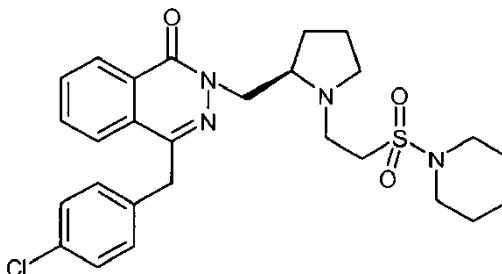
Se agitó 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 22) (840 mg, 2,37 mmoles) con 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (1,51 g, 5,93 mmoles) y carbonato de potasio (1,64 g, 11,9 mmoles) en 2-butanona (25 ml) bajo nitrógeno a 80°C durante la noche. Se añadió más carbonato de potasio (0,17 g, 1,2 mmoles) y el calentamiento y la agitación continuaron durante otras 4 h. La butanona se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con más diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación sobre sílice (100 g), eluyendo con 0-100% de acetato de etilo-ciclohexano durante 60 min, dio el compuesto del título como una espuma amarilla pálido (996 mg, 80%). RT de EM-CL = 2,57 min, ES+vo *m/z* 528/530 [M+H]⁺.

Producto intermedio 26**2-[[*(2R)*-1-(2-Aminoetil)-2-pirrolidinil]metil]-4-[(4-clorofenil)metil]pirido[3,4-*d*]piridazin-1(*2H*)-ona**

Se disolvió 2-[2-((*2R*)-2-[[4-(4-clorofenil)metil]-1-oxopirido[3,4-*d*]piridazin-2(*1H*)-il]metil)-1-pirrolidinil]etil-1-*H*-isindol-1,3(*2H*)-diona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 25) (996 mg, 1,89 mmoles) en etanol (20 ml) y se añadió hidracina monohidratada (0,23 ml, 4,73 mmoles) (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich). La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 4 h. La reacción se dejó enfriar y el sólido se eliminó por filtración, lavando con etanol en exceso. El filtrado combinado y los lavados se concentraron a vacío dando el compuesto del título como una goma amarilla (636 mg, 85%). RT de EM-CL = 2,44 min, ES+vo *m/z* 398/400 [M+H]⁺.

Ejemplos**Ejemplo 1****4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[[*(2R)*-1-[2-(etilsulfonil)etil]-2-pirrolidinil]metil]-1(*2H*)-ftalazinona, sal de formiato**

Se trató 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(*2R*)-2-pirrolidinilmetil]-1(*2H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 4) (38 mg, 0,10 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) con etilvinilsulfona (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (0,5 ml, 4,8 mmoles) y la mezcla se calentó en un horno microondas SmithCreator™ a 100°C durante 15 min. El progreso de la reacción fue seguido por EM-CL. Sólo se produjo la reacción parcial y la mezcla se calentó durante otros 10 min; sin embargo, la reacción no progresó más. Se añadió más etilvinilsulfona (0,4 ml, 3,8 mmoles) y la mezcla se calentó durante otros 10 min. La reacción no progresó más y la mezcla se vertió en un cartucho SCX-2 de 10 g que había sido precondicionado con metanol. El cartucho se lavó con metanol y luego el producto se eluyó con 10% de disolución acuosa de amoníaco de g.e. 0,880 en metanol dando el producto bruto (42 mg). Éste se disolvió en metanol-DMSO (3:1, 0,8 ml) y se purificó dos veces por HPLC MDAP. La evaporación de las fracciones combinadas apropiadas dio el compuesto del título (4,1 mg), RT de EM-CL = 2,67 min, ES+vo *m/z* 474/476 (M+H)⁺.

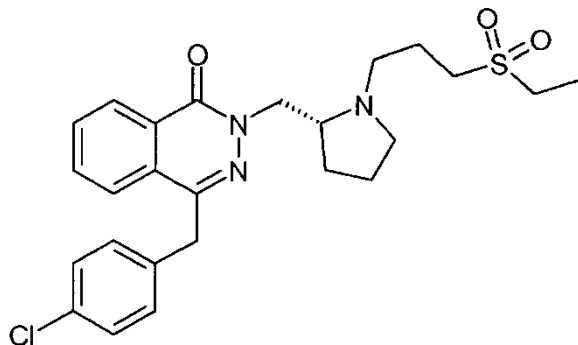
Ejemplo 2**4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[[*(2R)*-1-[2-(1-piperidinilsulfonil)etil]-2-pirrolidinil]metil]-1(*2H*)-ftalazinona, sal de formiato**

Se calentó 1-(etilsulfonil)piperidina (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 6) (45 mg, 0,26 mmoles) con 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(*2R*)-2-pirrolidinilmetil]-1(*2H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 2) (90 mg, 0,26 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a 90°C bajo nitrógeno durante 30 horas. Durante este tiempo, la reacción fue seguida por EM-CL. Sólo se produjo la reacción parcial, que no progresó más. Después de permanecer a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con metanol y se vertió sobre un cartucho SCX-2 que había sido precondicionado con metanol. El cartucho se lavó con metanol y luego el producto se eluyó con 10% de disolución acuosa de amoníaco de g.e. 0,880 en metanol dando el producto bruto (95 mg). Éste se disolvió en 1:1 de metanol-DMSO (2 ml) y cada porción de 1 ml se cargó en una HPLC MDAP (2 ejecuciones) usando un gradiente de 25 min. La evaporación de las fracciones combinadas apropiadas dio el

compuesto del título (26 mg), RT de EM-CL = 2,77 min, ES+vo m/z 529/531 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

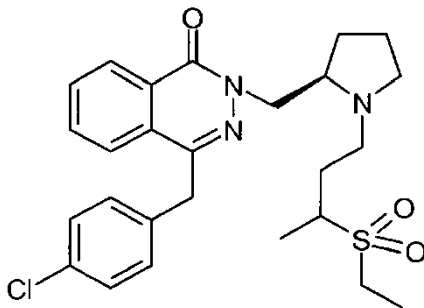
4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[(2R)-1-[3-(etilsulfonil)propil]-2-pirrolidinil]metil]-1(2H)-ftalazinona, sal de trifluoroacetato



- 5 Se calentaron 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-1(2H)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 4) (38 mg, 0,10 mmoles), 3-cloropropiletilsulfona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 7) (58 mg, 0,3 mmoles), bicarbonato sódico (64 mg, 0,76 mmoles) y yoduro de sodio (15 mg, 0,10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1,4 ml) en un horno microondas SmithCreator™ a 150°C durante 15 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La disolución se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo (41 mg)
- 10 se disolvió en metanol-DMSO (1:1, 0,8 ml) y se purificó por HPLC MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron, se acidificaron con ácido trifluoroacético en exceso y se evaporaron a presión reducida dando el compuesto del título (31 mg), RT de EM-CL = 2,52 min, ES+vo m/z 488/490 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

- 15 **4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[(2R)-1-[3-(etilsulfonil)butil]-2-pirrolidinil]metil]-1(2H)-ftalazinona, sal de clorhidrato**



- 20 Se mezcló 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-1(2H)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 2) (118 mg, 0,33 mmoles) con metanosulfonato de 3-(etilsulfonil)butilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 11) (156 mg, 0,64 mmoles), hidrogenocarbonato de sodio (177 mg, 2,1 mmoles) y yoduro de sodio (94 mg, 0,63 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La suspensión resultante se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas Smith Creator™. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a un cartucho SCX-2 (50 g) (preacondicionado con metanol), eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. Las fracciones básicas relevantes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC
- 25 MDAP. Las fracciones puras apropiadas se combinaron y se concentraron dando la base libre del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (60 mg); RT de EM-CL = 2,82 min, ES+vo m/z 502/504 [M+H]⁺. Esta muestra se dividió, y aproximadamente un tercio del material, disuelto en metanol, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 M, 0,5 ml, exceso). Esta mezcla se concentró bajo un flujo de nitrógeno dando el compuesto del título como la sal de clorhidrato y como una mezcla de diaestereómeros (21 mg, 12%); RT de EM-CL = 2,88 min, ES+vo m/z 502/504 [M+H]⁺.
- 30 Se concentraron las fracciones algo menos puras resultantes de la purificación por HPLC MDAP y el residuo se volvió a purificar por más HPLC MDAP. Así se obtuvo más material como la sal de formiato del compuesto del título, como una mezcla de diaestereómeros. Ésta se combinó con el material de base libre residual, y el total se aplicó a un cartucho SCX-2 (2 g) (preacondicionado con metanol), eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. Las fracciones básicas relevantes se concentraron dando la base libre del

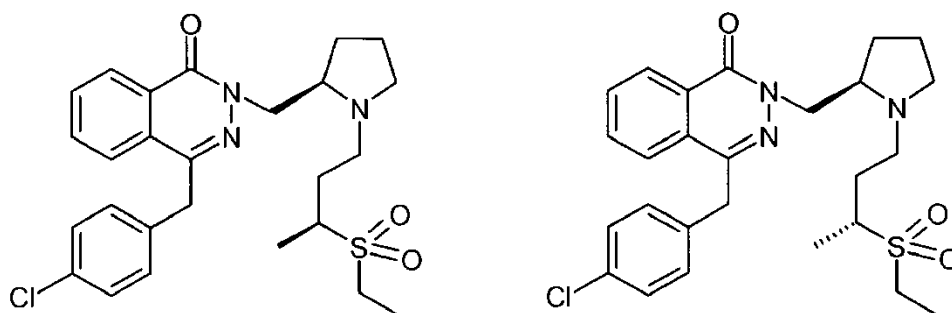
compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros (50 mg, 30%); RT de EM-CL = 2,92 min, ES+vo m/z 502/504 $[M+H]^+$.

Ejemplos 5A y 5B

5 **4-[(4-Clorofenil)metil]-2-((2R)-1-[(3S)-3-(etilsulfonil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-(2H)-ftalazinona, clorhidrato** sal de

y

4-[(4-clorofenil)metil]-2-((2R)-1-[(3R)-3-(etilsulfonil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-(2H)-ftalazinona, clorhidrato sal de



10 La 4-[(4-clorofenil)metil]-2-((2R)-1-[3-(etilsulfonil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-1(2H)-ftalazinona como base libre y una mezcla de diaestereómeros (por ejemplo, como se prepara por el Ejemplo, 4) se purificó adicionalmente usando una columna Chiralcel OJ de 25 cm x 2 cm usando 50% de etanol/heptano a 15 ml/min detectando a 215 nm. Los dos diaestereómeros se obtuvieron como compuestos puros separados.

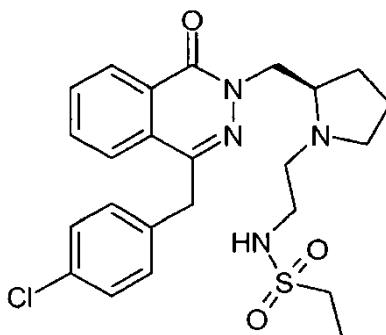
15 La HPLC quiral analítica se realizó en una columna Chiralcel OJ de 25 cm x 0,46 cm usando 50% de etanol/heptano a 1 ml/min, detectando a 215 nm.

Isómero 1: RT de HPLC quiral 9,17 min; RT de EM-CL = 2,56 min, ES+vo m/z 502/504 $[M+H]^+$.

Isómero 2: RT de HPLC quiral 14,73 min; RT de EM-CL = 2,58 min, ES+vo m/z 502/504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

20 **N-[2-((2R)-2-[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1H)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]etanosulfonamida, sal de trifluoroacetato** sal de

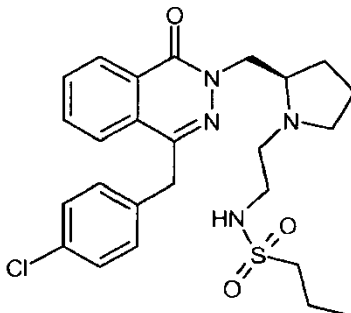


25 Se agitó 2-((2R)-1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinil)metil)-4-[(4-clorofenil)metil]-1(2H)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 13) (40 mg, 0,10 mmoles) con cloruro de etanosulfonilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (11,5 μ l, 0,12 mmoles) y trietilamina (21 μ l, 0,16 mmoles) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se dejó reposar durante la noche. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por HPLC MDAP y las fracciones apropiadas se combinaron. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en metanol y se trató con ácido trifluoroacético en exceso para convertir el producto en la sal de trifluoroacetato. El disolvente y el ácido en exceso se eliminaron usando una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título (50 mg, 83%). RT de EM-CL = 2,49 min, ES+vo m/z 489/491 $(M+H)^+$.

30

Ejemplo 7

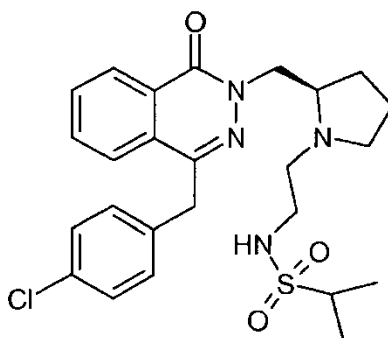
***N*-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-1-propanosulfonamida, sal de clorhidrato**



5 Se agitó 2-[[2*R*]-1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinil]metil]-4-[(4-clorofenil)metil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 13) (30 mg, 0,076 mmoles) con cloruro de 1-propanosulfonilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (11 μ l, 0,091 mmoles) en diclorometano (3 ml) que contenía trietilamina (20 μ l, 0,15 mmoles) a temperatura ambiente durante 30 min, cuando la EM-CL mostró que la reacción se había completado. La disolución se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico. Las fases se separaron en un cartucho y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad dando el producto bruto (52 mg). Éste se purificó por HPLC MDAP dando la sal de formiato del compuesto del título (34 mg). Éste se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en metanol. La mezcla se evaporó a sequedad dando el compuesto del título (37,8 mg), RT de EM-CL = 2,62 min, ES+vo *m/z* 503/505 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

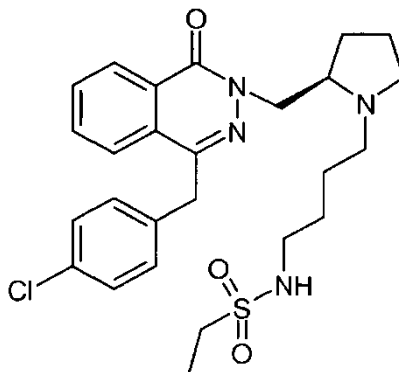
15 ***N*-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-2-propanosulfonamida, sal de trifluoroacetato**



20 Se agitó 2-[[2*R*]-1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinil]metil]-4-[(4-clorofenil)metil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 13) (40 mg, 0,10 mmoles) con cloruro de 2-propanosulfonilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (13,5 μ l, 0,12 mmoles) y trietilamina (21 μ l, 0,16 mmoles) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por EM-CL indicó reacción incompleta. Se añadieron más cloruro de 2-propanosulfonilo (13,5 μ l, 0,12 mmoles) y trietilamina (21 μ l, 0,16 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por EM-CL todavía indicó reacción incompleta. Se añadieron más cloruro de 2-propanosulfonilo (68 μ l, 0,6 mmoles) y trietilamina (105 μ l, 0,8 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por HPLC MDAP y las fracciones apropiadas se combinaron. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en metanol y se trató con ácido trifluoroacético en exceso para convertir el producto en la sal de trifluoroacetato. El disolvente y el ácido en exceso se eliminaron usando una corriente de nitrógeno dando el compuesto del título (5 mg, 8%). RT de EM-CL = 2,58 min, ES+vo *m/z* 503/505 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

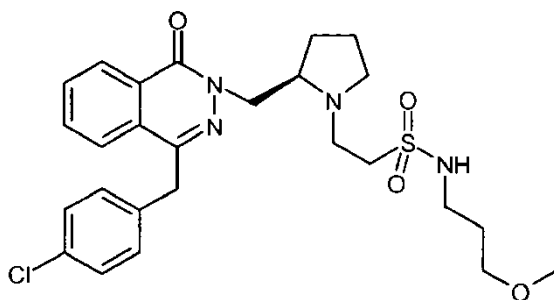
***N*-[4-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)butil]etanosulfonamida, sal de clorhidrato**



5 Se agitó 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 2) (56 mg, 0,16 mmoles) con etanosulfonato de 4-[(etilsulfonil)amino]butilo (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 16) (65 mg, 0,24 mmoles), hidrogenocarbonato de sodio (96 mg, 1,1 mmoles) y yoduro de sodio (24 mg, 0,16 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (6 ml) bajo nitrógeno a 60°C durante 6 h. Se añadió más etanosulfonato de 4-[(etilsulfonil)amino]butilo (68 mg, 0,25 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (1 ml), y la agitación a 60°C continuó durante la noche. El análisis por EM-CL indicó que la reacción todavía estaba incompleta, así que se añadió más etanosulfonato de 4-[(etilsulfonil)amino]butilo (63 mg, 0,23 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (1 ml), y la agitación a 60°C continuó durante una segunda noche. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX-2 (20 g, precondicionado con metanol). El cartucho se lavó con metanol y luego se eluyó con 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,880 en metanol. Las fracciones básicas apropiadas se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de sílice (5 g), eluyendo con diclorometano-etanol-trietilamina acuosa (200:8:1). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a vacío dando la base libre del compuesto del título. Este material se disolvió en metanol y se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 M, 0,5 ml). La mezcla se concentró bajo un flujo de nitrógeno dando el compuesto del título como una goma incolora (6 mg, 7%); RT de EM-CL = 2,90 min, ES+vo *m/z* 517/519 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)-*N*-[3-(metiloxi)propil]etanosulfonamida

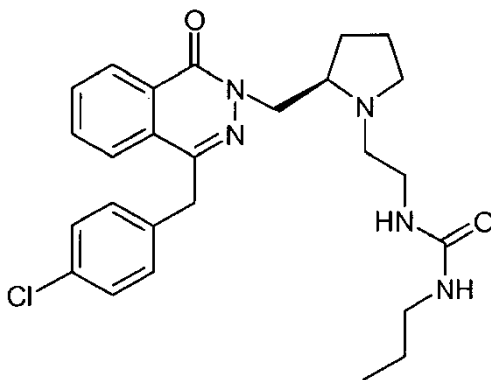


25 Se calentó 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 2) (50 mg, 0,14 mmoles) a 80°C a 90°C bajo nitrógeno con *N*-[3-(metiloxi)propil]etanosulfonamida (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 17) (38 mg, 0,21 mmoles) en isopropanol (2 ml) durante cuatro días. La EM-CL indicó que la reacción solo había llegado a un grado pequeño. El isopropanol se evaporó y el residuo se disolvió en *N,N'*-dimetilformamida y el calentamiento continuó a 100°C durante dos días más. La reacción estaba incompleta, por lo que se añadió ácido acético (8,6 µl, 0,15 mmoles) para intentar suprimir la desprotonación de la sulfonamida. Sin embargo, después de dos días más a 100°C, poca reacción más se había producido, por lo que la disolución se mezcló con un poco de metanol y se vertió sobre un cartucho SCX-2 de 10 g que había sido precondicionado con metanol. El cartucho se lavó con metanol y luego el producto se eluyó con 10% de disolución acuosa de amoniaco de g.e. 0,880 en metanol dando la mezcla de productos brutos (46 mg). Ésta se disolvió en metanol y se cargó sobre una placa preparativa de 1 mm de Whatman de 20 x 20 cm que se ejecutó en 100:8:1 de diclorometano-etanol-disolución acuosa de amoniaco de g.e. 0,880. La

elución de la fuerte banda de UV superior con 1:1 de metanol-diclorometano y la evaporación dio una mezcla que contenía el compuesto del título (15 mg). Éste se purificó adicionalmente usando una HPLC MDAP dando el compuesto del título (6,8 mg), RT de EM-CL = 2,65 min, ES+vo m/z 533/535 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

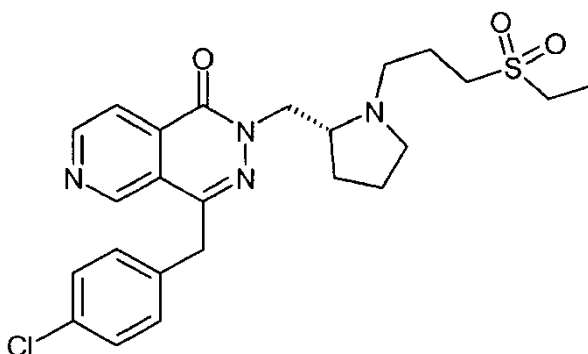
- 5 ***N*-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-*N'*-propilurea, sal de trifluoroacetato**



- 10 Se trató 2-[[2-((2*R*)-1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinil)metil]-4-[(4-clorofenil)metil]-1(2*H*)-ftalazinona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 13) (34 mg, 0,09 mmoles) en diclorometano (2 ml) con isocianato de *n*-propilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (20 μ l, 0,21 mmoles) y la mezcla se dejó reposar durante la noche. La mezcla se aplicó a un cartucho SCX (10 g) (preacondicionado con metanol), eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. La fracción básica relevante se concentró, y el residuo se purificó por HPLC MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron, se trataron con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (48 mg, 94%). RT de EM-CL = 2,59 min, ES+vo m/z 482/484 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

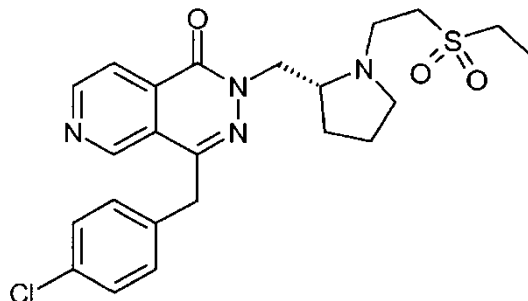
- 4-[[4-Clorofenil)metil]-2-[[2-((2*R*)-1-[3-(etilsulfonil)propil]-2-pirrolidinil)metil]pirido[3,4-*d*]piridazin-1(2*H*)-ona, sal de trifluoroacetato



- 20 Una mezcla de 3-cloropropiletilsulfona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 24) (84 mg, 0,49 mmoles), 4-[[4-clorofenil)metil]-2-[[2-((2*R*)-2-pirrolidinilmetil]pirido[3,4-*d*]piridazin-1(2*H*)-ona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 22) (35 mg, 0,1 mmoles), bicarbonato sódico (64 mg, 0,76 mmoles), yoduro de sodio (17 mg, 0,1 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1,4 ml) se cerró herméticamente en un vial de microondas y se calentó a 50°C durante 15 min en un horno microondas SmithCreator™. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g, preacondicionado con metanol) eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. Las fracciones amoniacales se evaporaron a vacío y el residuo (52 mg) se disolvió en metanol-dimetilsulfóxido (3:1, 0,8 ml) y se purificó por HPLC MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se trató con ácido trifluoroacético (50 μ l) y se volvió a evaporar a vacío dando el producto contaminado con dimetilsulfóxido (64 mg). Éste se disolvió en metanol y se aplicó a otro cartucho SCX-2 (5 g) eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. Las fracciones amoniacales se evaporaron a vacío y el residuo se disolvió en metanol, se trató con ácido trifluoroacético (50 μ l) y se volvió a evaporar a vacío dando el compuesto del título (36 mg). RT de EM-CL (Procedimiento B, tiempo de ejecución más corto) = 0,86 min, ES+vo m/z 489/491 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

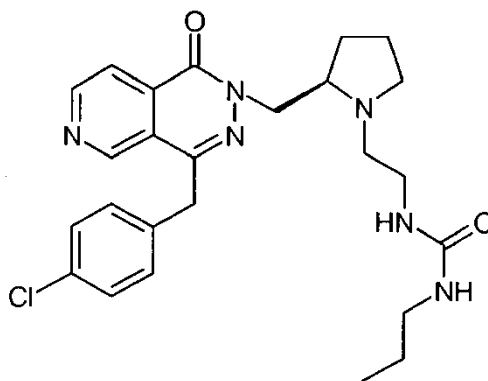
4-[(4-Clorofenil)metil]-2-[(2R)-1-[2-(etilsulfonil)etil]-2-pirrolidinil]metil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona, sal de trifluoroacetato



- 5 Una mezcla de etilvinilsulfona (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (0,6 ml, 5,7 mmoles), 4-[(4-clorofenil)metil]-2-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 22) (40 mg, 0,11 mmoles), bicarbonato sódico (60 mg, 0,7 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se cerró herméticamente en un vial de microondas y se calentó a 100°C durante 15 min en un horno microondas SmithCreator™. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a un cartucho SCX-2 precondicionado (10 g) eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. Las fracciones amoniacaes se evaporaron a presión reducida y el residuo (43 mg) se disolvió en metanol-dimetilsulfóxido (1:3, 0,8 ml) y se purificó por HPLC MDAP. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se trató con ácido trifluoroacético (50 µl) y se volvió a evaporar a presión reducida dando el compuesto del título (50 mg); RT de EM-CL (Procedimiento B, tiempo de ejecución más corto) = 0,92 min, ES+vo m/z 475/477 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

N-[2-((2R)-2-[[4-[(4-clorofenil)metil]-1-oxopirido[3,4-d]piridazin-2(1H)-il]metil]-1-pirrolidinil)etil]-N'-propilurea



- 20 Una suspensión de 2-[[2-((2R)-1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinil)metil]-4-[(4-clorofenil)metil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona (por ejemplo, como se prepara para el Producto intermedio 26) (38 mg, 0,096 mmoles) en diclorometano (2 ml) se trató con isocianato de *n*-propilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (0,02 ml, 0,21 mmoles) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a un cartucho SCX-2 (10 g, precondicionado con metanol) eluyendo con metanol, seguido de 10% de amoniaco acuoso de g.e. 0,88 en metanol. La fracción básica se concentró a vacío y el residuo se trató con dimetilsulfóxido-metanol para disolver para purificación por HPLC MDAP. El producto cristalizó, de forma que el sólido se disolvió en metanol caliente y se aplicó a otro SCX-2 y el procedimiento se repitió como antes. La evaporación de la fracción básica dio el producto como un sólido amarillo (38 mg) que se recristalizó en isopropanol dando el compuesto del título. RT de EM-CL = 2,39 min, ES+vo m/z 483/485 (M+H)⁺.

Ensayos biológicos

- 30 Los compuestos de la invención pueden probarse para actividad biológica *in vitro* y/o *in vivo* de acuerdo con los siguientes ensayos o similares.

Generación de la línea celular del receptor H1 y protocolo de ensayo de FLIPR

1. Generación de la línea celular de histamina H1

Se clona el receptor H1 humano usando procedimientos conocidos descritos en la bibliografía [Biochem. Biophys. Res. Commun., 201(2):894 (1994)]. Se generan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable el receptor H1 humano según procedimientos conocidos descritos en la bibliografía [Br. J. Pharmacol., 117(6):1071 (1996)].

Ensayo del antagonista funcional de histamina H1: determinación de los valores de pKi funcionales

La línea celular de histamina H1 se siembra en placas de cultivo de tejido de 384 pocillos de fondo transparente con paredes negras no recubiertas en medio mínimo esencial alfa (Gibco/Invitrogen, n° de catálogo 22561-021), complementado con 10% de suero bovino fetal dializado (Gibco/Invitrogen, n° de catálogo 12480-021) y L-glutamina 2 mM (Gibco/Invitrogen, n° de catálogo 25030-024) y se mantiene durante la noche a 5% de CO₂, 37°C.

El medio en exceso se elimina de cada pocillo para dejar 10 µl. A cada pocillo se añaden 30 µl de tinte de carga (Brilliant Black 250 µM, Fluo-4 2 µM diluido en tampón Tyrodes + probenecida (NaCl 145 mM, KCl 2,5 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 10 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 1,5 mM, probenecida 2,5 mM, pH ajustado a 7,40 con NaOH 1,0 M)) y las placas se incuban durante 60 min a 5% de CO₂, 37°C.

A cada pocillo se añaden 10 µl del compuesto de prueba, diluido hasta la concentración requerida en tampón Tyrodes + probenecida (o 10 µl de tampón Tyrodes + probenecida como control) y la placa se incuba durante 30 min a 37°C, 5% de CO₂. Entonces, las placas se colocan en un FLIPR™ (Molecular Devices, RU) para monitorizar la fluorescencia de las células ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{EM}} = 540 \text{ nm}$) del modo descrito en Sullivan y col., (en: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, Nueva Jersey: Humana Press, 1999, 125-136) antes y después de la adición de 10 µl de histamina a una concentración que da como resultado la concentración final del ensayo de histamina que es CE₈₀.

El antagonismo funcional se indica por una supresión del aumento en la fluorescencia inducido por histamina, como se mide por el sistema FLIPR™ (Molecular Devices). Por medio de curvas de concentración-efecto se determinan las afinidades funcionales usando análisis matemáticos farmacológicos convencionales.

Ensayo del antagonista funcional de histamina H1: determinación del antagonista pA2 y duración

Las células CHO que expresan el receptor de histamina H1 se siembran en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo transparente con paredes negras no recubiertas como se ha descrito anteriormente.

Tras el cultivo durante la noche, el medio de crecimiento se elimina de cada pocillo, se lava con 200 µl de PBS y se sustituye por 50 µl de tinte de carga (Brilliant Black 250 µM, Fluo-4 1 µM diluido en tampón Tyrodes + probenecida (NaCl 145 mM, KCl 2,5 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 10 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 1,5 mM, probenecida 2,5 mM, pH ajustado a 7,40 con NaOH 1,0 M)). Las células se incuban durante 45 min a 37°C. Se elimina el tampón de carga y las células se lavan como anteriormente y a cada pocillo se añaden 90 µl de tampón Tyrodes + probenecida. A cada pocillo se añaden 10 µl del compuesto de prueba, diluido hasta la concentración requerida en tampón Tyrodes + probenecida (o 10 µl de tampón Tyrodes + probenecida como control) y la placa se incuba durante 30 min a 37°C, 5% de CO₂.

Entonces, las placas se colocan en un FLIPR™ (Molecular Devices, RU) para monitorizar la fluorescencia de las células ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{EM}} = 540 \text{ nm}$) del modo descrito en Sullivan y col., (en: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, Nueva Jersey: Humana Press, 1999, 125-136) antes y después de la adición de 50 µl de histamina durante un intervalo de concentración de 1 mM - 0,1 nM. Las curvas de concentración-respuesta resultantes se analizan mediante regresión no lineal usando una ecuación logística estándar de cuatro parámetros para determinar la CE₅₀ de histamina, la concentración de histamina requerida para producir una respuesta del 50% de la respuesta máxima a histamina. El antagonista pA2 se calcula usando la siguiente ecuación convencional: $pA2 = \log(RD-1) - \log[B]$ en la que RD = relación de dosis, definida como CE₅₀ tratado con antagonista / CE₅₀ de control y [B] = concentración de antagonista.

Para determinar la duración del antagonista, las células se cultivan durante la noche en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo transparente con paredes negras no recubiertas, se lavan con PBS y se incuban con una concentración de antagonista elegida para dar una RD aproximada en el intervalo 30 - 300. Tras el periodo de incubación con antagonista de 30 min, las células se lavan dos o tres veces con 200 µl de PBS y luego se añaden 100 µl de tampón Tyrodes a cada pocillo para iniciar la disociación del antagonista. Tras la incubación durante tiempos predeterminados, normalmente 30 - 270 min a 37°C, las células se lavan luego de nuevo con 200 µl de PBS y se incuban con 100 µl de tampón Tyrodes que contiene Brilliant Black, probenecida y Fluo-4 durante 45 min a 37°C, como se ha descrito anteriormente. Después de este periodo, las células se exponen a histamina en el FLIPR™ como se ha descrito anteriormente. La relación de dosis en cada momento se usa para determinar la ocupación fraccionaria del receptor H1 mediante la siguiente ecuación: ocupación fraccionaria del receptor = (RD-

1)/RD. La disminución en la ocupación del receptor con el tiempo se aproxima a una línea recta y se analiza por regresión lineal. La pendiente de este ajuste de línea recta se usa como un índice de la velocidad de disociación del antagonista. Las relaciones de dosis para células tratadas con antagonista y para células tratadas con antagonistas y lavadas en cada momento se usan para calcular una relación de dosis relativa (RD rel) que también se usa como un índice de la duración del antagonista. Los antagonistas con larga duración de la acción producen valores de RD rel próximos a 1, y los antagonistas con corta duración de la acción producen valores de RD rel que se aproximan al valor de relación de dosis obtenido para el tratamiento con antagonista solo.

2. Generación de la línea celular del receptor H3, preparación de membranas y protocolos de ensayo de GTP γ S funcional

10 Generación de la línea celular de histamina H3

Se aísla el ADNc de histamina H3 de su vector de soporte, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen) mediante digestión por restricción de ADN de plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1 y se liga en el vector de expresión inducible pGene (InVitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema en el que la expresión transgénica está apagada en ausencia de un inductor y está encendida en presencia de un inductor) se realiza como se describe en las patentes de los EE.UU.: 5.364.791; 5.874.534; y 5.935.934. El ADN ligado se transforma en células bacterianas huésped de *E. coli* DH5 α competentes y se siembra en placa en agar de caldo Luria (LB) que contiene Zeocin™ (un antibiótico que permite la selección de células que expresan el gen *sh ble* que está presente en pGene y pSwitch) a 50 μgml^{-1} . Las colonias que contienen el plásmido que se ha vuelto a ligar se identifican por análisis de restricción. El ADN para la transfección en células de mamífero se prepara a partir de cultivos de 250 ml de la bacteria huésped que contiene el plásmido de pGeneH3 y se aísla usando un kit de preparación de ADN (Qiagen Midi-Prep) según las pautas del fabricante (Qiagen).

Las células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido regulador pSwitch (InVitrogen) se siembran a 2×10^6 células por matraz T75 en medio completo que contiene medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) complementado con 10% v/v de suero bovino fetal dializado, L-glutamina e higromicina (100 μgml^{-1}), 24 h antes de uso. El ADN de plásmido se transfecta en las células usando Lipofectamine plus según las pautas del fabricante (InVitrogen). 48 h después de la transfección, las células se colocan en medio completo complementado con 500 μgml^{-1} de Zeocin™.

10-14 días después de la selección se añade mifepristona 10 nM (InVitrogen) al medio de cultivo para inducir la expresión del receptor. 18 h después de la inducción, las células se desprenden del matraz usando ácido etilendiaminetetraacético (EDTA; 1:5000; InVitrogen), siguiendo varios lavados con PBS, pH 7,4, y se vuelven a suspender en medio de clasificación que contiene medio esencial mínimo (MEM), sin rojo de fenol, y se complementan con sales de Earles y 3% de Foetal Clone II (Hyclone). Se examinan aproximadamente 1×10^7 células para la expresión del receptor teñiendo con un anticuerpo policlonal de conejo, 4a, obtenido contra el dominio del extremo N del receptor de histamina H3, se incuban sobre hielo durante 60 min, seguido de dos lavados en medio de clasificación. El anticuerpo unido al receptor se detecta mediante incubación de las células durante 60 min sobre hielo con un anticuerpo de cabra anticonejo conjugado con el marcador de fluorescencia Alexa 488 (Molecular Probes). Tras dos lavados más con medio de clasificación, las células se filtran a través de Filcon™ de 50 μm (BD Biosciences) y luego se analizan en un citómetro de flujo FACS Vantage SE equipado con una unidad automática de deposición de células. Las células de control son células no inducidas tratadas de un modo análogo. Las células teñidas positivamente se clasifican como células individuales en placas de 96 pocillos que contienen medio completo que contiene 500 μgml^{-1} de Zeocin™ y se dejan expandir antes de volverse a analizar para la expresión del receptor mediante estudios de unión de anticuerpos y ligandos. Para la preparación de membranas se selecciona un clon, 3H3.

Preparación de membranas a partir de células cultivadas

45 Todas las etapas del protocolo se llevan a cabo a 4°C y con reactivos previamente enfriados. El sedimento celular se vuelve a suspender en 10 volúmenes de tampón de homogeneización (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 50 mM, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) 1 mM, pH 7,4 con KOH, complementado con leupeptina 10^{-6} M (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884), 25 μgml^{-1} de bacitracina (Sigma B0125), fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM y pepstatina A 2×10^{-6} M (Sigma)). Entonces, las células se homogeneizan mediante ráfagas de 2×15 segundos en una mezcladora Waring de vidrio de 1 litro, seguido de centrifugación a 500 g durante 20 min. Entonces, el sobrenadante se centrifuga a 48.000 g durante 30 min. El sedimento se vuelve a suspender en tampón de homogeneización (4 \times el volumen del sedimento celular original) removiendo con vórtex durante 5 s, seguido de homogeneización en un homogeneizador Dounce (10-15 emboladas). En este momento, la preparación se separa en alícuotas en tubos de polipropileno y se almacena a -80°C.

55 Ensayo del antagonista funcional de histamina H3

Para cada compuesto que va a ensayarse, en una placa blanca sólida de 384 pocillos, se añade:

(a) 0,5 μl del compuesto de prueba diluido hasta la concentración requerida en DMSO (o 0,5 μl de DMSO

como control);

5 (b) 30 μ l de mezcla de perlas/membrana/GDP que se prepara mezclando las perlas del ensayo de centelleo por proximidad (SPA) de poliestireno de aglutinina de germen de trigo LeadSeeker® (WGA PS LS) con membrana (preparada según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en tampón de ensayo (ácido *N*-2-hidroxietilpiperazin-*N'*-2-etanosulfónico 20 mM (HEPES) + NaCl 100 mM + MgCl₂ 10 mM, pH 7,4 NaOH) para dar un volumen final de 30 μ l que contiene 5 μ g de proteína, 0,25 mg de perla por pocillo y 10 μ M de concentración final de ensayo de guanosina-5'-difosfato (GDP) (Sigma, diluido en tampón de ensayo) incubando a temperatura ambiente durante 60 min en un rodillo;

10 (c) 15 μ l de [³⁵S]-GTP γ S 0,38 nM (Amersham; concentración de radiactividad = 37 MBqml⁻¹; actividad específica = 1160 Cimmol⁻¹), histamina (a una concentración que da como resultado la concentración final del ensayo de histamina que es CE₈₀).

Después de 2-6 h, la placa se centrifuga durante 5 min a 1500 rpm y se cuenta en un contador Viewlux usando un filtro de 613/55 durante 5 min-placa⁻¹. Los datos se analizan usando una ecuación logística de 4 parámetros. La actividad basal se usa como mínimo, es decir, sin histamina añadida al pocillo.

15 Resultados

En estos ensayos biológicos o similares se obtuvieron los siguientes datos:

(i) Los compuestos de los Ejemplos 2, 7, 8 y 10 tuvieron una pK_i promedio (pK_b) en H1 superior a 7. Los compuestos restantes de los ejemplos tuvieron una pK_i promedio (pK_b) en H1 superior a 8.

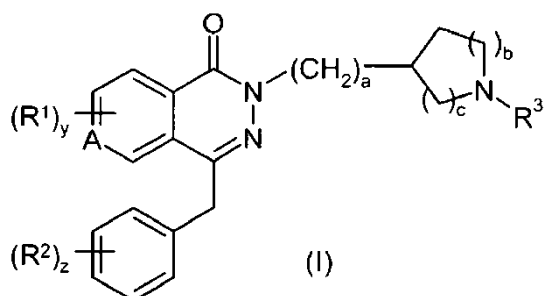
20 Los compuestos de los ejemplos 5A, 5B, 10 y 13 tuvieron un valor de pA2 promedio superior a aproximadamente 8. Los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12 y 14 tuvieron valores de pA2 promedio superiores a aproximadamente 9.

(ii) Los compuestos de los ejemplos tuvieron una pK_i promedio (pK_b) en H3 inferior a 6,5.

25 (iii) Los compuestos de los Ejemplos 3, 6, 7, 8, 10, 11 y 12 presentaron en uno o más momentos de tiempo una duración más larga de la acción que la azelastina en el ensayo del antagonista funcional de la histamina H1. Los otros compuestos o no se probaron o se probaron y no presentaron una duración más larga de la acción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

A representa CH o N;

5 R^1 y R^2 representan cada uno independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo o trifluorometilo; y y z representan cada uno independientemente 0, 1 ó 2; a representa 0 ó 1;

b representa 0, 1 ó 2 y c representa 0, 1, 2 ó 3, de forma que b y c no pueden ser ambos 0;

10 R^3 representa -alquilen C_{1-6} - R^4 - R^5 en la que el alquilen es de cadena lineal y está opcionalmente sustituida con un alquilo C_{1-3} , o R^3 representa un anillo de 5 a 7 miembros saturado que contiene un SO_2 ;

R^4 representa $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^7)-$ o $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$;

15 R^5 representa -alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos o con uno o dos alcoxi C_{1-6} en el que el alcoxi C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), -cicloalquilo C_{5-7} (opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-3}), -alquilen C_{1-3} -cicloalquilo C_{5-7} (en el que el cicloalquilo C_{5-7} está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-3}), -arilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-3} , trifluorometilo o ciano) o -alquilen C_{1-3} -arilo (opcionalmente sustituido en el arilo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-3} , trifluorometilo o ciano); R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 o juntos R^7 y R^8 junto con el átomo de N al que están unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo independientemente seleccionado de O y S; o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A representa CH.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R^2 representa halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxilo o trifluorometilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R^2 representa halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que a representa 0, b representa 2 y c representa 1.

30 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que a representa 1, b representa 0 y c representa 2.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R^5 representa -alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o dos alcoxi C_{1-6}), -cicloalquilo C_{5-7} (opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-3}), -alquilen C_{1-3} -cicloalquilo C_{5-7} (en el que el cicloalquilo C_{5-7} está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-3}).

35 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} o juntos R^7 y R^8 junto con el átomo de N al que están unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

40 4-[(4-Clorofenil)metil]-2-(((2R)-1-[2-(etil sulfonil)etil]-2-pirrolidinil)metil)-1-(2H)-ftalazinona;
 4-[(4-Clorofenil)metil]-2-(((2R)-1-[2-(1-piperidinil sulfonil)etil]-2-pirrolidinil)metil)-1-(2H)-ftalazinona;
 4-[(4-Clorofenil)metil]-2-(((2R)-1-[3-(etil sulfonil)propil]-2-pirrolidinil)metil)-1-(2H)-ftalazinona;
 4-[(4-Clorofenil)metil]-2-(((2R)-1-[3-(etil sulfonil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-1-(2H)-ftalazinona;
 4-[(4-Clorofenil)metil]-2-(((2R)-1-[(3S)-3-(etil sulfonil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-1-(2H)-ftalazinona;
 4-[(4-Clorofenil)metil]-2-(((2R)-1-[(3R)-3-(etil sulfonil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-1-(2H)-ftalazinona;

- 5 *N*-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]etanosulfonamida;
N-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-1-propanosulfonamida;
N-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-2-propanosulfonamida;
N-[4-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)butil]etanosulfonamida;
2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)-*N*-[3-(metiloxi)propil]etanosulfonamida;
N-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-Clorofenil)metil]-1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]-1-pirrolidinil)etil]-*N*'-propilurea;
4-[[4-Clorofenil]metil]-2-((2*R*)-1-[3-(etilsulfonil)propil]-2-pirrolidinil)metil]pirido[3,4-*d*]piridazin-1(2*H*)-ona;
4-[[4-Clorofenil]metil]-2-((2*R*)-1-[2-(etilsulfonil)etil]-2-pirrolidinil)metil]pirido[3,4-*d*]piridazin-1(2*H*)-ona;
10 *N*-[2-((2*R*)-2-[[4-[(4-clorofenil)metil]-1-oxopirido[3,4-*d*]piridazin-2(1*H*)-il]metil]-1-pirrolidinil)etil]-*N*'-propilurea;

o una sal del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica.
- 20 14. Una composición que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende además uno o varios agentes terapéuticos.