

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 185**

51 Int. Cl.:
C07D 209/18 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09180244 .7**
96 Fecha de presentación: **21.12.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2206698**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Compuestos de etinilindol**

30 Prioridad:
22.12.2008 JP 2008325815

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.09.2012

73 Titular/es:
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP

72 Inventor/es:
Kazuyuki, Ohmoto;
Satoshi, Itadani;
Yoshisuke, Nakayama;
Jun, Takeuchi y
Manabu, Fujita

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 387 185 T3

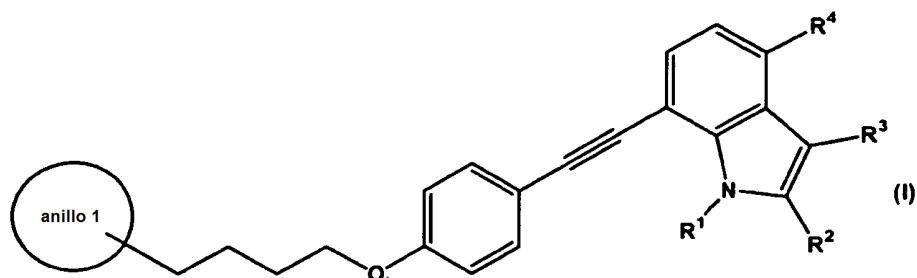
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 etinilindol

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (1):



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados como se definen a partir de ahora, y el cual se selecciona del grupo que consiste de

(1) ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil) butoxi] fenil} etinil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico,

(2) ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil) butoxi] fenil} etinil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, y

10 (3) ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

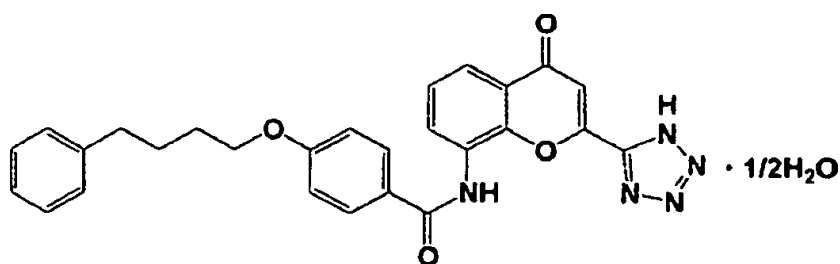
ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

15 El asma bronquial es una condición patológica donde la vía aérea se contrae mediante la contracción o inflamación de la vía aérea, que causa tos paroxística, estridor, y disnea. Los agentes terapéuticos del asma bronquial incluyen corticosteroides inhalados, que tienen potentes efectos anti-inflamatorios, estimulantes β y teofilinas que son agentes broncodilatadores, y agentes que inhiben la actividad de mediadores químicos, etc.

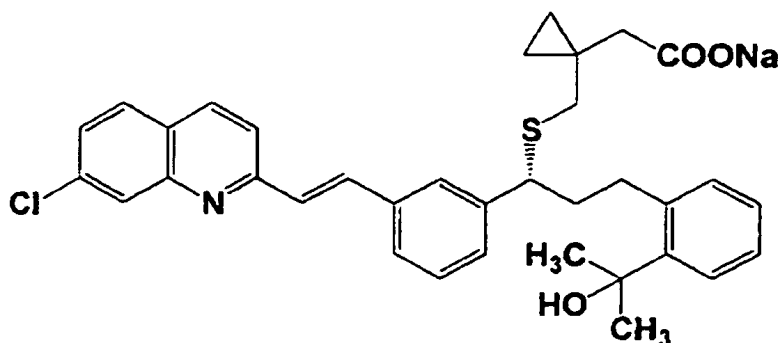
20 Las histaminas, leucotrienos, prostaglandinas, y similares se conocen como mediadores químicos que se liberan de las células mastoides o células inflamatorias que se involucran en el asma bronquial. Entre los leucotrienos (LTs), los cisteinil leucotrienos (a partir de ahora, denominados como "cysLTs") representados por LTC₄, LTD₄ y LTE₄ tienen un efecto contráctil de la vía aérea aproximadamente 1,000-veces más fuerte en comparación con la histamina. Además, los cysLTs promueven la inducción de la inflamación de la vía aérea, por lo general mediante la infiltración de la célula inflamatoria, hipersensibilidad de la vía aérea y secreción de moco en la vía aérea, por las cuales están profundamente involucradas en la condición patológica subyacente del asma bronquial.

25 Los CysLTs son sustancias fisiológicamente activas *in vivo* que son metabolitos 5-proteína del ácido araquidónico. Existen al menos dos tipos diferentes de los receptores de cysLTs, y hasta la fecha han sido clonados un receptor cysLT₁ y un receptor cysLT₂ (Nature, 399, 789-793, 1999, J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000). El receptor cysLT₁ se expresa principalmente en el músculo liso de las vías aéreas, y se involucra significativamente en el inicio del asma bronquial (Am. J. Respir. Crit. CareMed., 163, 226-233, 2001). Mientras tanto, se ha reportado que el receptor cysLT₂ adopta LTC₄, LTD₄, y LTE₄ como un ligando, similar al receptor cysLT₁, y se expresa en el músculo liso bronquial (J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000, Am. J. Respir. Crit. CareMed., 164, 2098-2101, 2001).

30 Hidrato de pranlukast, Montelukast sódico y Zafirlukast son actualmente los antagonistas del receptor de leucotrieno disponibles comercialmente, y se utilizan como un fármaco oral para el tratamiento de asma bronquial y/o un fármaco oral para el tratamiento de rinitis alérgica.



Hidrato de pranlukast



Montelukast sódico



Zafirlukast

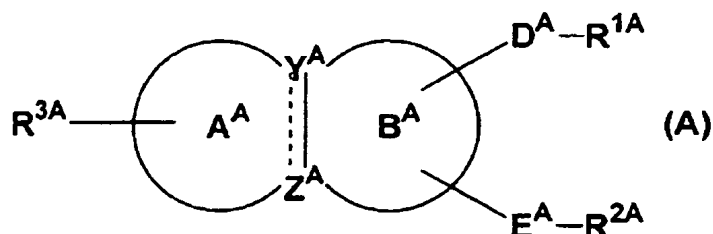
10 Sin embargo, se conoce que estos antagonistas del receptor de leucotrieno son más efectivos en el asma bronquial suave o moderado que en el grave. También se conoce que existen algunos no-respondedores para los cuales el agente farmacéutico no tiene suficientes efectos en asma bronquial suave o moderado. Por consiguiente, ha habido una demanda de agentes que tienen una actividad terapéutica superior que los agentes existentes.

15 Uno de los medios para lograr el objeto es potenciar la actividad antagonista del receptor del leucotrieno de los agentes. En la actualidad, los tres compuestos disponibles comercialmente son todos antagonistas de $cysLT_1$. Como metodologías para potenciar la actividad antagonista del receptor, se conciben un método para potenciar aún más la actividad antagonista de $cysLT_1$ y un método de construcción de una combinación de actividad antagonista de $cysLT_1$ y actividad antagonista de $cysLT_2$.

20 Mientras tanto, los fármacos antiasmáticos están obligados a ser medicados en una forma regular y por lo tanto se prefieren que las preparaciones orales sean convenientes para tomar medicamentos. Entre las preparaciones orales, se prefieren los fármacos con menos frecuencias de dosificación para conveniencia de la medicación. A saber, se prefiere un fármaco anti-asmático oral que tiene una actividad de larga duración. Con respecto al desarrollo de preparaciones orales, es muy importante mejorar la duración de la eficacia del fármaco.

Sin embargo, particularmente en las preparaciones orales, un compuesto que es de interés *per se*, puede ser lábil; puede mostrar entrega deficiente al órgano diana; o puede mostrar excreción y metabolismo temprano incluso aunque una actividad antagonista del compuesto sea potente. Por estas razones, no es fácil obtener un compuesto que tenga efectos potentes de larga duración.

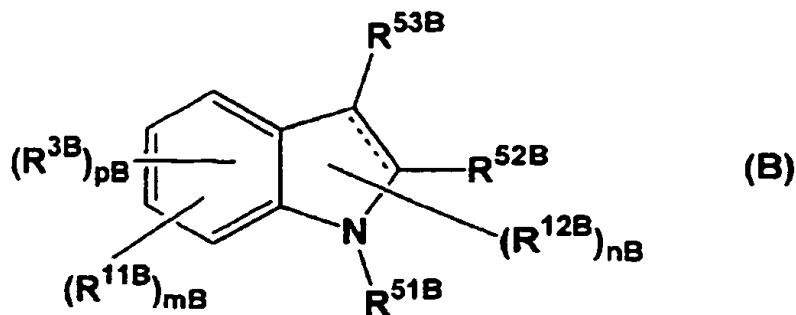
5 WO2005/021518 (Patent Document 1) revela que un compuesto de la fórmula (A):



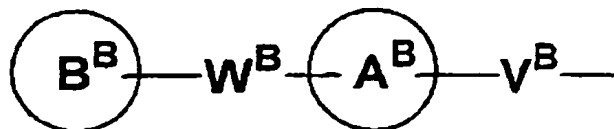
10 en donde R^{1A} y R^{2A} cada uno independientemente representa un grupo que tiene un grupo ácido que puede ser protegido, D^A y E^A cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador el cual tiene una cadena principal que tiene 1 a 8 átomos, R^{3A} representa un sustituyente, anillo A^A representa un grupo cíclico que además puede tener sustituyente(s), el anillo B^A representa un grupo cíclico que además puede tener sustituyente(s), Y^A y Z^A cada uno independientemente representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o un enlace doble, en donde cuando Y^A y/o Z^A representa un átomo de nitrógeno, el enlace representa un enlace sencillo, tiene efectos antagónicos del receptor $cysLT_2$.

15 Sin embargo, no hay ninguna divulgación o sugerencia de cual anillo específicamente contribuye a la duración de la eficacia del fármaco, incluso aunque una variedad de compuestos fusionados al anillo se revelan en este documento.

WO2006/090817 (Patent Document 2) revela que un compuesto de la fórmula (B):



20 en donde R^{11B} y R^{12B} cada uno independientemente representa un sustituyente, dos grupos seleccionados de R^{51B} , R^{52B} y R^{53B} cada uno independientemente representa un grupo que tiene un grupo ácido que puede ser protegido, el otro de R^{51B} , R^{52B} y R^{53B} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R^{3B} representa



25 (en donde V^B y W^B cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador el cual tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos, y el anillo A^B y el anillo B^B cada uno independientemente representa un grupo cíclico que puede tener sustituyente(s) o similares, mB representa 0 o un número entero de 1 a 4, nB representa 0 o un número entero de 1 a 2, pB representa 0 o 1, y ----- representa un enlace sencillo o un enlace doble, en donde una suma de mB y pB es un número entero de menos de o igual a 4 (explicación de los grupos extraídos de

una parte necesaria), tiene potentes efectos antagónicos del receptor del leucotrieno, en combinación con una excelente actividad oral. Para describir los símbolos en la fórmula, las partes necesarias se han extraído.

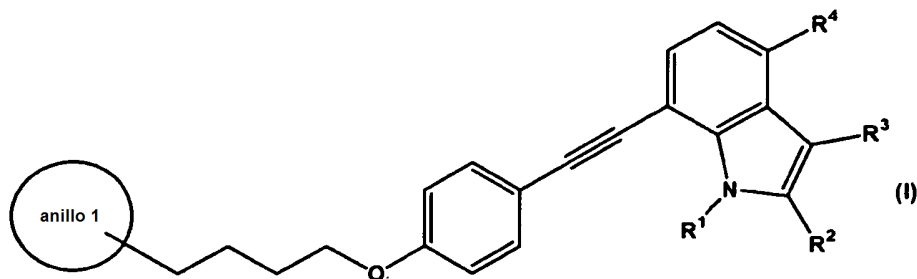
5 Sin embargo, a pesar de que varias clases de sustituyentes se describen en los Documentos de Patente mencionados anteriormente, no hay ninguna divulgación o sugerencia de que se puedan obtener efectos basándose en la clase de sustituyentes y/o posiciones de sustitución. Particularmente, el Documento de la Patente 2 es completamente silencioso en un esquema para mejorar la duración de la eficacia del fármaco con la retención de una potente actividad oral. Adicionalmente, en el Documento de la Patente 2, el único ejemplo del compuesto en donde V^B representa un triple enlace fue el ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[[2-hidroxi-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etnil]-1H-indol-3-il) butanoico descrito en el Ejemplo 101.

10 DIVULGACIÓN LA INVENCIÓN

Por lo tanto, existe una demanda para encontrar un antagonista del receptor cysLT₁/ cysLT₂ que tenga potente actividad oral y efectos de larga duración.

Este y otros objetos de la presente invención se han logrado mediante el hallazgo que el compuesto de la fórmula (I) es útil como un fármaco terapéutico de enfermedades respiratorias. A saber, la presente invención se relaciona con:

15 (1) Un compuesto de la fórmula (I):



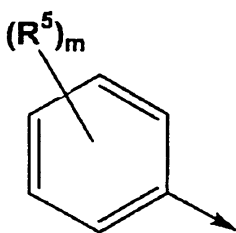
en donde:

R¹ representa un grupo 3-carboxipropilo,

R² representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1,

20 R³ representa un grupo 3-carboxipropilo,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor, y el anillo 1 representa:



25 en donde R⁵ representa un grupo alquilo C1, o un átomo de flúor, m representa un número entero de 1 a 5, R⁵ pueden ser iguales o diferentes cuando m es 2 o mayor, y la flecha representa el enlace con el grupo butiloxi; o una sal o solvato de estos, y que se selecciona de

(1) ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico,

(2) ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, y

(3) ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

También se revelan en este documento:

(2) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato de este, descrito en el artículo anterior (1) como un ingrediente activo.

(3) La composición de acuerdo con el artículo anterior (2), que es un antagonista del receptor $cysLT_1/cysLT_2$,

5 (4) La composición de acuerdo con el artículo anterior (3), que es un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor $cysLT_1/cysLT_2$,

(5) La composición de acuerdo con el artículo anterior (4), en donde la enfermedad mediada por el receptor $cysLT_1/cysLT_2$ es una enfermedad respiratoria,

10 (6) La composición de acuerdo con el artículo anterior (5), en donde la enfermedad respiratoria es el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía, síndrome respiratorio agudo crónico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, rinitis alérgica, sinusitis, fibrosis pulmonar o tos,

15 (7) Un medicamento que contiene el compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato de este descrito en el artículo anterior (1), y uno o más miembros seleccionados de un antagonista del receptor del leucotrieno, un agente esteroideal, un agente antihistamínico, un inhibidor fosfodiesterasa, un inhibidor elastasa, un agente anticolinérgico, un inhibidor 5-lipoxigenasa, prostaglandinas, un agente anti-inflamatorio esteroideal, un agente simpatomimético, un inhibidor de la tromboxano sintasa, y un antagonista del receptor de tromboxano,

(8) Un método para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad mediada por el receptor $cysLT_1/cysLT_2$ en un mamífero, que comprende la administración al mamífero que necesite una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato de este descrito en el artículo anterior (1), y

20 (9) Uso del compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato de este descrito en el artículo anterior (1), para la fabricación de un agente para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad mediada por el receptor $cysLT_1/cysLT_2$.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig. 1 muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos-X para polvos de un cristal del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil) butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

25 Fig. 2 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil) butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

Fig. 3 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos-X para polvos de un cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil) butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

30 Fig. 4 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2- metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

Fig. 5 muestra un gráfico de espectro de difracción de rayos-X para polvos de un cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

Fig. 6 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como resultado de investigación intensiva para resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención encontraron que un compuesto de la fórmula (I) antagoniza fuertemente el receptor $cysLT_1/cysLT_2$, y muestra efectos de larga duración incluso en el caso de administración oral.

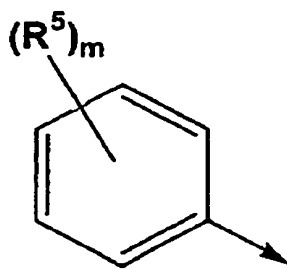
En la presente invención, R^1 representa un grupo 3-carboxipropilo.

40 En la presente invención, R^2 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1. Ejemplos del grupo alquilo C1 pueden incluir metilo

En la presente invención, R^3 representa un grupo 3-carboxipropilo.

En la presente invención, R^4 representa un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor.

En la presente invención, anillo 1 representa



5 en donde R^5 representa un grupo alquilo C1, o un átomo de flúor, m representa un número entero de 1 a 5, R^5 puede ser igual o diferente cuando m es 2 o mayor, y una flecha se une a un grupo butiloxi. El "grupo alquilo C1" representado por R^5 tiene el mismo significado que el grupo alquilo C1 representado por R^2 .

Los ejemplos específicos de la presente invención son:

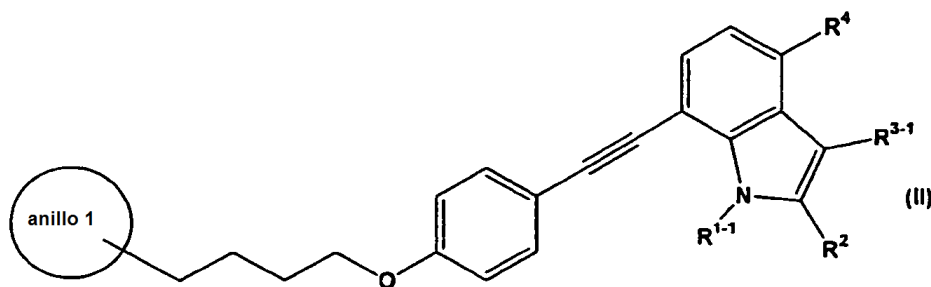
- (1) ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico,
- (2) ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, o
- (3) ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico,

10 y las sales, o solvatos de estos.

El compuesto de la presente invención de la fórmula (1), se puede preparar mediante métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos a partir de ahora, métodos similares a estos, o los métodos descritos en los Ejemplos. En cada uno de los siguientes métodos de preparación, se pueden utilizar materiales iniciales en la forma de sales. Las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) mencionadas a continuación, se pueden utilizar como las sales.

15

El compuesto de la fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con reacción de hidrólisis alcalina de un compuesto de la fórmula (II):



20 en donde, R^{1-1} representa un grupo 3-(metoxicarbonil)propil, o un grupo 3-(etoxicarbonil)propil, y R^{3-1} representa un grupo 3-(metoxicarbonil)propil, o un grupo 3-(etoxicarbonil)propil.

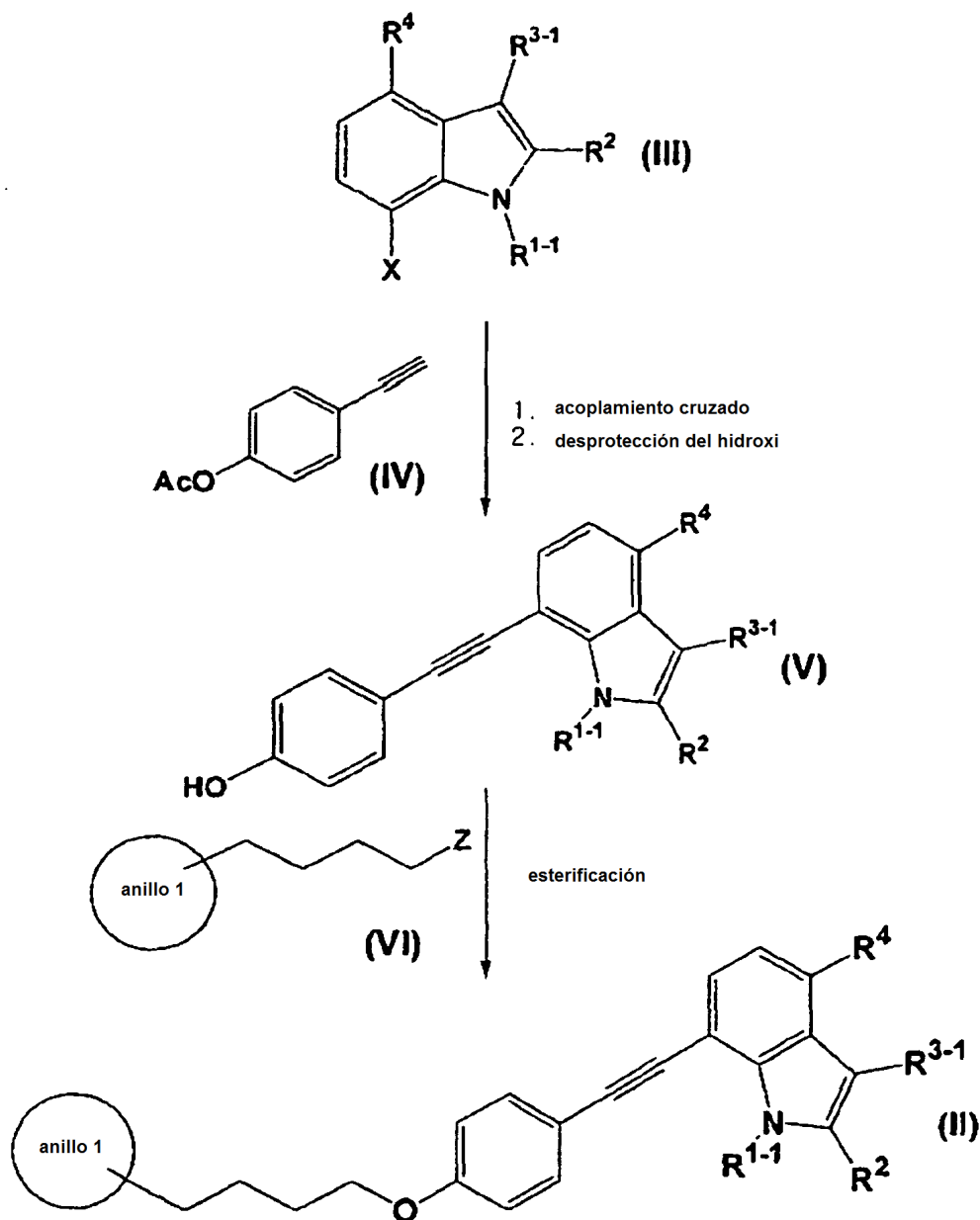
La reacción de hidrólisis alcalina del compuesto de la fórmula (II) se lleva a cabo por ejemplo, en un solvente orgánico (etileno glicol, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), utilizando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.) o una solución acuosa de estos o una mezcla de estos a una temperatura de 0 a 120°C.

25

El compuesto de la fórmula (II), se puede preparar de acuerdo con el método como se muestra en el Esquema de Reacción 1. En el Esquema de Reacción 1, X representa un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo, AcO representa un grupo acetoxi, Z representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metanosulfonilo, o un grupo ptoluenosulfonilo, y otros símbolos representan el mismo significado que el definido anteriormente.

30

Esquema de Reacción 1



En el Esquema de Reacción 1, la reacción de acoplamiento cruzada, la reacción de desprotección de un grupo hidroxilo, y la reacción de esterificación se puede llevar a cabo bajo condiciones como las descritas a continuación, o en las condiciones de los Ejemplos según se describen en la presente especificación.

La reacción de acoplamiento cruzada entre el compuesto de la fórmula (III) y el compuesto de la fórmula (IV) se lleva a cabo, por ejemplo, en un solvente orgánico (acetato de etilo, isopropil acetato, benceno, tolueno, xileno, heptano, ciclohexano, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etanol, isopropanol, polietileno glicol, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, acetonitrilo, agua, una mezcla de estos, etc.), en la presencia o ausencia de una base (dietilamina, trietilamina, propilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, dibutilamina, tributilamina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, etc.) y un catalizador (catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), diclorobis(trifenilfosfina) paladio ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), dicloruro de paladio (PdCl_2), negro de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) dicloropaladio ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$), diclorodialil paladio ($\text{PdCl}_2(\text{alil})_2$), paladio fenilbis (trifenilfosfina) yoduro ($\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$), bis(tri-ter-butilfosfina) paladio

(Pd(tBiu₃P)₂), etc.) solos, o una mezcla de estos con un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-terbutilfosfina, etc.), o una mezcla de estos con un catalizador de cobre (por ejemplo yoduro de cobre (I)), etc.), y en la presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, etc.) de temperatura ambiente a 120°C.

5 Después de la reacción de acoplamiento cruzada, se lleva a cabo la reacción de desprotección del grupo hidroxilo, por ejemplo, en un solvente orgánico (metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o una mezcla de estos, etc.), utilizando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.) o una solución acuosa de estos o una mezcla de estos a una
10 temperatura de 0 a 100°C.

(1) Cuando Z es un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, o un grupo p-toluenosulfonilo, se lleva a cabo la esterificación entre el compuesto de la fórmula (V) y el compuesto de la fórmula (VI), por ejemplo, en un solvente orgánico (tal como dimetilformamida, dimetilsulfoxido, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno, o tolueno), en la presencia
15 de un hidróxido de metales alcalinos (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio), un hidróxido de metales alcalinotérreos (tal como hidróxido de bario, o hidróxido de calcio) o un carbonato (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio), un fosfato de metales alcalinos (tal como fosfato de potasio) o una solución acuosa de estos o una mezcla de estos, y en la presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de
20 tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, etc.) a una temperatura de 0°C a 120°C.

(2) Cuando Z es un grupo hidroxilo, la reacción de esterificación se lleva a cabo, por ejemplo, en un solvente orgánico (tal como diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, o tolueno), en la presencia de un compuesto azo (tal como dietil azodicarboxilato, diisopropil azodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, o 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) y un compuesto fosfina (tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, o trimetilfosfina), a una
25 temperatura de 0 a 60°C.

El compuesto indol de la fórmula (III) se puede preparar, por ejemplo, utilizando el método descrito en el Ejemplo 2, 10, 20, o 51 de la presente especificación, o un método convencional conocido.

Los compuestos que se utilizan como materiales iniciales o reactivos y de las fórmulas (III), (IV) y (VI) se conocen *per se* o se pueden preparar fácilmente utilizando los métodos descritos en los Ejemplos de la presente especificación, o cualquier método convencional conocido, por ejemplo, los métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (escrito por Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".
30

En cada reacción en la presente especificación, como será evidente para los expertos en la técnica, la reacción con calentamiento se puede llevar a cabo utilizando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, o microondas.
35

En cada reacción en la presente especificación, un reactivo soportado en la fase sólida el cual se soporta adecuadamente sobre un polímero (por ejemplo, también se puede utilizar el poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietileno glicol, etc.).

En cada reacción en la presente especificación, el producto de reacción se puede purificar por medios de purificación convencionales, por ejemplo, destilación bajo presión normal o presión reducida, cromatografía líquida de alta resolución utilizando un gel de sílica o silicato de magnesio, cromatografía de capa delgada, resina de intercambio iónico, resina secuestrante o cromatografía de columna o lavado, o recristalización. La purificación se puede llevar a cabo para cada reacción, o se puede llevar a cabo después de la finalización de algunas reacciones.
40

A menos que se mencione específicamente de otra manera, todos los isómeros se incluyen en la presente invención. Por ejemplo, los tautómeros, compuestos polares (compuestos de polaridad alta y compuestos de polaridad baja) generados por separación cromatográfica, compuestos de equilibrio, rotámeros, y las mezclas de estos en cualquier proporción todas se incluyen en la presente invención.
45

El compuesto de la fórmula (I) se puede convertir en una sal utilizando los métodos descritos en los Ejemplos de la presente especificación, o cualquier método convencional conocido. Las sales preferidas son sales farmacéuticamente aceptables.
50

Ejemplos de la sal del compuesto incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, y sales de amina.

Se prefiere que la sal sea soluble en agua. Ejemplos de una sal apropiada incluyen sales de metales alcalinos (tales como potasio y sodio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio, y sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tales como tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, benzilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil) aminometano, lisina, arginina, y N-metil-D-glucamina).

El compuesto de la fórmula (I) y una sal de estos se puede convertir en solvatos utilizando los métodos descritos en los Ejemplos de la presente especificación, o cualquier método convencional conocido. Es preferible que el solvato sea no-tóxico y soluble en agua. Ejemplos de un solvato apropiado pueden incluir solvatos tales como hidrato y alcoholato (por ejemplo, etanolato, *etc.*).

10 [Toxicidad]

El compuesto de la fórmula (I) tiene una toxicidad muy baja y se considera que es lo suficientemente seguro para uso farmacéutico.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

15 El compuesto de la presente invención tiene la intención de antagonizar el receptor $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$. Por consiguiente, el compuesto es útil como, por ejemplo, inhibidores de la contracción de las vías aéreas, inhibidores de infiltración de células inflamatorias (por ejemplo, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos, *etc.*), secreción de inhibidores de moco, o inhibidores de aumento de la hipersensibilidad de la vía aérea.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es útil como un agente para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades asociadas con el receptor $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$, por ejemplo, enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma (asma bronquial, asma inducido por la aspirina, asma inducida por el ejercicio, *etc.*), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía (neumonía intersticial, neumonía eosinofílica, *etc.*), síndrome respiratorio agudo crónico (SARS), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), síndrome de apnea (síndrome de apnea del sueño, trastorno respiratorio del sueño acompañado por hipertrofia adenoamigdal, trastorno respiratorio del sueño después de adenoidectomía/amigdalectomía, o similares), rinitis alérgica, sinusitis (sinusitis aguda, sinusitis crónica, *etc.*), fibrosis pulmonar, tos (tos crónica, *etc.*), y similares), o como un agente expectorante, o como un agente antitusivo.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención también es útil como un agente para la mejora de la función respiratoria. Como se utiliza en este documento, el término "función respiratoria" se refiere a, por ejemplo, entrada o salida del aire en/desde el pulmón (capacidad vital pulmonar), entrega de oxígeno del pulmón a la sangre para producir una descarga de CO_2 de la sangre al exterior del cuerpo (capacidad de intercambio de oxígeno), resistencia respiratoria, o similares.

Como se utiliza en este documento, el término "órgano respiratorio" se refiere a una parte del cuerpo que se involucra en la respiración, tal como vía aérea, cavidad oral, cavidad nasal, senos nasales, tráquea, bronquios, bronquiolos, y pulmón.

35 Además, el compuesto de la presente invención también es útil para la prevención y/o tratamiento de otras enfermedades en las cuales el receptor $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$ se involucra, tal como enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardiaca, arritmia, cardiomiopatía (cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, *etc.*), pericarditis, valvulitis, miocarditis, tamponamiento cardíaco, síndrome de bajo costo cardíaco, estenosis mitral, *etc.*), fibrosis cística, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral, edema cerebral, dolor de cabeza aneurisma (migraña, dolor de cabeza en racimos, dolor de cabeza de tipo tensión, *etc.*), enfermedades ginecológicas (endometriosis, dismenorrea, *etc.*), enfermedad de Meniere, epilepsia, cáncer, enfermedades renales, ulceración gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, y similares.

45 Como se utiliza en este documento, el término "actividad antagonista del receptor de $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$ " significa que el compuesto de la presente invención muestra efectos antagónicos sobre ambos el receptor cysLT_1 y el receptor cysLT_2 .

El compuesto de la presente invención también puede ser administrado en combinación con otros medicamentos con el fin de 1) suplementar y/o mejorar los efectos preventivos y/o tratamiento del compuesto de la presente invención *etc.*, 2) mejora en la farmacocinética y absorción y reducción de la dosis del compuesto de la presente invención *etc.*, y/o 3) reducción de los efectos secundarios del compuesto de la presente invención *etc.*

El compuesto de la presente invención y los otros medicamentos se pueden administrar en la forma de una combinación de fármacos que tienen estos componentes formulados en una preparación o se pueden administrar en

preparaciones separadas. En el caso donde estos medicamentos se administran en preparaciones separadas, se pueden administrar de forma simultánea o a diferentes tiempos. En el último caso, el compuesto de la presente invención se puede administrar antes de los otros medicamentos. De manera alternativa, los otros medicamentos se pueden administrar antes del compuesto de la presente invención. El método para la administración de estos puede ser igual o diferente.

Los otros medicamentos mencionados anteriormente pueden ser cualquiera compuestos de bajo peso molecular o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, polinucleótidos (ADNs, ARNs, y genes), antisentido, cebos, anticuerpos, vacunas, etc. Las dosis de los otros medicamentos se pueden seleccionar adecuadamente tomando la dosis utilizada clínicamente como un estándar. La relación de formulación entre el compuesto de la presente invención y los otros medicamentos se pueden seleccionar adecuadamente, dependiendo de la edad y peso corporal de un sujeto que se trata, el método y tiempo de administración, la enfermedad que se dirige, sus síntomas o condiciones, la combinación, etc. Por ejemplo, los otros medicamentos se pueden utilizar en un rango de 0.01 a 100 partes en masa, relativo a 1 parte en masa del compuesto de la presente invención. Los otros medicamentos se pueden administrar solos o en cualquier combinación de estos, por ejemplo, uno cualquiera o más compuestos seleccionados de los siguientes grupos iguales o diferentes a relaciones apropiadas. Los otros medicamentos que sirven para suplementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o el tratamiento del compuesto de la presente invención se entiende que abarcan no solo los que se han descubierto, sino los que serán descubiertos en el futuro, sobre la base del mecanismo mencionado anteriormente.

Las enfermedades sobre las cuales la combinación de los fármacos descrita anteriormente es efectiva en términos de efectos preventivos y/o tratamiento no se limitan específicamente. Las enfermedades pueden ser aquellas en las cuales los efectos preventivos y/o el tratamiento del compuesto de la presente invención se suplementan y/o potencian.

Ejemplos de los otros medicamentos, que actúan para suplementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o el tratamiento del compuesto de la presente invención contra el asma, incluyen antagonistas del receptor de leucotrieno, agentes antihistamínicos, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de elastasa, agentes anticolinérgicos, agentes antialérgicos (inhibidores de liberación del mediador químico, antagonistas de la histamina, inhibidores de tromboxano sintasa, antagonista del receptor de tromboxanos, inhibidores de Th2 citoquina, etc.), agentes esteroidales, agentes broncodilatadores (derivados de la xantina, agentes simpatomiméticos, agentes parasimpaticolíticos), agentes de terapia con vacunas, formulaciones de oro, medicina de hierbas chinas, agentes anti-inflamatorios no-esteroidales, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa, inhibidores de la síntesis de leucotrieno, prostaglandinas, estimulantes del receptor cannabinoide-2, agentes antitusivos, agentes expectorantes, extractos de tejido cutáneo de conejo inoculado con virus de la vacuna, y similares.

Ejemplos del antagonista del receptor del leucotrieno incluyen pranlukast hidrato, montelukast sódico, zafirlukast, MK-571, LY-203647, WY-46016, WY-48422, WY-49353, WY-49451, RG-12553, MDL-43291, CGP-44044A, RG-14524, LY-287192, LY-290324, L-695499, RPR-105735B, WAY-125007, OT-4003, LM-1376, LY-290154, SR-2566, L-740515, LM-1453, CP-195494, LM-1484, CR-3465, ablukast, pobilukast, sulukast, L-648051, RG-12525, RG-7152, SK&F- 106203, SR-2640, WY-50295, iralukast sódico, verlukast, MCC-847, BAY-x-7195, ritolukast, cinalukast, CGP-44826, FK-011, YM-158, MEN-91507, KCA-757, RS-601, RS-635, S-36496, ZD-3523, DS-4574, pirodomast, AS-35, YM-57158, MCI826, NZ-107, 4414-CERM, YM-16638, Wy-48252, Wy-44329, Wy-48090, VUF-4679, tomelukast, SM-11044, SC- 39070, OT-3473, N-2401, LY-243364, L-649923, doqualast, DP-1934, YM-17551, Wy-47120, VUF-K-8707, SK&F- 88046, SK&F-101132, SK&F-102922, LY-137617, LY-163443, LY-302905, L-647438, L-708738, KY-234, FPL-55712, CP-288886, S-36527, CGP-35949, CS-615, MDL-19301D, SCH-40120, y ZD-3705, etc.

Es preferible que el antagonista del receptor del leucotrieno sea el pranlukast hidrato, montelukast sódico, zafirlukast o MK-571, y es más preferible que el antagonista del receptor del leucotrieno sea el pranlukast hidrato, montelukast sódico o zafirlukast.

Ejemplos del agente antihistamínico incluyen difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, teclato de difenilpiralina, fumarato de clemastina, dimenhidrinato, maleato de dl-clorfeniramina, maleato de d-clorfeniramina, clorhidrato de triprolidina, clorhidrato de prometazina, tartrato de alimemazina, isotipendil clorhidrato, homoclorciclizina clorhidrato, hidroxizina, ciproheptadina clorhidrato, levocabastina clorhidrato, astemizol, bepotastina, desloratadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofin, acrivastina, etc.

Un inhibidor fosfodiesterasa 4 se prefiere como el inhibidor fosfodiesterasa. Ejemplos del inhibidor fosfodiesterasa 4 incluyen rolipram, cilomilast (nombre comercial: Ariflo), Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, IC-485, etc.

Ejemplos del inhibidor elastasa incluyen hidrato del sodio sivelestat (ONO-5046), ONO-6818, MR-889, PBI- 1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616, AE-3763, DMP-777, L-659286, L-658758, L-680833, L-683845, etc.

Ejemplos del agente anticolinérgico incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166), etc.

5 Entre los agentes antialérgicos, ejemplos del inhibidor de liberación del mediador químico incluyen cromoglicato de sodio, tranilast, amlexanox, repirinast, ibudilast, potasio de pemirolast, tazanolast, nedocromil, cromoglicato, israpafant, etc.

Entre los agentes antialérgicos, ejemplos del antagonista de histamina incluyen fumarato de ketotifeno, clorhidrato de azelastina, oxatomida, mequitazina, terfenadina, difumarato de emedastina, epinastina clorhidrato, ebastina, cetirizina clorhidrato, olopatadina clorhidrato, loratadina, fexofenadina, etc.

10 Entre los agentes antialérgicos, ejemplos del inhibidor de la tromboxano sintasa incluyen ozagrel clorhidrato, imitrodast de sodio, etc.

Entre los agentes antialérgicos, ejemplos del antagonista del receptor de tromboxano incluyen seratrodist, ramatroban, domitroban calcio hidrato, KT-2-962, etc.

Entre los agentes antialérgicos, ejemplos del inhibidor de Th2 citoquina incluyen suplatast tosilato, etc.

15 Agentes esteroidales como medicinas externas incluyen clobetasol propionato, acetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato de butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolono, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato de propionato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato de valerato de prednisolona, acetato de fluocinolona, dipropionato de beclometasona, acetato de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, fludrocortida, etc.

20 Agentes esteroidales como medicamentos internos e inyecciones incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, hidrocortisona fosfato de sodio, succinato de hidrocortisona sodio, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sodio, acetato de prednisolona butil, fosfato de sodio de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetato de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, dexametasona fosfato de sodio, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona, etc. Los medicamentos por inhalación incluyen dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, prasterona sulfonato, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, etc.

30 Entre los agentes broncodilatadores, ejemplos del derivado de la xantina incluyen aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina, proxifilina, colina teofilina, etc.

35 Entre los agentes broncodilatadores, ejemplos del agente simpatomimético incluyen epinefrina, clorhidrato de efedrina, dl-metilefedrina clorhidrato, metoxifenamina clorhidrato, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, clorhidrato de clorprenalina, trimetoquinol clorhidrato, salbutamol sulfato, terbutalina sulfato, hexoprenalina sulfato, tulobuterol clorhidrato, procaterol clorhidrato, fenoterol bromhidrato, formoterol fumarato, clenbuterol clorhidrato, mabuterol clorhidrato, salmeterol xinafoato, R,R-formoterol, tulobuterol, pirbuterol clorhidrato, ritodrina clorhidrato, bambuterol, dopexamina clorhidrato, meluadrina tartrato, ARC68397, levosalbutamol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319, etc.

40 Entre los agentes broncodilatadores, ejemplos del agente parasimpático incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166), etc.

Ejemplos del agente de terapia con vacunas incluyen paspat, asthremedin, broncasma berna, CS-560, etc.

Ejemplos de la formulación de oro incluyen aurotiomalato de sodio, etc.

45 Ejemplos del agente anti-inflamatorio no-esteroidal básico incluyen tiaramida clorhidrato, clorhidrato de tinoridina, epirizol, emorfazona, etc.

Ejemplos del inhibidor 5-lipoxigenasa incluyen Zileuton (Zyflo), docebenona, piripost, SCH-40120, WY-50295, E-6700, ML-3000, TMK-688, ZD-2138, mesilato de darbufelona, R-68151, E-6080, DuP-654, SC-45662, CV-6504, NE-11740, CMI-977, NC-2000, E-3040, PD-136095, CMI-392, TZI-41078, Orf-20485, IDB-18024, BF-389, A-78773, TA-270, FLM-5011, CGS-23885, A-79175, ETH-615, AM-103, MK-0633, etc.

Ejemplos del antagonista de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa incluyen MK-591, MK-886, MK-0633, AM-103, etc.

Ejemplos del inhibidor del leucotrieno sintasa incluyen auranofina, proglumetacina maleato, L-674636, A-81834, UPA-780, A-93178, MK-886, REV-5901A, SCH-40120, MK-591, Bay-x-1005, Bay-y-1015, DTI-0026, amlexanoxo, E-6700, etc.

Ejemplos de las prostaglandinas (a partir de ahora denominadas brevemente como "PG") incluyen agonistas del receptor PG, antagonistas del receptor PG, etc.

Ejemplos del receptor PG incluyen receptores PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), PGD receptores (DP, CRTH2), receptor PGF (FP), receptor PGI (IP), receptor TX (TP), etc.

Ejemplos del agente antitusivo incluyen fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, oximetebanol, bromhidrato de dextrometorfano, citrato de pentoxiverina, fosfato de dimemorfanol, citrato de oxeladina, cloperastina, fosfato de benproperina, clofedanol clorhidrato, fominoben clorhidrato, noscapina, tipegidina hibenolato, eprazinona clorhidrato, extracto de la hierba del plantago, etc.

Ejemplos del agente expectorante incluyen espíritu de amoníaco de feniculato, bicarbonato de sodio, yoduro de potasio, bromhexina clorhidrato, extracto de la corteza del cerezo, carbocisteína, fudosteína, ambroxol clorhidrato, preparación de liberación controlada de ambroxol clorhidrato, metilcisteína clorhidrato, acetilcisteína, L-etilcisteína clorhidrato, tiloxapol, etc.

Los otros agentes mencionados anteriormente preferiblemente son antagonistas del receptor de leucotrieno, agentes esteroidales o agentes simpatomiméticos.

La forma de dosificación, que está destinada a la realización de la presente invención en la práctica, puede ser en la forma de, ya sea una preparación farmacéutica que contiene el compuesto del antagonista del receptor $cysLT_1/cysLT_2$ y otros medicamentos para complementar y/o mejorar los efectos del tratamiento del compuesto formulado en una forma de dosificación, o una preparación farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes procesados individualmente en formas de dosificación separadas. Tal procesamiento en las formas de dosificación se puede llevar a cabo de acuerdo con el método conocido.

Para los propósitos mencionados anteriormente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una combinación del fármaco del compuesto de la presente invención con otros agentes, por lo general se administra sistémicamente o por vía tópica, oral o parenteral. Las composiciones de la invención comprenden un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La dosificación puede variar dependiendo de la edad, peso corporal, síntomas, efecto del tratamiento, ruta de administración, duración del tratamiento y similares. Generalmente, para un adulto, de 1 mg a 1,000 mg por dosis se administra por vía oral una a varias veces al día (preferiblemente, una vez al día), o de 0.1 mg a 100 mg por dosis se administra por vía parenteral (preferiblemente, vía intravenosa) una a varias veces al día, o se administra por vía continua en una vena por 1 a 24 horas al día.

Ya que la dosificación puede fluctuar de acuerdo con las diferentes condiciones que se describen anteriormente, una dosis más pequeña que la dosis especificada anteriormente en algunos casos puede ser la adecuada, mientras que en algunos casos puede ser necesaria una dosis en exceso del rango de la dosis.

El compuesto se administra en la forma de formulaciones sólidas para la administración oral o formulaciones líquidas para la administración oral, o formulaciones inyectables, medicinas externas, supositorios, gotas para los ojos, inhalaciones y similares para la administración por vía parenteral, para los fines de la presente invención.

Las formulaciones sólidas para una administración oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas suaves.

En tales formulaciones sólidas para la administración oral, uno o más agente(s) activo(s) se formulan directamente de acuerdo con los métodos habituales, o mezclados con uno o más de un excipiente (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), un agente de enlace (hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un agente desintegrante (glicolato celulosa de calcio, etc.), un lubricante (estearato de magnesio, etc.), un agente estabilizante o un agente solubilizante (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), y similares. Si es necesario, las formulaciones se pueden cubrir con un agente de recubrimiento (tal como azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato), o se pueden cubrir con dos o más capas. También se incluyen las cápsulas hechas de materiales absorbibles tales como gelatina.

5 Las formulaciones líquidas para la administración oral incluyen soluciones acuosas, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, etc. En tales formulaciones líquidas, uno o más del o los agentes activos se disuelven, suspenden o emulsifican en un diluyente utilizado comúnmente (por ejemplo, agua purificada, etanol, o una mezcla de estos). Adicionalmente, tales formulaciones líquidas también pueden incluir agentes de humectación, agentes de suspensión, agentes emulsificantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes aromáticos, conservantes, o agentes reguladores.

10 Las formulaciones inyectables para la administración por vía parenteral incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, y formulaciones sólidas para inyección que se disuelven, suspenden o emulsifican en solvente(s) para inyección antes de su uso. La formulación inyectable se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsificando una o más sustancias activas en un solvente. Ejemplos del solvente pueden incluir agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propileno glicol, polietileno glicol o alcoholes tales como etanol, y cualquier combinación de estos. La formulación inyectable además puede contener un agente estabilizante, un agente solubilizante (ácido glutámico, ácido aspártico, polisorbato 80 (marca comercial registrada), etc.), un agente de suspensión, un agente emulsificante, un agente suavizante, una solución reguladora o un conservante, etc. Estos se prepararon mediante la esterilización en el proceso final o mediante un método de operación estéril. De manera alternativa, se pueden utilizar en primer lugar produciendo formulaciones sólidas estériles tales como formulaciones liofilizadas y disolviéndolas en agua destilada estéril o esterilizada para la inyección u otros solventes estériles antes de su uso.

20 Las gotas para los ojos para la administración por vía parenteral pueden ser en la forma de gotas líquidas para los ojos, gotas de tipo suspensión para los ojos, gotas de tipo emulsión para los ojos o gotas para los ojos que se disuelven en un solvente bajo el uso actual, o ungüentos para los ojos.

25 Estas gotas para los ojos se prepararon por métodos conocidos. Por ejemplo, en el caso de gotas líquidas para los ojos, se pueden preparar mediante la selección apropiada y la incorporación de un agente de tonicidad (cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), una solución reguladora (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente tensoactivo (Polysolvate 80 (nombre comercial), polyoxil 40 estearato, polioxietileno-aceite de castor endurecido, etc.), un agente estabilizante (citrato de sodio, edetato de sodio, etc.), y un antiséptico (cloruro de benzalconio, Parabeno, etc.), y similares, dependiendo de las necesidades. Estos se prepararon mediante la esterilización en el proceso final o mediante un método de operación estéril.

30 La formulación inhalable para la administración por vía parenteral puede ser en la forma de un aerosol, formulación líquida inhalable o polvo inhalable. La formulación líquida inhalable se puede disolver, suspender o emulsificar en agua o otros medios apropiados antes de la aplicación.

35 Estas formulaciones inhalables se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, las formulaciones inhalables líquidas se puede preparar mediante la selección apropiada de un antiséptico (cloruro de benzalconio, Parabeno, etc.), un agente de coloración, una solución reguladora (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente de tonicidad (cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), un agente espesante (polímero de carboxivinilo, etc.), un promotor de absorción, y similares, dependiendo de las necesidades.

40 Los polvos inhalables se pueden preparar mediante la selección apropiada y la incorporación de un lubricante (ácido esteárico, una sal de estos (por ejemplo estearato de magnesio), etc.), un agente de enlace (almidón, dextrina, etc.), un excipiente (lactosa, celulosa, etc.), un agente de coloración, un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, Parabeno, etc.), un promotor de absorción, y similares, dependiendo de las necesidades.

Las formulaciones líquidas inhalables por lo general se pueden administrar por pulverizadores (por ejemplo atomizador, nebulizador, etc.) y los polvos inhalables se pueden administrar utilizando inhaladores para formulaciones en polvo.

45 Otras formulaciones para la administración por vía parenteral incluyen preparaciones líquidas para aplicación externa, ungüentos, linimentos, formulaciones por atomización, supositorios, pesarios para administración intravaginal, y similares, que contienen una o más sustancias activas y pueden ser procesadas por métodos convencionales.

50 La formulación por atomización incluye, además de los diluentes utilizados comúnmente, un agente estabilizante tal como bisulfito sódico, y una solución reguladora que imparte tonicidad, por ejemplo un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, citrato de sodio, o ácido cítrico. Para la preparación de la formulación por atomización, los detalles de esto se pueden encontrar, por ejemplo, en United States Patent Nos. 2,868,691 y 3,095,355.

EJEMPLOS

Los solventes entre paréntesis como se indica en la posición de separación cromatográfica y TLC indican los solventes de elución o solventes de desarrollo según se utilizan, con la relación en base de volumen. El solvente entre paréntesis como se indica bajo el encabezado de NMR indica el solvente utilizado en la medición.

- 5 Los compuestos en los siguientes Ejemplos se nombraron utilizando ACD/Nombre (versión 6.00, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.).

En el espectro de difracción de rayos-X para polvos para confirmar la identidad de cristales, el ángulo de difracción (2θ) y sus patrones completos son importantes, y la intensidad relativa es algo variable dependiendo de la dirección del crecimiento del cristal, tamaño de partícula, y la condición de la medición. Además, en calorimetría diferencial de barrido (DSC) para confirmar la identidad de cristales, los patrones completos son importantes pero algo variables dependiendo de la condición de la medición.

Ejemplo 1

Etil 4-(7-bromo-2-metil-1H-indol-3-il)butanoato

15 A una solución de (2-bromofenil)hidrazina clorhidrato (14 g) en etanol (60 mL), se le adicionó ácido 5-acetilvalérico (9.0 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 40 minutos, y se le adicionó a esto ácido sulfúrico concentrado (6.0 mL), seguido por el calentamiento bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se adicionó a una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, la cual luego fue extraída con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por la concentración bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo=8:1) para obtener el compuesto base (15 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

20 TLC:Rf 0.54 (hexano:acetato de etilo=3:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23, 1.89-2.00, 2.31, 2.39, 2.72, 4.10, 6.95, 7.24, 7.43, 7.91

Ejemplo 2

Dietil 4,4'-(7-bromo-2-metil-1H-indol-1,3-diil)dibutanoato

25 El compuesto (18 g) preparado en el Ejemplo 1 se disolvió en dimetilsulfoxido (110 mL), y se le adicionaron etil 4-bromobutirato (76 g) y carbonato de cesio (145 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C, durante 16 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, la cual luego fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal 4 L, columna de inyección 3 L; hexano:acetato de etilo=9:1→4:1) para obtener el compuesto base (24 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

30 TLC:Rf 0.31 (hexano:acetona=17:3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.24, 1.26, 1.83-1.98, 1.98-2.12, 2.30, 2.36, 2.39, 2.73, 4.09-4.20, 4.47-4.52, 6.88, 7.26, 7.42

Ejemplo 3

35 Dietil 4,4'-(7-[[4-(acetiloxi)fenil]etnil]-2-metil-1H-indol-1,3-diil)dibutanoato

A una solución del compuesto (5.5 g) preparado en el Ejemplo 2 y 4-etnilfenil acetato (3.8 g) en acetonitrilo (25 mL), se le adicionaron diisopropilamina (3.3 mL) y bis(tri-ter-butilfosfina)paladio (320 mg) bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente, durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" (marca comercial registrada), y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal 3L, columna de inyección 2L; hexano:acetato de etilo=9:1→7:3), para obtener el compuesto base (5.9 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

40 TLC:Rf 0.26 (hexano:acetato de etilo=3:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.21, 1.24, 1.86-1.98, 2.10-2.22, 2.25-2.37, 2.75, 4.04-4.14, 4.59-4.65, 7.03, 7.11, 7.32, 7.50, 7.55

Ejemplo 4

Dietil 4,4'-[7-[(4-hidroxifenil)etnil]-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato

5 Se adicionó carbonato de potasio (3.1 g) a una solución del compuesto (5.9 g), preparado en el Ejemplo 3 en etanol (11 mL) y dimetoxietano (11 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por la concentración con presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal 2L, columna de inyección L; hexano:acetato de etilo=9:1→6:4), para obtener el compuesto base (4.8 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

10 TLC:Rf 0.29 (hexano:acetato de etilo=2:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22, 1.26, 1.82-1.99, 2.05-2.21, 2.32, 2.36, 2.75, 4.04-4.14, 4.62, 5.39, 6.83, 7.01, 7.30, 7.42, 7.48

Ejemplo 5

4-(pentafluorofenil)buta-3-in-1-ol

15 A una solución de 1-bromo-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno (50 g) en trietilamina (200 mL), se le adicionó 3-butin-1-ol (15 g), trifenilfosfina (2.7 g), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (3.6 g) y yoduro de cobre (I) (1.9 g), seguido por agitación a 80°C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le adicionó ter-butil metil éter (500 mL), seguido por agitación a 0°C, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" (marca comercial registrada), y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna instantánea (hexano:acetato de etilo=95:5→65:35), para proporcionar el compuesto base (43 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

20 TLC:Rf 0.28 (hexano:acetato de etilo=4:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.81, 2.78, 3.86

Ejemplo 6

25 4-(pentafluorofenil)butan-1-ol

A una solución del compuesto (43 g) preparado en el Ejemplo 5 en etanol (430 mL), se le adicionó 10% de paladio sobre carbono (50% de contenido en agua, 4.3 g). La atmósfera dentro del Sistema de reacción se reemplazó con argón, seguido por agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, durante 6 horas. A esto, se le adicionó 10% de paladio sobre carbono (50% de contenido en agua, 4.3 g), seguido por agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" (marca comercial registrada), y el filtrado se concentró para obtener el compuesto base (41 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

30 TLC:Rf 0.31 (hexano:acetato de etilo=4:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20-1.38, 1.52-1.76, 2.74, 3.68

Ejemplo 7

4-(pentafluorofenil)butil 4-metilbenceno sulfonato

A una solución del compuesto (40 g) preparado en el Ejemplo 6 en tolueno (330 mL), se le adicionó trietilamina (46 mL), seguido por agitación a 0°C. Se adicionaron p-toluenosulfonil cloruro (41 g) y trimetilamina clorhidrato (1.6 g), seguido por agitación a 0°C, durante 2 horas, y a temperatura ambiente, durante otras 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se le adicionó N,N-dimetiletano-1,2-diamina (7.3 g), seguido por agitación, durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le adicionó agua, y la capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2N, seguido por la separación de la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con tolueno; la capa orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y salmuera; y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, seguido por la evaporación del solvente bajo presión reducida. Los componentes sólidos se lavaron con hexano-acetato de etilo (10:1), para obtener el compuesto base (52 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

45

TLC:Rf 0.48 (hexano:acetato de etilo=5:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.55-1.77, 2.45, 2.66, 4.05, 7.35, 7.78

Ejemplo 8

Dietil 4,4'-[2-metil-7-((4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil)etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato

- 5 Se adicionó carbonato de cesio (220 mg) a la solución del compuesto (180 mg) preparado en el Ejemplo 4 y el compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo 7 en N,N-dimetilformamida (1.0 mL), seguido por la agitación a temperatura ambiente, durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo.

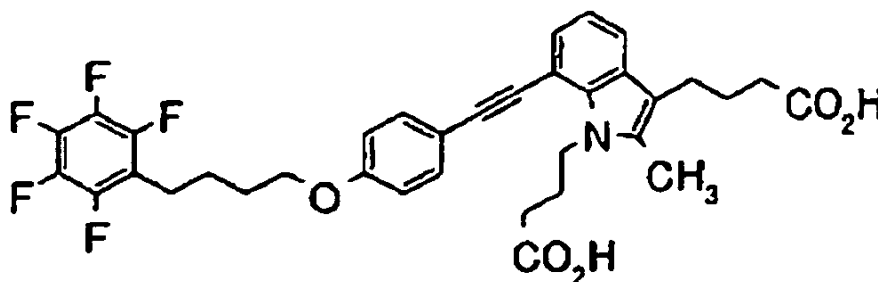
- 10 La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por la concentración bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal M, columna de inyección S; hexano:acetato de etilo=9:1→8:2) para obtener el compuesto base (160 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC:Rf 0.52 (hexano:acetato de etilo=3:1)

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19-1.26, 1.71-2.00, 2.05-2.10, 2.25-2.40, 2.68-2.85, 3.99-4.18, 4.62, 6.87, 7.01, 7.31, 7.42-7.52

Ejemplo 9

Ácido 4,4'-[2-metil-7-((4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil)etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico



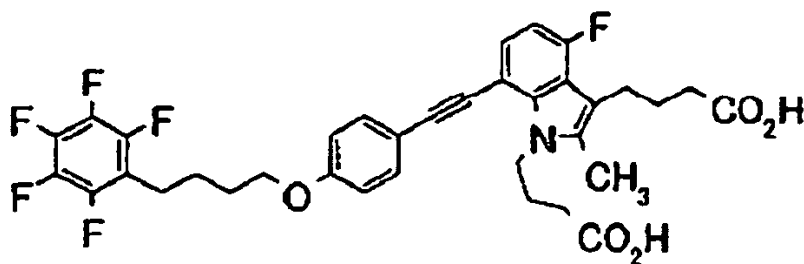
- 20 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (1.0 mL), se adicionó a una solución del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo 8 en dimetoxietano (2.0 mL) y etanol (2.0 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente, durante 4 horas. Se adicionó ácido clorhídrico 2N congelado (1.0 mL) bajo enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por la concentración bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con diisopropileter-hexano (9:1), y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto base (120 mg), que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 25

TLC:Rf 0.40 (cloruro de metileno:metanol=9:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$: δ 1.63-1.82, 1.87-2.02, 2.14-2.24, 2.33, 2.67, 2.76, 4.03, 4.54, 6.94-7.03, 7.22, 7.44-7.54, 12.08

Ejemplo 14 (Referencia)

Ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-((4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil)etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico



5 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1→Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo 9
 utilizando (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina (la cual se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento: 2-bromo-5-
 fluoroanilina (20 g) se vertió en ácido clorhídrico 5N (200 mL) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación,
 durante 20 minutos, y se le adicionó lentamente, una solución de nitrito de sodio (8.0 g) en agua (20 mL), seguido
 por agitación, durante 40 minutos. Se adicionaron la mezcla de reacción y una solución acuosa de hidróxido de
 sodio 5N (150 mL) bajo enfriamiento con hielo a una solución acuosa (200 mL) de sulfito de sodio (33 g) y
 dihidrógenofosfato de sodio (1.7 g) manteniendo un pH de 6 o más, seguido por agitación a 75°C, durante 1 hora. La
 10 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El
 residuo resultante se vertió en ácido clorhídrico concentrado a 60°C, seguido por agitación, durante 2 horas, y a
 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó bajo enfriamiento con una solución
 acuosa de hidróxido de sodio 12N. El sólido precipitado se filtró; se lavó con agua; y se disolvió en acetato de etilo.
 La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para obtener un
 15 compuesto hidracina, en lugar del (2-bromofenil)hidrazina clorhidrato, fue obtenido el compuesto de la presente
 invención, que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC:Rf 0.43 (cloruro de metileno:metanol=9:1)

¹H-NMR(DMSO-D₆) : δ 1.64-1.84, 1.88-2.02, 2.14-2.23, 2.33, 2.68-2.82, 4.02, 4.49-4.59, 6.76, 6.97, 7.19, 7.47, 12.08

Ejemplos 14 (2) a (3)

20 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1→Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo 9
 utilizando el (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-bromofenil)hidrazina clorhidrato, y utilizando el sulfonato
 correspondiente en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, se obtuvieron los compuestos de la presente
 invención que tienen las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 14 (2)

Ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etinil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico

25 TLC:Rf 0.58 (cloruro de metileno:metanol=9:1)

¹H-NMR(DMSO-D₆) : δ 1.59-1.85, 1.87-2.05, 2.10-2.26, 2.32, 2.59-2.82, 4.05, 4.48-4.63, 6.76, 6.91-7.06, 7.08-7.16,
 7.20, 7.48, 12.08

Ejemplo 14 (3)

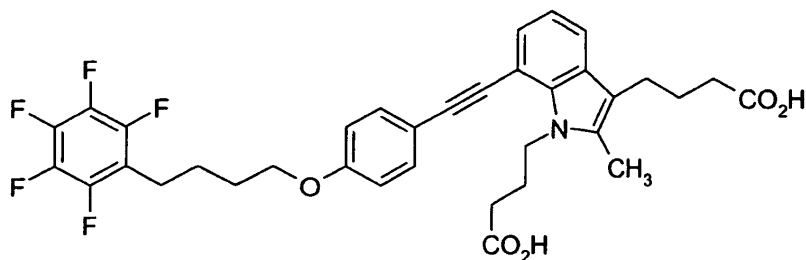
Ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico

30 TLC:Rf 0.57 (cloruro de metileno:metanol=9:1)

¹H-NMR(DMSO-D₆) : δ 1.61-1.83, 1.87-2.02, 2.13-2.23, 2.32, 2.64-2.79, 4.02, 4.49-4.61, 6.76, 6.97, 7.20, 7.38-7.58,
 12.08

Ejemplo 54

Ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico



El compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo 9, se disolvió en metil butil éter terciario (1.5 mL) a 50°C. A la solución, se le adicionó n-heptano (0.75 mL) a temperatura ambiente, la cual se dejó en reposo, durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto base (39 mg).

- 5 Los datos del espectro de difracción de rayos-X para polvos y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal, determinados bajo las siguientes condiciones, se muestran respectivamente en la Fig. 1 y la Fig. 2.

[1] Espectro de difracción de rayos-X para polvos

Equipos: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS

Objetivo: Cu

Voltaje: 40kV

Corriente: 40mA

- 10 El cristal se puede caracterizar mediante el espectro de difracción de rayos-X para polvos, obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa, como se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

| Ángulo de difracción (2θ) | Intensidad relativa |
|------------------------------------|---------------------|
| 8.45 | 25 |
| 9.23 | 98 |
| 9.95 | 19 |
| 11.88 | 44 |
| 13.14 | 20 |
| 13.82 | 26 |
| 14.63 | 44 |
| 15.00 | 23 |
| 15.52 | 100 |
| 16.11 | 15 |
| 16.78 | 38 |
| 17.88 | 18 |

| | |
|-------|----|
| 18.54 | 23 |
| 19.60 | 49 |
| 19.94 | 24 |
| 20.71 | 23 |
| 21.11 | 63 |
| 21.74 | 88 |
| 22.76 | 21 |
| 23.26 | 22 |
| 23.68 | 48 |
| 24.28 | 49 |
| 24.73 | 45 |

[2] Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

| | |
|--|---------------------------------------|
| Equipos: | METTLER TOLEDO, DSC822e |
| Cantidad de la Muestra: | 1.37 mg |
| Celda de la Muestra: | Bandeja de aluminio (40 μ L) |
| Velocidad de Flujo de Gas N ₂ : | 40 mL/min |
| Velocidad de Programación: | 5°C /min (Rango de barrido: 25-300°C) |

Ejemplo 54 (1)

- 5 Dimetil 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato

Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8 utilizando metil 4-(7-bromo-2-metil-1H-indol-3-il)butanoato (el cual se preparó mediante el procedimiento como en el Ejemplo 1, utilizando metanol en lugar de etanol) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y utilizando metil 4-bromobutirato en lugar de etil 4-bromobutirato, fue obtenido el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

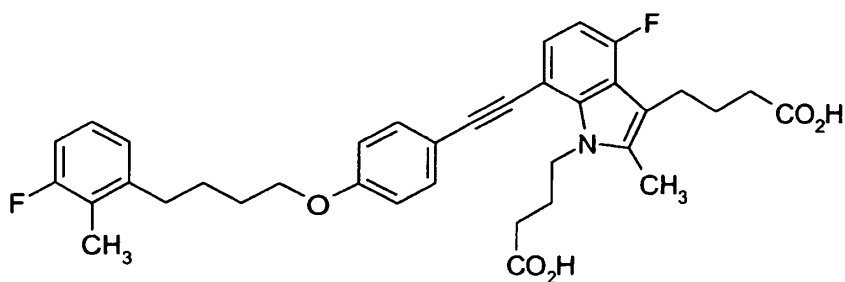
- 10 TLC:Rf 0.40 (hexano:acetato de etilo=3:1)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.72-2.00, 2.06-2.20, 2.26-2.40, 2.68-2.84, 3.61, 3.64, 4.01, 4.63, 6.88, 7.01, 7.30, 7.40-7.50

El compuesto de la presente invención del Ejemplo 9, también se puede preparar mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 9 utilizando el compuesto del Ejemplo 54 (1) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8.

Ejemplo 55

- 15 Ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etinil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico



El compuesto (30 mg) preparado en el Ejemplo 14 (2) se disolvió en metil butil éter terciario (2.4 mL) a 60°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente para inducir la cristalización. El sólido precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto base (24 mg).

- 5 Los datos del espectro de difracción de rayos-X para polvos y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal, determinados bajo las siguientes condiciones se muestran respectivamente en la Fig. 3 y la Fig. 4.

[1] Espectro de difracción de rayos-X para polvos

Equipos: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS

Objetivo: Cu

Voltaje: 40kV

Corriente: 40mA

El cristal se puede caracterizar por el espectro de difracción de rayos-X para polvos obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra a continuación en la Tabla 2.

10

Tabla 2

| Ángulo de difracción (2θ) | Intensidad relativa |
|------------------------------------|---------------------|
| 5. 81 | 47 |
| 6. 49 | 41 |
| 8. 23 | 16 |
| 9. 33 | 23 |
| 11. 42 | 22 |
| 13. 36 | 29 |
| 13. 77 | 27 |
| 16. 38 | 100 |
| 17. 13 | 71 |
| 18. 81 | 19 |
| 20. 61 | 18 |
| 23. 69 | 46 |
| 24. 43 | 26 |

[2] Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

| | |
|--|---------------------------------------|
| Equipos: | METTLER TOLEDO, DSC822e |
| Cantidad de la Muestra: | 3.30 mg |
| Celda de la Muestra: | Bandeja de aluminio (40 μ L) |
| Velocidad de Flujo de Gas N ₂ : | 40 mL/min |
| Velocidad de Programación: | 5°C /min (Rango de barrido: 25-300°C) |

Ejemplo 55 (1)

Dimetil 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etinil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoato

- 5 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8 utilizando metil 4-(7-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoato (el cual se preparó mediante el procedimiento que el del Ejemplo 1 utilizando (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-bromofenil)hidrazina clorhidrato, y utilizando metanol en lugar de etanol) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1; utilizando metil 4-bromobutirato en lugar de etil 4-bromobutirato; y utilizando 4-(3-fluoro-2-metilfenil)butil 4-metilbenceno sulfonato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, fue obtenido el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

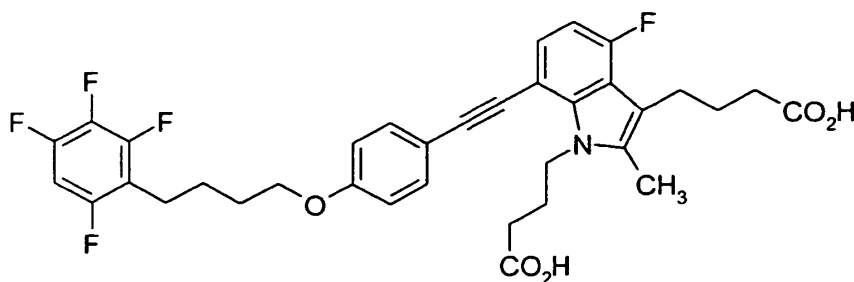
TLC:Rf 0.36 (hexano:acetato de etilo=3:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.70-2.00, 2.10-2.20, 2.23, 2.30-2.40, 2.70, 2.82, 3.62, 3.63, 4.02, 4.62, 6.67, 6.85-6.92, 6.94, 7.05-7.10, 7.21, 7.44

- 15 El compuesto de la presente invención del Ejemplo 14 (2), también se puede preparar mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 9, utilizando el compuesto del Ejemplo 55 (1) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8.

Ejemplo 56

Ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-dii] dibutanoico



- 20 El compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo 14 (3) se disolvió en acetato de etilo (1.4 mL) a 70°C. A la solución, se le adicionó n-heptano (0.68 mL) a temperatura ambiente, la cual luego se enfrió a 0°C. El sólido precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto base (39 mg).

Los datos del espectro de difracción de rayos-X para polvos y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal, determinados bajo las siguientes condiciones, se muestran respectivamente en la Fig. 5 y la Fig. 6.

- 25 [1] Espectro de difracción de rayos-X para polvos

ES 2 387 185 T3

Equipos: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS

Objetivo: Cu

Voltaje: 40kV

Corriente: 40mA

El cristal se puede caracterizar por el espectro de difracción de rayos-X para polvos obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

| Ángulo de difracción (2θ) | Intensidad relativa |
|------------------------------------|---------------------|
| 6. 85 | 16 |
| 7. 61 | 16 |
| 10. 03 | 26 |
| 10. 54 | 18 |
| 12. 40 | 23 |
| 13. 17 | 19 |
| 13. 57 | 78 |
| 14. 35 | 60 |
| 15. 33 | 25 |
| 16. 64 | 24 |
| 18. 24 | 21 |
| 18. 53 | 91 |
| 19. 03 | 69 |
| 19. 49 | 96 |
| 20. 15 | 17 |
| 20. 48 | 18 |
| 20. 88 | 44 |
| 23. 04 | 20 |
| 23. 35 | 49 |
| 23.97 | 39 |

(continuación)

| Ángulo de difracción (2θ) | Intensidad relativa |
|---------------------------|---------------------|
| 24. 32 | 100 |
| 24. 83 | 47 |

[2] calorimetría diferencial de barrido (DSC)

| | |
|--|---------------------------------------|
| Equipos: | METTLER TOLEDO, DSC822e |
| Cantidad de la Muestra: | 4.70 mg |
| Celda de la Muestra: | Bandeja de aluminio (40μL) |
| Velocidad de Flujo de Gas N ₂ : | 40 mL/min |
| Velocidad de Programación: | 5°C /min (Rango de barrido: 25-300°C) |

5 Ejemplo 56 (1)

Dimetil 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etilil)-1H-indol-1,3-diiil]dibutanoato

Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8, utilizando metil 4-(7-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1; utilizando metil 4-bromobutirato en lugar de etil 4-bromobutirato; y utilizando 4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butil 4-metilbenceno sulfonato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, fue obtenido el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC:Rf 0.39 (hexano:acetato de etilo=3:1)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.70-2.00, 2.06-2.20, 2.26-2.38, 2.74, 2.81, 3.62, 3.63, 4.00, 4.62, 6.66, 6.69-6.80, 6.87, 7.20, 7.43

15 El compuesto de la presente invención del Ejemplo 14 (3), también se puede preparar mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 9, utilizando el compuesto del Ejemplo 56 (1), en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 8.

Ejemplo 57

Disodio 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etilil)-1H-indol-1,3-diiil]dibutanoato

20 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 mo/L (0.33 mL) se adicionó a una solución del compuesto (10 mg) preparado en el Ejemplo 9 en tetrahidrofurano (0.10 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.71-1.93, 2.00-2.15, 2.16-2.26, 2.41, 2.73, 2.78-2.86, 4.03, 4.56-4.66, 6.88-6.96, 7.18, 7.44-7.52

25 Ejemplo 58

Disodio 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etilil)-2-metil-1H-indol-1,3-diiil]dibutanoato

Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 57, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 14 (2) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 9, fue obtenido el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

30 ¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.68-1.95, 2.00-2.13, 2.15-2.25, 2.40, 2.68-2.76, 2.80, 4.03, 4.56-4.67, 6.60, 6.80-6.88, 6.89-6.99, 7.04-7.17, 7.47

Ejemplo 59

Disodio 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato

5 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 57, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 14 (3) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 9, fue obtenido el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.70-1.95, 1.98-2.13, 2.15-2.25, 2.40, 2.70-2.85, 4.02, 4.57-4.68, 6.60, 6.91, 6.96-7.08, 7.12, 7.46

Ejemplo 60

Bis(2,6-diamoniohexanoato) 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoato

10 Se adicionó una solución de lisina 0.1 mo/L (0.33 mL) a una solución del compuesto (10 mg) preparado en el Ejemplo 9 en tetrahidrofurano (0.10 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.39-1.56, 1.57-1.74, 1.74-1.98, 1.99-2.14, 2.15-2.27, 2.40, 2.69-2.85, 2.86-2.93, 3.52, 3.96-4.08, 4.58-4.69, 6.89-6.99, 7.19, 7.39-7.54

Ejemplo 61

Bis (2,6-diamoniohexanoato) 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol- 1,3-diil]dibutanoato

20 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 60, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 14 (2) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 9, fue obtenido el compuesto base que tiene las siguientes propiedades físicas.

¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.40-1.56, 1.58-1.95, 2.01-2.14, 2.15-2.25, 2.39, 2.68-2.76, 2.81, 2.86-2.93, 3.53, 4.04, 4.60-4.68, 6.62, 6.81-6.88, 6.90-6.99, 7.03-7.11, 7.14, 7.46

Ejemplo 62

25 Bis (2,6-diamoniohexanoato) 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol- 1,3-diil]dibutanoato

Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 60, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 14 (3) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 9, fue obtenido el compuesto base.

Ejemplo 63

Disodio 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato trihidrato

30 El compuesto (10 g) preparado en el Ejemplo 57 se disolvió en agua (40 mL) y metanol (40 mL) a 53°C. A la solución, se le adicionó 2-propanol (1900 mL) y se enfrió a 5°C. El sólido precipitado se filtró y se secó a 40°C bajo presión reducida. El compuesto fue mantenido a 60% de humedad relativa a 25°C, durante 2 días para obtener el compuesto base (8.2 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

35 ¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.72-1.92, 2.01-2.14, 2.16-2.25, 2.41, 2.73, 2.77-2.87, 4.03, 4.58-4.67, 6.87-6.96, 7.18, 7.45-7.52

Ejemplo 64

Disodio 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato octahidrato

40 El compuesto (10 g) preparado en el Ejemplo 58 se disolvió en agua (20 mL) y metanol (20 mL) a 53°C. A la solución, se le adicionó acetona (750 mL) y se enfrió a 15°C. El sólido precipitado se filtró y se secó a 40°C bajo presión reducida. El compuesto fue mantenido a 75% de humedad relativa a 40°C, durante 10 días para obtener el compuesto base (8.2 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.68-1.95, 2.00-2.13, 2.15-2.25, 2.40, 2.68-2.76, 2.80, 4.04, 4.56-4.68, 6.61, 6.80-6.88, 6.89-6.99, 7.04-7.17, 7.47

Ejemplo 65

Disodio 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato hidrato

- 5 El compuesto (8.5 g) preparado en el Ejemplo 59 se disolvió en agua (22 mL) y metanol (22 mL) a 60°C. A la solución, se le adicionó acetona (430 mL) a temperatura ambiente y se enfrió a 2°C. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener el compuesto base (7.8 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

10 ¹H-NMR (METANOL-D₄): δ 1.67-1.96, 2.00-2.14, 2.15-2.25, 2.39, 2.69-2.85, 3.99, 4.56-4.68, 6.60, 6.91, 6.94-7.06, 7.12, 7.45

Ejemplo Comparativo 1

Ácido 4,4'-[2-metil-7-[(E)-2-{4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}vinil]-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico

- 15 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 47→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo 9, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 2 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 10, y utilizando el correspondiente sulfonato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, fue obtenido el compuesto comparativo que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC:Rf 0.69 (cloroformo:metanol=6:1)

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.62-1.81, 1.81-1.94, 2.19, 2.31, 2.60-2.84, 3.90-4.08, 4.19-4.32, 6.82-7.02, 7.13, 7.31-7.43, 7.54, 7.69, 11.91-12.21

20 Ejemplo Comparativo 2

Ácido 4,4'-[4-fluoro-7-[(E)-2-{4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}vinil]-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico

- 25 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 47→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo 9, utilizando dietil 4,4'-(7-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1,3-diil)dibutanoato (el cual se preparó mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1→Ejemplo 2, utilizando (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-bromo fenil)hidrazina clorhidrato) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 10, y utilizando el correspondiente sulfonato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, fue obtenido el compuesto comparativo que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC:Rf 0.44 (cloruro de metileno:metanol=9:1)

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.57-1.95, 2.13-2.25, 2.17, 2.30, 2.60-2.80, 4.02, 4.19-4.31, 6.71, 6.82, 6.88-7.19, 6.93, 7.53, 7.61, 12.08

30 Ejemplo Comparativo 3

Ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-{4-(4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi)fenil}vinil]-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico

- 35 Mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 47→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo 9, utilizando el dietil 4,4'-(7-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1,3-diil)dibutanoato (el cual se preparó mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1→Ejemplo 2 utilizando (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-bromo fenil)hidrazina clorhidrato) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 10, y utilizando el correspondiente sulfonato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, fue obtenido el compuesto comparativo que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC:Rf 0.44 (cloruro de metileno:metanol=9:1)

40 ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.58-1.95, 2.12-2.24, 2.30, 2.65-2.80, 4.00, 4.26, 6.71, 6.82, 6.91, 7.04, 7.38-7.50, 7.52, 7.61, 12.07

Los efectos del compuesto de la presente invención de la fórmula (I) se pueden confirmar mediante los siguientes experimentos. Aunque los métodos experimentales se describen a continuación, la presente invención no se limita a estos.

Ejemplo Biológico 1: Efectos de los compuestos en el aumento inducido por LTD-4 en niveles de calcio intracelular

Las células de ovario de hámster Chino (CHO) que expresan el receptor $cysLT_1$ humano se sembraron a una densidad de 0.4×10^5 células/pozo en una placa de 96 pozos y se cultivaron en un medio F-12 a 37°C en la presencia de CO_2 al 5%, durante 24 horas. Las células se incubaron en el medio de cultivo que contiene $7.5 \mu\text{M}$ de Fura2-AM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico (HEPES) 20mM y probenecid 2.5mM, a 37°C , durante aproximadamente 60 minutos. Las células Fura2-AM-cargadas se lavaron una vez con solución reguladora de ensayo (solución reguladora de Hank que contiene HEPES 20mM), y el flujo de calcio intracelular LTD4-inducido se determinó utilizando un FDSS2000 (fabricado por Hamamatsu Photonics K.K.). Los compuestos de la presente invención se aplicaron 30 minutos antes de la estimulación de LTD₄, y cambios del tiempo de curso de la respuesta provocada por 100nM de LTD4 se determinó sobre 150 segundos. La actividad antagonista del receptor de los compuestos de la presente invención se evaluó en términos de una intensidad de fluorescencia máxima obtenida hasta 150 segundos después de estimulación con LTD4, y se calculó la concentración inhibidora de 50% (IC_{50}), para cada compuesto.

Como resultado, los compuestos de la fórmula (I) mostraron valores de IC_{50} de $10 \mu\text{M}$ o menos. Por ejemplo, aquellos compuestos preparados en los Ejemplos 9, 14 (2), y 14 (3) mostraron valores de IC_{50} de 1.1, 1.8 y 7.0 nM, respectivamente.

Ejemplo Biológico 2: Efectos de los compuestos en el aumento inducido por LTD-4 en niveles de calcio intracelular

Células HEK293 que expresan el receptor $cysLT_2$ humano se sembraron a una densidad de 1×10^5 células/pozo en una placa de 96 pozos y se cultivaron en un Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) a 37°C en la presencia de CO_2 al 5%, durante 24 horas. Las células se incubaron en el medio de cultivo que contiene Fura2-AM $7.5 \mu\text{M}$, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] etanosulfónico (HEPES) 20mM y probenecid 2.5mM, a 37°C , durante aproximadamente 60 minutos. Las células Fura2-AM-cargadas se lavaron una vez con solución reguladora de ensayo (solución reguladora de Hank que contiene HEPES 20mM), y el flujo de calcio intracelular LTD4-inducido se determinó utilizando un FDSS2000 (fabricado por Hamamatsu Photonics K.K.). Los compuestos de la presente invención se aplicaron 30 minutos antes de la estimulación con LTD4, y los cambios del tiempo de curso de la respuesta provocada por 100nM de LTD4 se determinaron durante 150 segundos. La actividad antagonista del receptor de los compuestos de la presente invención se evaluó en términos de una intensidad de fluorescencia máxima obtenida hasta 150 segundos después de estimulación con LTD4, y se calculó la concentración inhibidora al 50% (IC_{50}), para cada compuesto.

Como resultado, los compuestos de la fórmula (I) mostraron valores de IC_{50} de $10 \mu\text{M}$ o menos. Por ejemplo, aquellos compuestos preparados en los Ejemplos 9, 14 (2), y 14 (3) mostraron valores de IC_{50} de 2.8, 44 y 15nM, respectivamente.

Ejemplo Biológico 3: Efectos de los compuestos en la broncoconstricción inducida por LTD4 en conejillos de indias

Los conejillos de indias fueron anestesiados mediante la inyección de pentobarbital sódico (75 mg/kg, i.p.), y una cánula de polietileno se insertó en la tráquea a la que se le había realizado una incisión. Con el fin de administrar LTD₄, se insertó un catéter en la vena yugular del animal. Un lado de la cánula insertada en la tráquea se conectó con un respirador de volumen controlado para realizar la respiración artificial a un volumen de ventilación de 5 mL y a una velocidad de ventilación de 70 veces/min. LTD₄ se administró por vía intravenosa para inducir la broncoconstricción, y se determinó la resistencia de la vía aérea utilizando el método Konzett-Rossler. Se determinó la respuesta de broncoconstricción, durante 10 minutos después del desafío con LTD4, y la relación de la respuesta de broncoconstricción se determinó y representó como un porcentaje del aumento máximo de presión de insuflación logrado por sujeción de la tráquea. A este respecto, el compuesto de la presente invención se administró por vía oral 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 y 48 horas antes del desafío con LTD₄. En el presente Ejemplo, la relación de inhibición de la broncoconstricción de más del 95% se evaluó como inhibición completa de la broncoconstricción. Las tablas 4 y 5, a continuación muestran los resultados, durante la administración oral de los compuestos de prueba 2 y 24 horas antes del desafío con LTD₄.

Como resultado, se puede ver que un compuesto etinilindol que tiene un triple enlace representado por la fórmula (I) muestra inhibición completa de la broncoconstricción en conejillos de indias, en el caso de administración oral. Adicionalmente, se demostró que el compuesto etinilindol de triple-enlace muestra inhibición completa de la broncoconstricción no solo, durante la administración del compuesto 2 horas antes de desafío con LTD4, sino también, durante la administración del compuesto 24 horas antes del desafío con LTD4. Por ejemplo, como se

muestra en la Tabla 4, los compuestos de los Ejemplos 9, 14 (2), y 14 (3) mostraron inhibición completa de broncoconstricción en conejillos de indias, en el caso de la administración oral. En la Tabla 4, el numeral entre paréntesis representa una dosis del compuesto de prueba, y los numerales dentro de la tabla representan las relaciones de inhibición (%).

5

Tabla 4

| | Ejemplo 9 (1 mg/kg) | Ejemplo 14(2) (1 mg/kg) | Ejemplo 14(3) (1 mg/kg) |
|--|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Administrado 2 horas antes del desafío con LTD ₄ | 98.5 | 99.5 | 99.6 |
| Administrado 24 horas antes del desafío con LTD ₄ | 99.2 | 98.9 | 98.1 |

A saber, se demostró que el compuesto etinilindol de la fórmula (I), es un compuesto que tiene efectos de larga duración incluso con administración oral, y es útil como agente terapéutico oral de enfermedades respiratorias.

10 A este respecto, se determinó una relación de inhibición de broncoconstricción, durante la administración de las mismas dosis de los compuesto etinilindol que tienen un enlace doble de los Ejemplos Comparativos 1 a 3, correspondientes a los compuestos de la Tabla 4. Como se muestra en la Tabla 5 a continuación, hubo inhibición completa en algunos casos, si la administración del compuesto se hizo 2 horas antes del desafío con LTD₄, pero no se logró una inhibición completa si la administración del compuesto se hizo 24 horas antes del desafío con LTD₄. En la Tabla 5, el numeral entre paréntesis representa una dosis del compuesto de prueba, y los numerales dentro de la
15 tabla representan las relaciones de inhibición (%).

Tabla 5

| | Ejemplo Comparativo 1 (1 mg/kg) | Ejemplo Comparativo 2 (1 mg/kg) | Ejemplo Comparativo 3 (1 mg/kg) |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Administrado 2 horas antes del desafío con LTD ₄ | 98.6 | 97.5 | 53.2 |
| Administrado 24 horas antes del desafío con LTD ₄ | 74.1 | 43.2 | 16.1 |

Ejemplos de Formulación

Los Ejemplos de Formulación aplicados al uso práctico de la presente invención se muestran a continuación.

20 Ejemplo de Formulación 1

El ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico (100 g), calcio carboximetil celulosa (agente desintegrante, 20 g), estearato de magnesio (lubricante, 10 g), y celulosa microcristalina (870 g) se mezclaron de una manera convencional y fueron comprimidos para obtener 10,000 comprimidos en donde cada uno de los comprimidos contenía 10 mg del ingrediente activo.

25 Ejemplo de Formulación 2

El ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etinil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico (200 g), manitol (2 kg), y agua destilada (50 L) se mezclaron de una manera convencional. A continuación la solución se filtró a través de un filtro a prueba de polvo, y luego alícuotas de 5 ml se cargaron en ampollas. Las ampollas se trataron con autoclave para obtener 10,000 ampollas en donde cada una de las ampollas contenía 20 mg del ingrediente activo.

30 [Efecto de la Invención]

El compuesto de la presente invención de la fórmula (I), es un compuesto que tiene efectos de larga duración superiores en combinación con una potente actividad antagonista del receptor cysLT₁/cysLT₂, y es por lo tanto muy útil como un agente de larga duración para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en el caso de administración oral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

(1) ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico,

(2) ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, y

5 (3) ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico,
o una sal o un solvato de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil} etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, una sal o un solvato de este.

10 **3.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil} etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, una sal o un solvato de este.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi] fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil] dibutanoico, una sal o un solvato de este.

Fig. 1

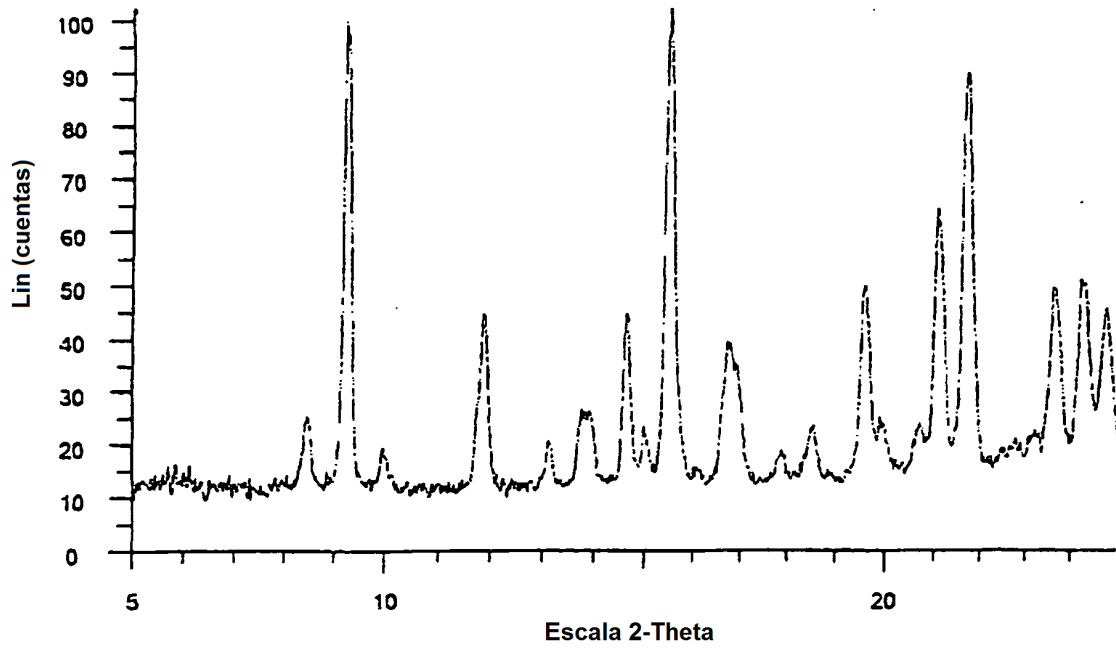


Fig. 2

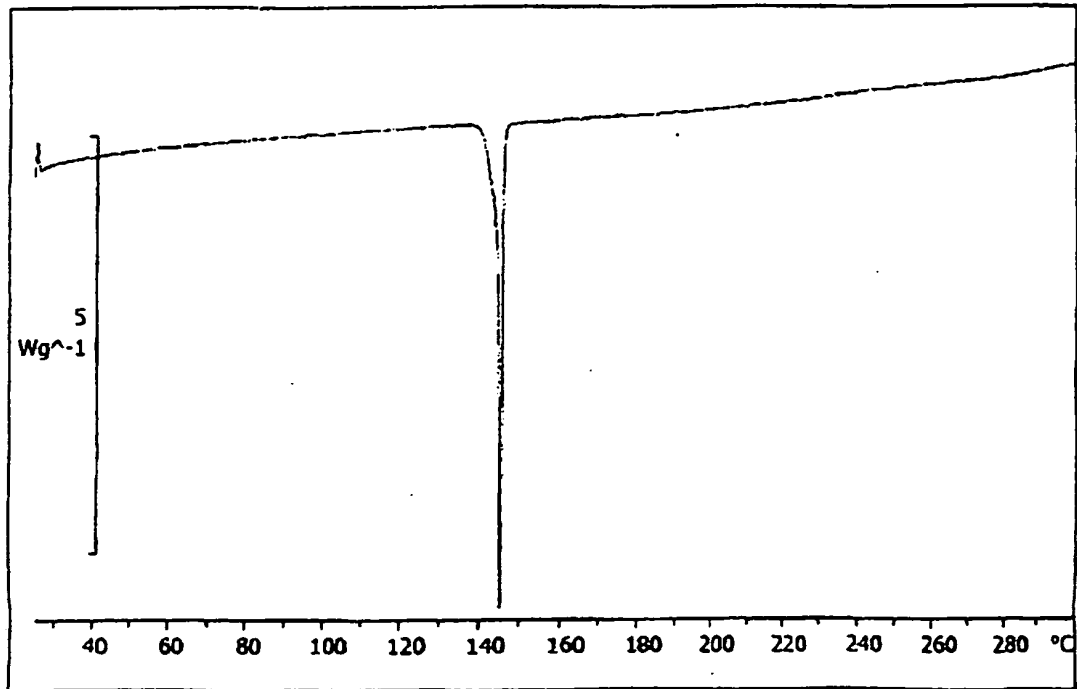


Fig. 3

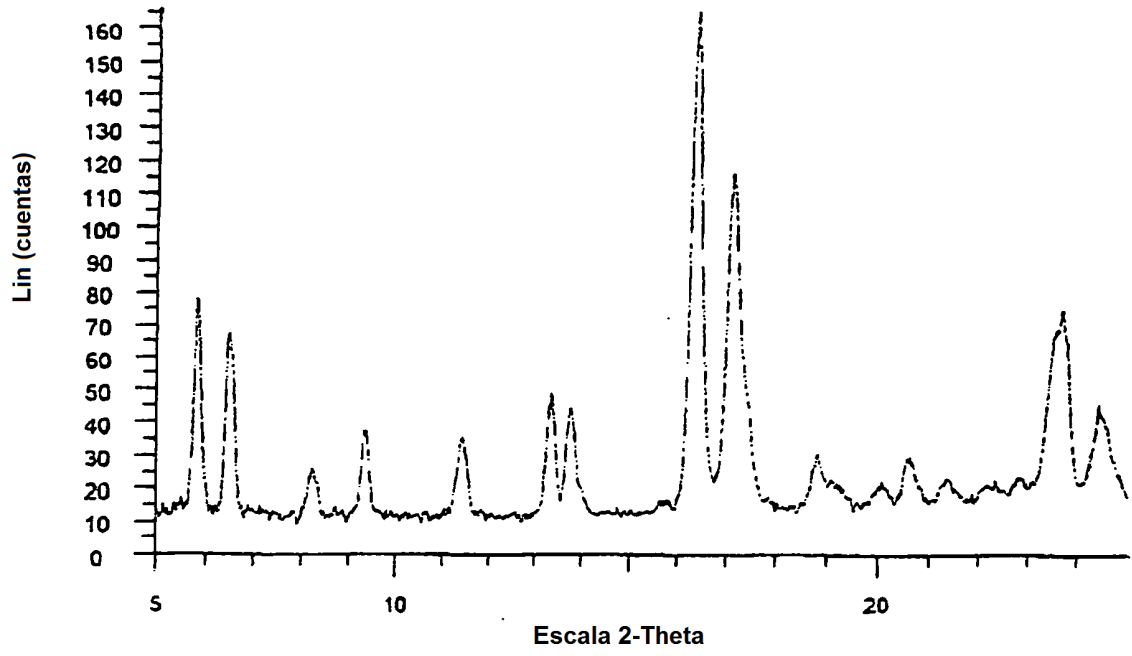


Fig. 4

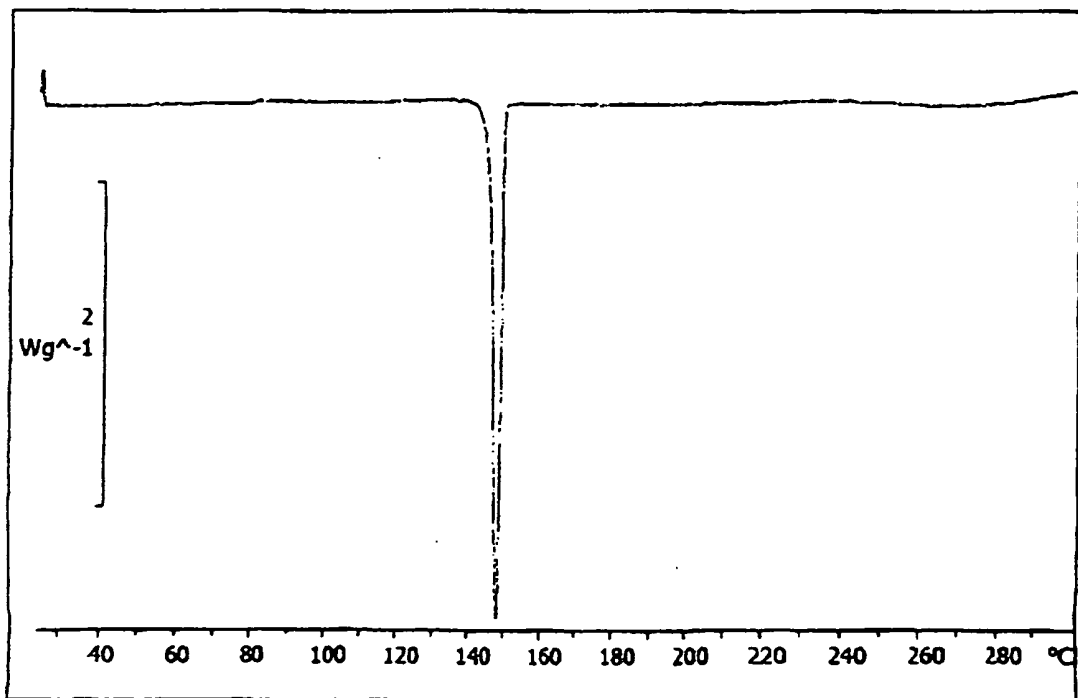


Fig. 5

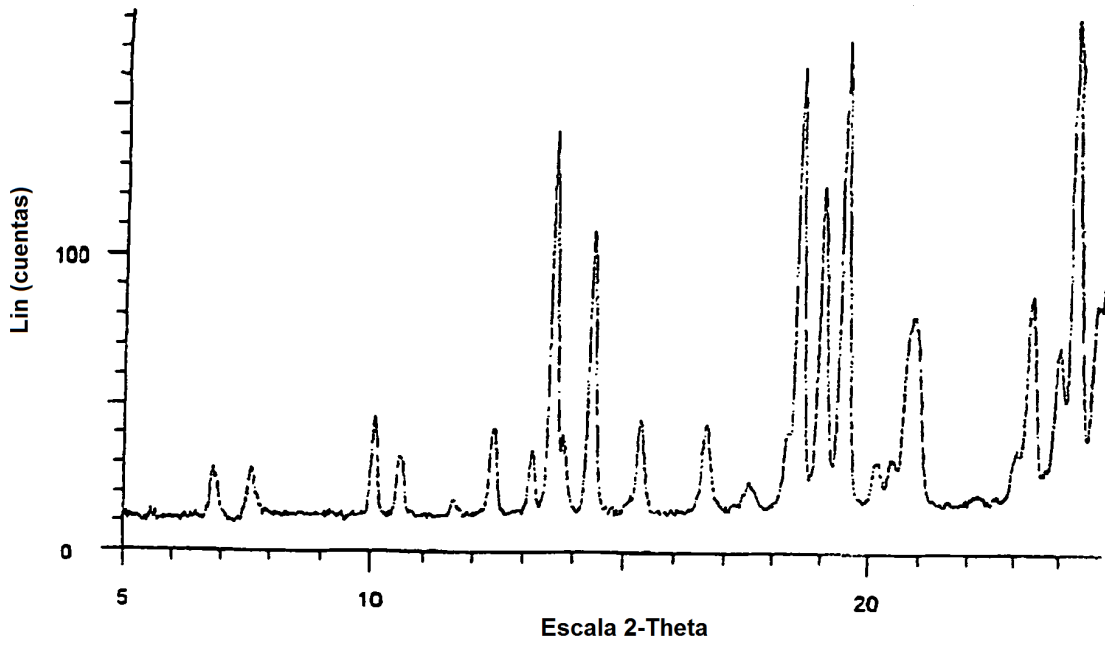


Fig. 6

