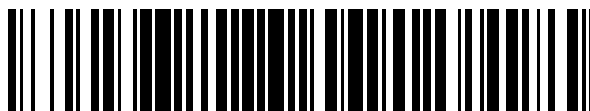


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 491**

51 Int. Cl.:
C07D 209/56 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07704313 .1**
96 Fecha de presentación: **01.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1979316**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Derivados del ácido benzo(f)isoindol-2-ilfenil acético como agonistas del receptor EP4**

30 Prioridad:
03.02.2006 GB 0602237
05.05.2006 GB 0608976

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
BILLINTON, ANDREW;
CLAYTON, NICHOLAS, MAUGHAN;
GIBLIN, GERARD, MARTIN, PAUL y
HEALY, MARK PATRICK

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 491 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido benzo(f)isoindol-2-ilfenil acético como agonistas del receptor EP₄

Esta invención se refiere a derivados de benzo[f]isoindol, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para la fabricación de medicamentos.

5 Los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor EP₄.

Una serie de artículos de recapitulación describen la caracterización y la idoneidad terapéutica de los receptores de prostanoideos así como los agonistas y antagonistas selectivos usados más comúnmente: *Eicosanoids; From Biotechnology to Therapeutic Applications*, Folco, Samuelsson, Maclouf, and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chap. 14, 137-154 y *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1996, 14, 83-87 y *Prostanoids Receptors, Structure, Properties and Function*, S. Narumiya *et al.*, *Physiological Reviews* 1999, 79(4), 1193-126.

10 El receptor EP₄ es un receptor de los siete dominios transmembranales y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. La PGE₂ también tiene afinidad por los otros receptores EP (tipos EP₁, EP₂ y EP₃). El receptor de prostanoideos EP₄ entra en un grupo de receptores normalmente asociados con la elevación de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El receptor EP₄ se asocia con la relajación del músculo liso, la presión intraocular, el dolor (en particular el dolor inflamatorio, neuropático y visceral), la inflamación, neuroprotección, diferenciación de linfocitos, procesos óseos metabólicos, actividades alérgicas, ayuda al sueño, regulación renal, secreción de mucosidad gástrica o entérica y secreción duodenal de bicarbonato. El receptor EP₄ desempeña un importante papel en el cierre del ductus arterioso, en la vasodepresión, inflamación y reestructuración ósea como se reseña por Narumiya en *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2002, 68-69 557-73.

20 Una serie de publicaciones han demostrado que la PGE₂ actuando a través del subtipo de receptor EP₄, y los agonistas de EP₄ solos, puede regular las citocinas inflamatorias después de un estímulo inflamatorio. Takayama *et al.* en *Journal of Biological Chemistry* 2002, 277(46), 44147-54 demostraron que la PGE₂ modula la inflamación durante las enfermedades inflamatorias mediante la reducción de la producción de quimiocinas derivadas de los macrófagos a través del receptor EP₄. En *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2002, 10(7), 2103-2110, Maruyama *et al.* demostraron que el agonista selectivo del receptor EP₄, (ONO-AE1-437) reduce el TNF- α inducido por LPS en la sangre humana completa mientras que aumenta los niveles de IL-10. Un artículo de *Anesthesiology*, 2002, 97, 170-176 da a entender que un agonista selectivo del receptor EP₄, (ONO-AE1-329) inhibía de forma efectiva la hiperalgesia mecánica y térmica y las reacciones inflamatorias en la monoartritis aguda y crónica.

30 Dos artículos independientes de Sakuma *et al.* en *Journal of Bone and Mineral Research* 2000, 15(2), 218-227 y Miyaura *et al.* en *Journal of Biological Chemistry* 2000, 275(26), 19819-23, señalan la formación defectuosa de osteoclastos en células cultivadas procedentes de ratones desprovistos del receptor EP₄. Yoshida *et al.* en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002, 99(7), 4580-4585, mediante el uso de ratones que carecían de cada uno de los subtipos EP del receptor de la PGE₂, identificados como el receptor EP₄ que media en la formación del hueso en respuesta a la administración de PGE₂. Demostraron también que un agonista selectivo del receptor EP₄, (ONO-4819) induce de forma consistente la formación de hueso en los ratones naturales. Adicionalmente, Terai *et al.* en *Bone* 2005, 37(4), 555-562 han demostrado que la presencia de un agonista selectivo del receptor EP₄, (ONO-4819) mejoraba la capacidad inductora de hueso de rhBMP-2, una citocina terapéutica que puede inducir la formación de hueso.

35 Una investigación adicional por Larsen *et al.* muestra los efectos de la PGE₂ sobre la secreción en la segunda parte del duodeno humano que es mediada por el receptor EP₄ (*Acta Physiol. Scand.* 2005, 185, 133-140). También, se ha demostrado que un agonista selectivo del receptor EP₄, (ONO-AE1-329) puede proteger frente a la colitis en ratas (Nitta *et al.* en *Scandinavian Journal of Immunology* 2002, 56(1), 66-75).

40 Doré *et al.* en *The European Journal of Neuroscience* 2005, 22(99), 2199-206 han demostrado que la PGE₂ puede proteger a las neuronas frente a la toxicidad del péptido beta-amiloide mediante la actuación sobre los receptores EP₂ y EP₄. Además Doré ha demostrado en *Brain Research* 2005, 1066(1-2), 71-77 que un agonista del receptor EP₄, (ONO-AE1-329) protege frente a la neurotoxicidad en un modelo agudo de neurotoxicidad en el cerebro.

45 Woodward *et al.* en *Journal of Lipid Mediators* 1993, 6(1-3), 545-53 encontraron que se podía reducir la presión intraocular usando agonistas selectivos de los prostanoideos. Dos informes de *Investigative Ophthalmology & Visual Science* han demostrado que el receptor de prostanoideos EP₄ se expresa en las células epiteliales de las lentes humanas (Mukhopadhyay *et al.* 1999, 40(1), 105-12), y sugieren un papel fisiológico del receptor de prostanoideos EP₄ en la modulación del flujo en la red trabecular del ojo (Hoyng *et al.* 1999, 40(11), 2622-6).

50 Los compuestos que presentan actividad de unión con el receptor EP₄ y sus usos han sido descritos, por ejemplo, en los documentos WO98/55468, WO00/18744, WO00/03980, WO00/15608, WO00/16760, WO00/21532, WO01/010426, EP0855389, EP0985663, WO02/047669, WO02/50031, WO02/50032, WO02/50033, WO02/064564, WO03/103604, WO03/077910, WO03/086371, WO04/037813, WO04/067524, WO04/085430, US04/142969, WO05/021508, WO05/105733, WO05/105732, WO05/080367, WO05/037812, WO05/116010 y WO06/122403.

Derivados de indoprofeno tales como la sal sódica del ácido [4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico han sido descritos por Rufer *et al.* en *Eur. J. Med. Chem. – Chimica Therapeutica*, 1978, 13, 193. El documento WO 02/064564 (Glaxo Group Limited) describe una serie de derivados de benzo[f]isoindol con una afinidad para el receptor EP4.

5 Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención presentan actividades ventajosas *in vivo* e *in vitro* cuando se analizan en los ensayos biológicos que se describen en esta memoria. Se ha demostrado también que ciertos compuestos de la invención presentan ventajosos perfiles farmacocinéticos en rata.

10 La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos como se define en la reivindicación 1,

En una realización de la invención R¹ y R² son iguales y representan alquilo C₁₋₄. En otra realización de la invención R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo

En una realización de la invención, X representa CH₂ e Y representa C=O. En otra realización de la invención, X representa C=O e Y representa CH₂. En otra realización de la invención, tanto X como Y representan C=O.

15 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo constituido por:

ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético;

ácido {4-[1,3-dioxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético;

ácido {4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético;

20 ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético;

ácido {3-fluoro-4-[1-oxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil} acético; y

ácido {4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención cubre todas las combinaciones de las realizaciones descritas en esta memoria.

25 Como se usa aquí, el término "alquilo C₁₋₄" incluye los grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada que contienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo e *iso*-butilo. El término "alquilo C₁₋₆" puede ser interpretado en consecuencia.

Como se usa aquí, F significa flúor.

30 Se debe apreciar que, para uso farmacéutico, las sales mencionadas anteriormente serán sales farmacéuticamente aceptables, pero se pueden usar también otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley and Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables incluyendo bases orgánicas y bases inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, sales férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas naturales; y aminas cíclicas. Las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables particulares incluyen arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano, y similares. Las sales se pueden formar también a partir de resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo resinas de poliamina.

45 Se debe apreciar que los compuestos de la fórmula (I) se pueden producir *in vivo* mediante metabolismo de un profármaco adecuado. Tales profármacos pueden ser por ejemplo ésteres de los compuestos de la fórmula (I) metabólicamente lábiles, fisiológicamente aceptables. Estos se pueden formar por esterificación del grupo ácido carboxílico en el compuesto original de la fórmula (I) con protección previa, cuando sea apropiado, de cualquier otro grupo reactivo presente en la molécula seguido por desprotección si fuera necesario. Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los ésteres de alquilo C₁₋₄, por ejemplo los ésteres de metilo, etilo o *t*-butilo, ésteres de alquenilo C₃₋₆, por ejemplo los ésteres de aminoalquilo sin sustituir o sustituido con alilo (por ejemplo, ésteres de aminoetilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, o 2-(4-morfolino)etilo o ésteres de aciloxialquilo tales como aciloximetilo o 1-

aciloxietilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, 1-pivaloiloxietilo, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 1-(1-metoxi-1-metil)-etilcarboniloxietilo, 1-benzoiloxietilo, isopropoxicarboniloximetilo, 1-isopropoxicarboniloxietilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-ciclohexiloxicarboniloxietilo, 1-(4-tetrahidropirani)carboniloxietilo o 1-(4-tetrahidropirani)carboniloxietilo.

- 5 Se debe entender que la presente invención engloba todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, las mezclas racémicas) de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Puesto que los compuestos de la fórmula (I) se destinan para uso en composiciones farmacéuticas, se deberá entender que se proporciona cada uno de ellos en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos con 50 % de pureza, al menos con 75 % de pureza y al menos con 95 % de pureza (el % se expresa en base peso/peso). Las preparaciones impuras de los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermedios de la presente invención es menos crítica, se puede entender fácilmente que se prefiere la forma sustancialmente pura como para los compuestos de la fórmula (I). Siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.

15 Cuando se deja que alguno de los compuestos de esta invención cristalice o se recristalice en disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su alcance tales solvatos, incluyendo los solvatos de la molécula de ácido libre y los solvatos de las sales derivadas de la molécula de ácido libre. Similarmente, alguno de los compuestos de esta invención se puede cristalizar o recristalizar en disolventes que contienen agua. En tales casos, se puede formar agua de hidratación. Esta invención incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir por procedimientos tales como la liofilización. Esta invención incluye también dentro de su alcance las formas anhidras de los compuestos de la fórmula (I).

Además, las diferentes condiciones de cristalización pueden llevar a la formación de diferentes formas polimórficas de productos cristalinos.

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) son agonistas del receptor EP₄ y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor EP₄.

En particular los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, por ejemplo dolor articular crónico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y de protección de la estructura articular; dolor músculoesquelético; lumbalgia y dolor de cuello; esguinces y distensiones musculares; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con el cáncer y fibromialgia; dolor asociado con la migraña; dolor asociado con la gripe u otras infecciones virales, tales como el catarro común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y colon irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor post-operatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático y los síntomas asociados con el mismo. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; lumbalgia no específica; dolor de la esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia del trigémino; y dolor resultante de traumatismos físicos, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Los síntomas del dolor neuropático incluyen el dolor espontáneo punzante y lancinante, o dolor ardiente, continuo. Además, se incluyen el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), la hipersensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), hipersensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuado después de la separación de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o un déficit de las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

45 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis, y lesiones agudas del tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome del distrés respiratorio, neumopatía de los avicultores, neumopatía de los campesinos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileitis regional, colon irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal, diarrea, estreñimiento); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, tendinitis, bursitis, y síndrome de Sjogren.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como las enfermedades autoinmunes, enfermedades por deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los

compuestos de la fórmula (I) pueden ser eficaces para aumentar la latencia de la infección por VIH.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de enfermedades de activación excesiva o no deseada de las plaquetas, tal como claudicación intermitente, angina inestable, ictus, y síndrome coronario agudo (por ejemplo enfermedades vasculares oclusivas).

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también como un fármaco con acción diurética, o pueden ser útiles para tratar el síndrome de vejiga hiperactiva.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de la impotencia o la disfunción eréctil.

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de las enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo o resorción anormal de los huesos tales como la osteoporosis (especialmente la osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumores malignos con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en la reestructuración ósea y/o ayuda en la generación ósea y/o ayuda en la consolidación de las fracturas.

- 15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también para atenuar los efectos colaterales hemodinámicos de los NSAID y de los inhibidores de la COX-2.

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y estados de choque asociados con una marcada caída de la tensión arterial (por ejemplo choque séptico).

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, particularmente la demencia degenerativa (incluyendo la demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de las neuronas motoras); demencia vascular (incluyendo la demencia por multi-ictus); así como la demencia asociada con las lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismos; infecciones y estados relacionados (incluyendo infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia vitamínica; y deterioro cognitivo ligero asociado con el envejecimiento, particularmente el deterioro de la memoria asociado con la edad.

- 30 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de trastornos neurológicos y pueden ser útiles como agentes neuroprotectores. Los compuestos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento de la neurodegeneración después de un ictus, parada cardíaca, circulación extracorpórea, lesiones cerebrales traumáticas, lesión de la médula espinal o similares.

- 35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveitis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de la disfunción renal (nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis) y disfunción gastrointestinal (diarrea).

- 40 Se debe entender que cuando se hace en esta memoria cualquier referencia a tratamiento, este incluye tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico.

Según una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o veterinaria.

- 45 Según otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una afección que está mediada por la acción, o pérdida de acción, de la PGE₂ en los receptores EP₄.

Según otra realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad tal como el dolor o un trastorno inflamatorio, inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal.

- 50 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones se pueden presentar de manera conveniente para uso en una forma convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables adaptada para uso en medicina humana o veterinaria.

5 Aunque es posible que los compuestos de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables sean administrados como compuesto químico en bruto, es preferible que se presenten como una formulación farmacéutica. Las formulaciones de la presente invención comprenden los compuestos de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables junto con uno o más excipientes o diluyentes aceptables de los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El excipiente o excipientes deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el paciente. Por tanto, en una
10 realización la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y un excipiente o diluyente del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Las formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo la administración subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimidos depot, intradérmica, intratecal, intramuscular por ejemplo por depot e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la vía más adecuada puede depender por ejemplo de la enfermedad y trastorno del paciente. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia (véanse por ejemplo los procedimientos descritos en “Remington – The Science and Practice of Pharmacy”, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 2005 y las referencias incluidas allí). Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto de la
20 fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables (“ingrediente activo”) con el excipiente que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima, el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, moldear el producto en la formulación deseada.

25 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos (por ejemplo comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite. El ingrediente activo se puede presentar también como un bolo, electuario o pasta.
30

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, agente tensoactivo o agente dispersante. Los comprimidos por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y se pueden formular de tal modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.
35

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del pretendido destinatario; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases uni-dosis o multi-dosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden conservar en condiciones de secado por congelación (liofilización) que requieren solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos,
40 gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.
45

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como supositorios con los excipientes habituales tales como manteca de cacao, grasas endurecidas o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen comprimidos para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.
50

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular también como preparaciones de liberación prolongada. Estas formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo como una sal moderadamente soluble.
55

Además de los ingredientes especialmente mencionados antes, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica según el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

5 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en asociación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inhibidores de la COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o parecoxib; inhibidores de la 5-lipoxigenasa; analgésicos tales como paracetamol; los NSAID tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona, naproxeno o ibuprofeno; antagonistas del receptor de leucotrienos; los DMARD tales como metotrexato; bloqueantes del canal de sodio tales como lamotrigina; antagonistas del canal de calcio tipo N; moduladores del receptor NMDA, tales como los antagonistas del receptor de glicina; gabapentina, pregabalina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizantes de las neuronas; inhibidores de la absorción mono-aminérgica tales como la venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁, tales como los triptanes, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; ligandos del receptor EP₁; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; antagonistas EP₁; antagonistas EP₂ y antagonistas EP₃; agonistas del receptor de cannabinoides; antagonistas VR1. Cuando se usan los compuestos en asociación con otros agentes terapéuticos, se pueden administrar los compuestos secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

La invención proporciona por tanto, en una realización adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales. En una realización de la invención, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y paracetamol.

En otra realización más de la invención, se proporciona una combinación que comprende un agonista del receptor EP₄ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y paracetamol. Los agonistas del receptor EP₄ adecuados incluyen los descritos en esta memoria, incluyendo los compuestos de la fórmula (I) y aquellos compuestos descritos en el documento WO02/064564, tal como el ácido {4-[4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil} acético y en el documento WO01/10426, tal como el ácido {4-[4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}-acético.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar de forma conveniente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. En particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, paracetamol y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otra realización se proporciona también una composición farmacéutica que comprende el ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil} acético o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, paracetamol y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar o secuencialmente o simultáneamente por separado o en formulaciones farmacéuticas combinadas.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis que se administra cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas podrán ser fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

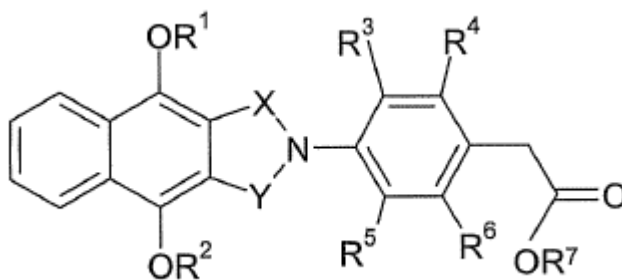
40 Una dosis diaria propuesta de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del hombre varía de 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal al día y más particularmente 0,1 a 3 mg/kg de peso corporal al día, calculado como ácido libre, que se puede administrar como una dosis única o dividida, por ejemplo una a cuatro veces al día. El intervalo de dosis para los seres humanos adultos varía generalmente de 0,1 a 1000 mg/día, tal como de 10 a 800 mg/día, preferiblemente 10 a 200 mg/día, calculado como ácido libre.

45 Una dosis diaria adecuada de paracetamol es hasta 4000 mg al día. Las dosis unitarias adecuadas incluyen 200, 400, 500 y 1000 mg, una, dos, tres o cuatro veces al día.

La cantidad exacta de los compuestos de la fórmula (I) administrada a un receptor, particularmente un paciente humano, será responsabilidad del médico que le atiende. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una serie de factores que incluyen la edad y el sexo del paciente, la enfermedad precisa a ser tratada y su gravedad, la vía de administración y cualquier posible terapia de combinación que pueda ser realizada.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Así, en una realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) en la que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂ y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido aquí anteriormente en relación con la fórmula (I), procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II),

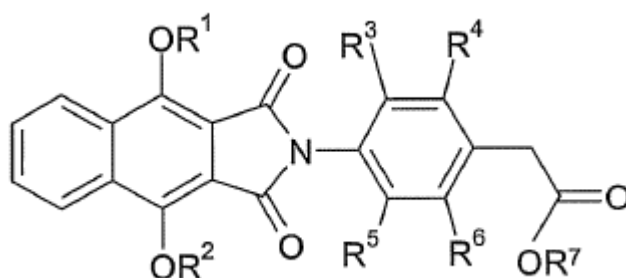


(II)

5 en la que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂; R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido aquí anteriormente en relación con la fórmula (I); y R⁷ representa alquilo C₁₋₆; con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

En una realización, la reacción mencionada antes que comprende un compuesto de la fórmula (II) se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, a reflujo.

10 En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) en la que X e Y representan C=O y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido aquí anteriormente en relación con la fórmula (I), procedimiento que comprende añadir un compuesto de la fórmula (III),



(III)

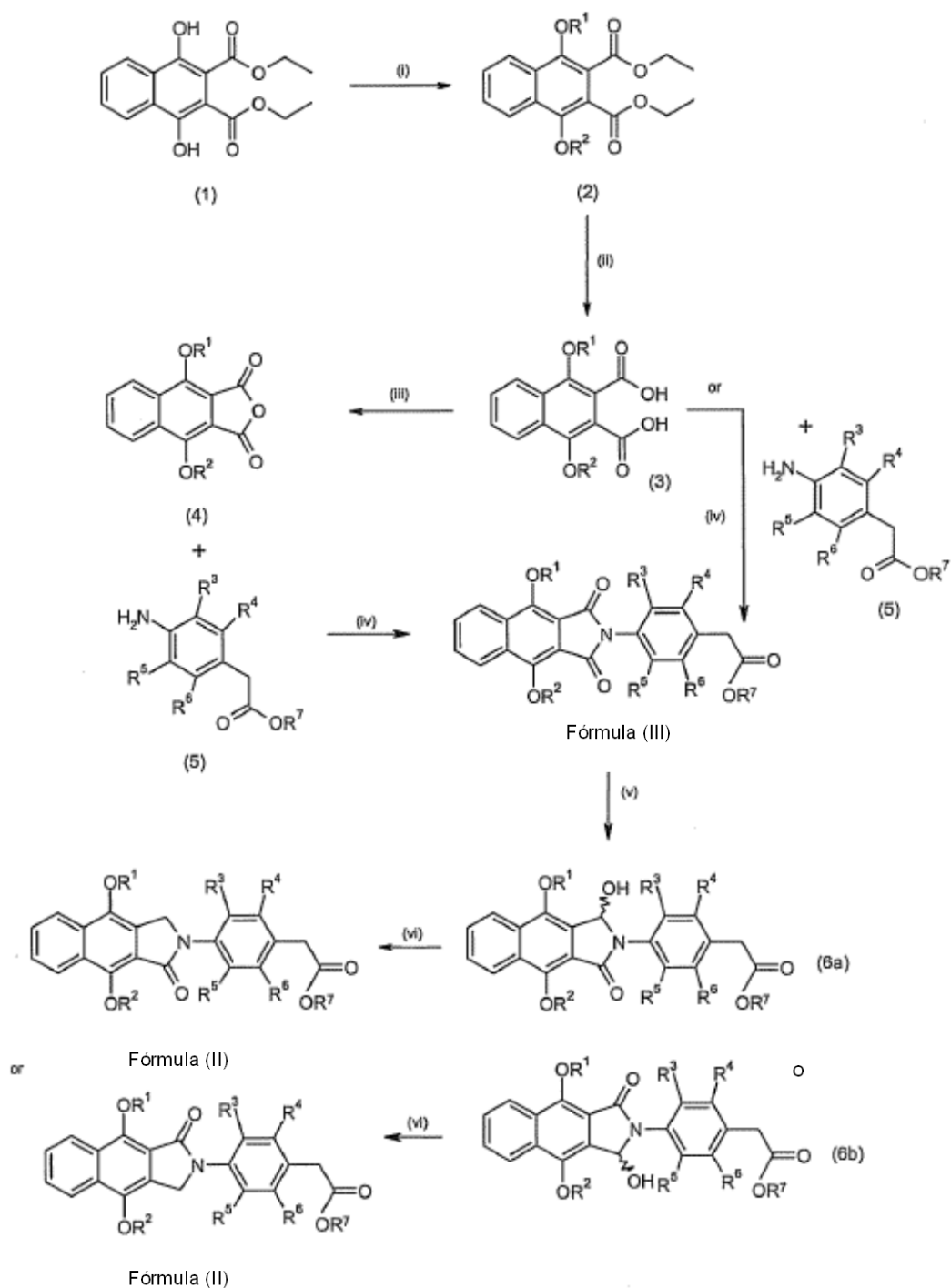
15 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido aquí anteriormente en relación con la fórmula (I); y R⁷ representa alquilo C₁₋₆; a un ácido adecuados o mezcla de ácidos, tal como ácido acético glacial en presencia de ácido clorhídrico, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

20 En una realización, la reacción mencionada antes que comprende un compuesto de la fórmula (III) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 a 110 °C, durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 a 70 horas. En una realización, la relación molar de ácido acético glacial a un ácido, tal como ácido clorhídrico, presente en la mezcla de reacción es 1:1.

25 Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula (I) en la que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂ y R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido aquí anteriormente en relación con la fórmula (I), se pueden preparar también usando las condiciones de hidrólisis ácida indicadas antes.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se pueden preparar según el Esquema 1.

Esquema 1



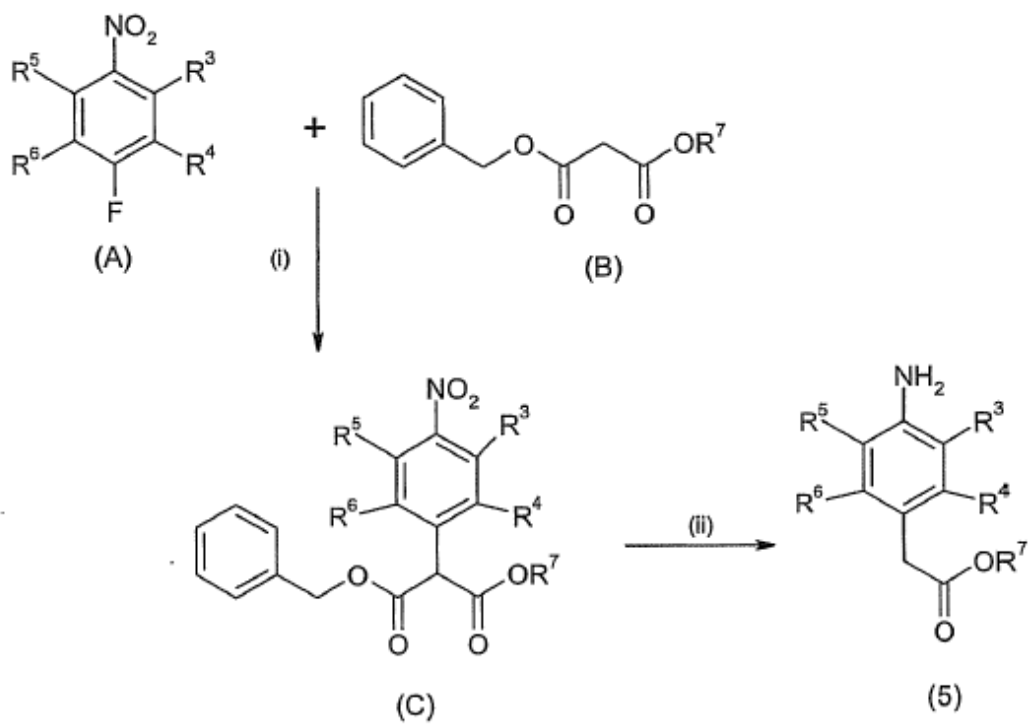
5 (i) R-Br o R-I, K_2CO_3 , acetona; (ii) NaOH/ H_2O , EtOH; (iii) $SOCl_2$, $CHCl_3$ o EtOH; (iv) CH_3CO_2H , opcionalmente DMAP; (v) $NaBH_4$, MeOH/THF; (vi) Et_3SiH , TFA o TFA/DCM o DCM; (donde $R = R^1 = R^2$; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^7 son como se han definido en relación con la fórmula (II)).

Los compuestos de la fórmula (2) en la que $R^1 \neq R^2$ se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (1) en etapas con un haluro de alquilo R^1X , seguido por un segundo haluro de alquilo R^2X , o viceversa, en las condiciones mencionadas anteriormente.

10 El compuesto (1) se puede preparar a partir de ftalato de dietilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de patente internacional, Publicación Número WO02/064564.

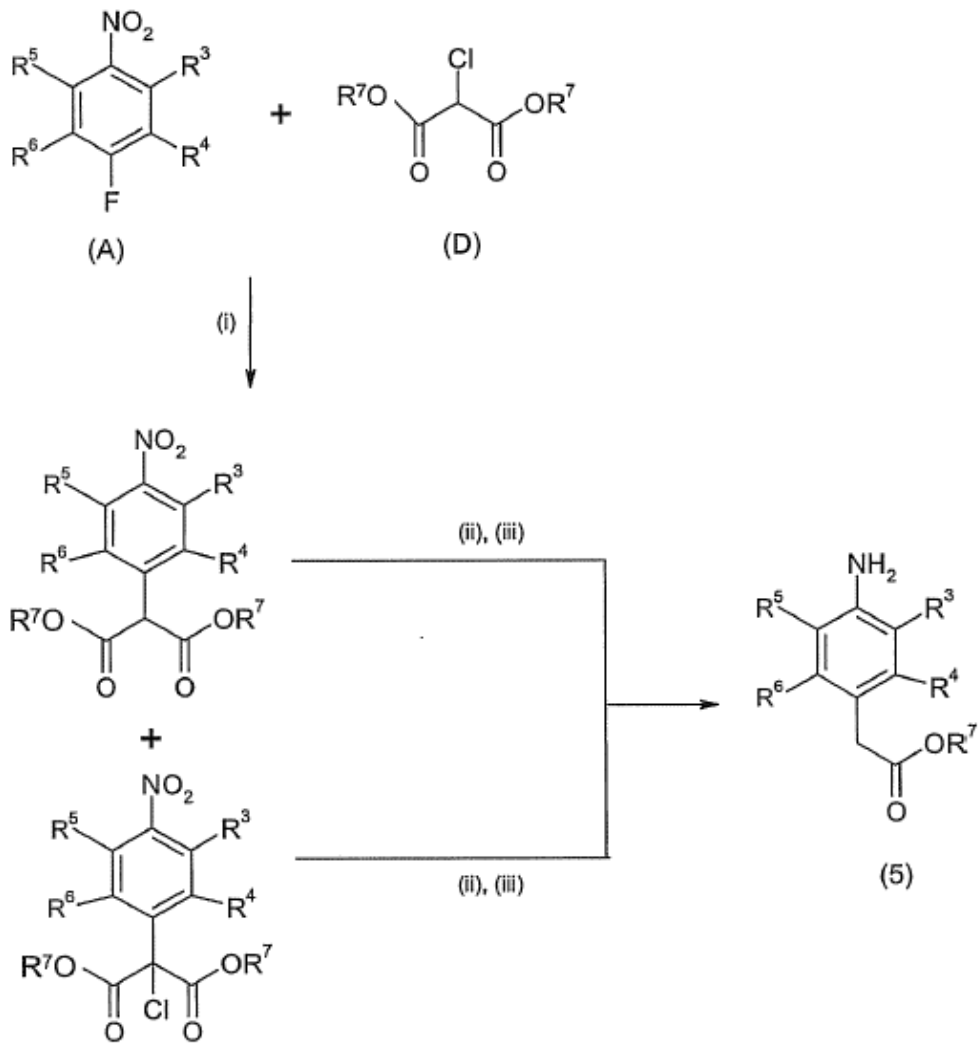
Los compuestos de la fórmula (5) se pueden preparar según los esquemas 2, 3 y 4,

Esquema 2



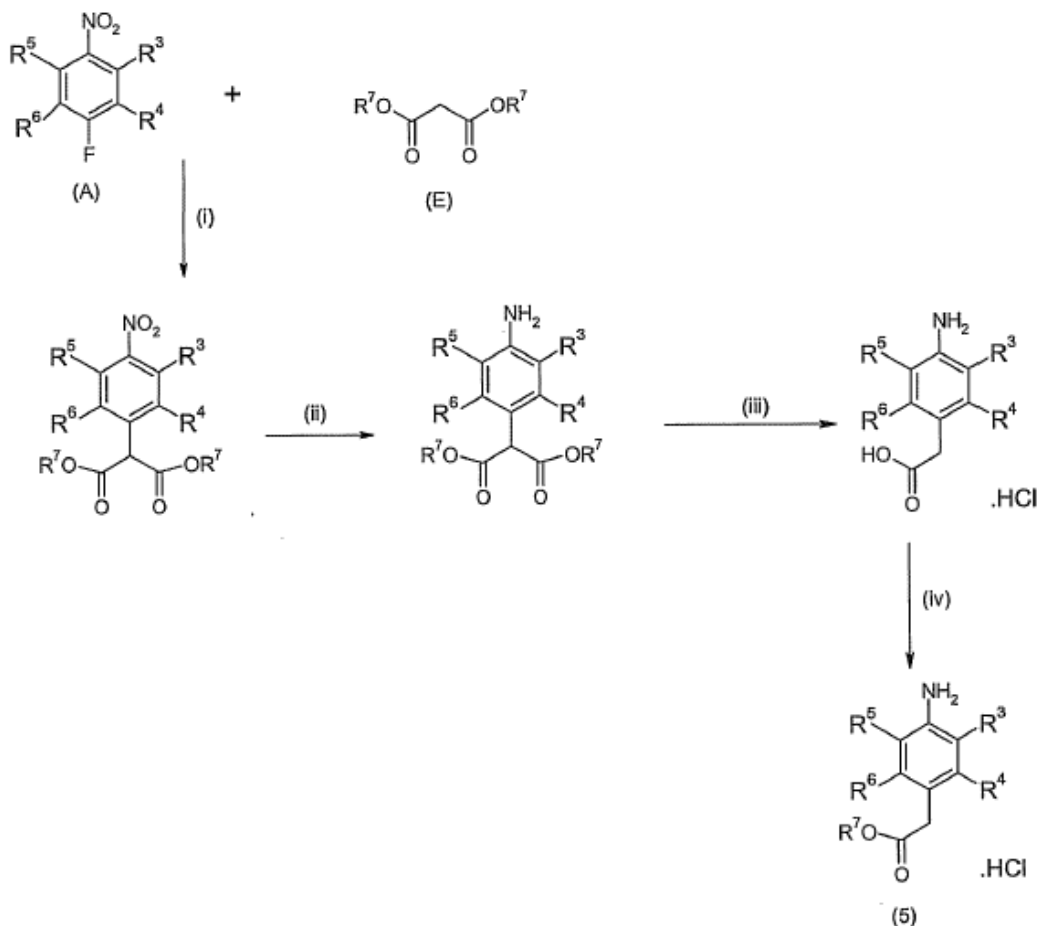
- 5 (i) NaH, DMF seca; (ii) NH₄CO₂H, EtOH, Pd/C; (donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido en relación con la fórmula (II)).

Esquema 3



- 5 (i) NaH, DMF seca; (ii) NH₄CO₂H, EtOH, Pd/C; (iii) NaOH, H₂O, EtOH (donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido en relación con la fórmula (II)).

Esquema 4



5 (i) Base (por ejemplo, K₂CO₃), 50 °C, DMF seca; (ii) H₂, Pd/C; (iii) HCl_(acuoso); y (iv) EtOH, HCl (donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido en relación con la fórmula (II)).

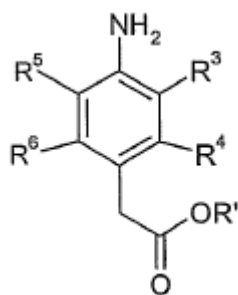
Los compuestos de la fórmula (A) están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo el 2,4-difluoronitrobenceno y el 3,4-difluoronitrobenceno se pueden adquirir de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

10 Los compuestos de la fórmula (B) están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo el malonato de bencilo y etilo se puede adquirir de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

Los compuestos de la fórmula (D) están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo el cloromalonato de dietilo se puede adquirir de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

Los compuestos de la fórmula (E) están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo el malonato de dietilo se puede adquirir de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

15 En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3) o un compuesto de la fórmula (4), como se describen en el Esquema 1, con un compuesto de la fórmula (IV),



(IV)

5 en la que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en relación con la fórmula (I) y R' representa H o alquilo C₁₋₆, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

Los compuestos de la fórmula (IV) en la que R' representa H se pueden preparar por la hidrólisis de los compuestos de la fórmula (5).

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (I). Las Descripciones se refieren a compuestos intermedios.

10 Abreviaturas

DCM	diclorometano
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
15 EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HCl	ácido clorhídrico
CL/EM	cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas
MeOH	metanol
20 MDAP	preparación automática dirigida por masas
NaOH	hidróxido de sodio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos analíticos

25 CL/EM

Columna

Waters Atlantis (4,6 mm x 50 mm). Tamaño de partícula de la fase estacionaria, 3 µm.

Disolventes

A: disolvente acuoso = agua + 0,05 % de ácido fórmico

30 B: disolvente orgánico = acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico

Procedimiento

Tiempo / min	% de B
0	3
0,1	3
4	97
4,8	97
4,9	3
5,0	3

- Caudal, 3 ml/min
 - Volumen de inyección, 5 μ l
- 5
- Temperatura de la columna, 30 °C
 - Intervalo de detección en UV, 220 a 330 nm.

Todos los tiempos de retención se miden en minutos.

Como se usa aquí, 'VC significa volumen de la columna.

RMN

- 10 Los espectros RMN de ^1H se registraron en un espectrofotómetro RMN Bruker AVANCE 400 o en un espectrofotómetro RMN Bruker DPX250. los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en unidades hertz (Hz). Los patrones de desacoplamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete), br (ancho).

15 Técnicas de purificación

La purificación de los ejemplos se puede realizar por procedimientos convencionales tales como cromatografía y/o recristalización usando disolventes adecuados. Los procedimientos cromatográficos incluyen cromatografía en columna, cromatografía rápida, HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), SFC (cromatografía de fluidos supercrítica), y MDAP (preparación automática dirigida por masas).

- 20 El término "Biotage" cuando se usa aquí se refiere a cartuchos preempaquetados con gel de sílice comercialmente disponibles.

Preparación automática dirigida por masas (MDAP)**Columna**

Waters Atlantis: 19 mm x 100 mm (escala pequeña); y 30 mm x 100 mm (escala grande).

- 25 Tamaño de partícula de la fase estacionaria, 5 μ m.

Disolventes

A: disolvente acuoso = agua + 0,1 % de ácido fórmico

B: disolvente orgánico = acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico

Disolvente de preparación = metanol:agua 80:20

- 30 Disolvente para lavado de la aguja = metanol

Procedimientos

Se usaron cinco procedimientos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés:

(1) Escala grande/pequeña 1,0-1,5 = 5-30 % de B

(2) Escala grande/pequeña 1,5-2,2 = 15-55 % de B

(3) Escala grande/pequeña 2,2-2,9 = 30-85 % de B

(4) Escala grande/pequeña 2,9-3,6 = 50-99 % de B

5 El tiempo de cromatografía fue 13,5 minutos, comprendiendo un gradiente de 10 minutos seguido por un lavado de columna de 3,5 minutos y una etapa de reequilibrio.

(5) Escala grande/pequeña 3,6-5,0 = 80-99 % de B

El tiempo de cromatografía fue 13,5 minutos, comprendiendo un gradiente de 6 minutos seguido por un lavado de columna de 7,5 minutos y una etapa de reequilibrio.

Cuando estuvo indicado, se emplearon condiciones de "gradiente suave" como sigue:

10 Gran escala 1,5 a 2,3 min = 13-29 % de B

Gran escala 1,9 a 2,3 min = 25-41 % de B

Gran escala 2,3 a 2,6 min = 37-53 % de B

Gran escala 2,6 a 3,1 min = 49-65 % de B

Gran escala 3,1 a 3,6 min = 61-77 % de B

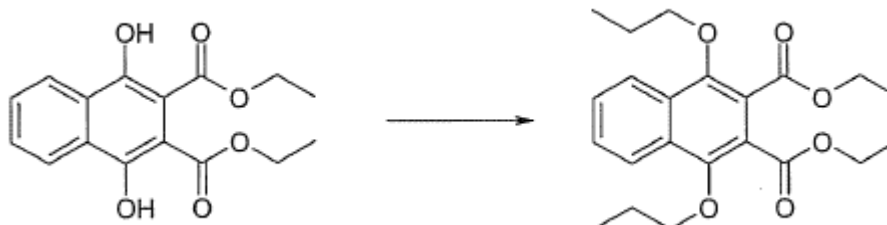
15 Tiempo de cromatografía 13,5 minutos, comprendiendo un gradiente de 10 minutos seguido por un lavado de columna de 3,5 minutos y una etapa de reequilibrio.

Caudal

20 ml/min (pequeña escala) o 40 ml/min (gran escala).

Descripción 1a

20 *1,4-Bis(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo*



25 Se disolvió en acetona (180 ml) el 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo* (11 g, 36,1 mmol) y se añadió carbonato de potasio (24,9 g, 180,5 mmol) y se agitó. Se añadió 1-bromopropano (13,1 ml, 144,4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo (60 °C) durante la noche bajo argón. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se separó por filtración el sólido inorgánico. Se evaporó el disolvente proporcionando un aceite de color pardo anaranjado. Se recogió el residuo en tolueno y se lavó con solución de hidróxido de potasio al 5 %, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el disolvente con vacío proporcionando un aceite pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano. Las fracciones limpias se evaporaron proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (11,45 g, 29,5 mmol).

30 CL/EM: Tr = 3,87, [MH]⁺ 389

Descripción 1b

1,4-Bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo



Se disolvió en acetona (400 ml) 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo* (25 g, 82,2 mmol) y se añadió carbonato de potasio (34 g, 246,5 mmol). Se agitó durante 20 minutos. Se añadió yoduro de etilo (19,8 ml, 248,5 mmol) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 7 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se separó el sólido por filtración. Se evaporó el disolvente proporcionando un aceite anaranjado que se sometió a reparto entre acetato de etilo y salmuera. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (x3) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporó proporcionando un sólido pardo (~29 g). Se purificó el material crudo por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo al 0-15 % en hexano sobre 30 CV (hexano 2CV, EtOAc al 5 %/hexano 2CV, EtOAc al 10 %/hexano 4CV, EtOAc al 12 %/hexano 2CV, EtOAc al 15 %/hexano 20CV). Se evaporaron las fracciones proporcionando un sólido de color rosa. Se trituró en hexano frío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (3 lotes, total 24,83 g, 68,9 mmol).

CL/EM: Tr = 3,52, [MH]⁺ 287.

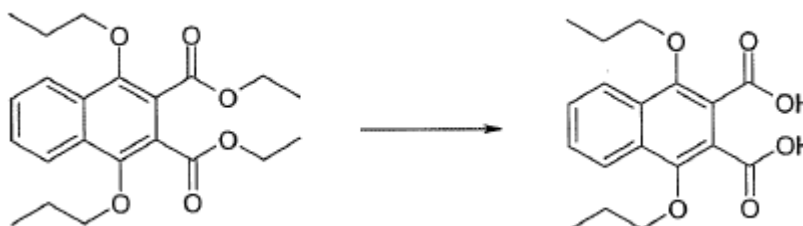
* El 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de patente internacional, Publicación Número WO02/064564.

15 El siguiente compuesto se preparó de manera similar al 1,4-bis(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	1,4-bis(1-metiletoxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	Tr =3,63 [MH] ⁺ 389

Descripción 2a

Ácido 1,4-bis(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico



20

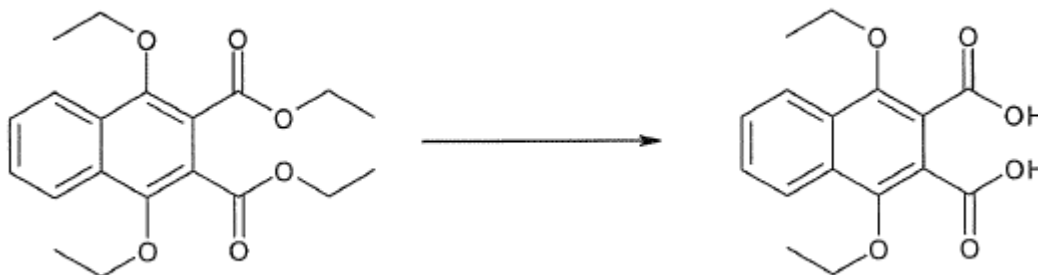
25 Se disolvió en etanol (70 ml) 1,4-bis(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (11,45 g, 29,5 mmol) y se trató con hidróxido de sodio (3,54 g, 88,5 mmol) disuelto en agua (15 ml). Se calentó a 60 °C bajo argón durante 4 horas. Se confirmó que se había completado la reacción por CL/EM y cromatografía en capa fina. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó hasta un tercio del volumen. Se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico (2 N) y

se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (8,91 g, 26,8 mmol).

CL/EM: Tr = 2,74, $[MH]^+$ 333

5 Descripción 2b

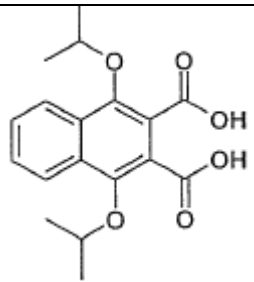
Ácido 1,4-bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico



Se suspendió en etanol (200 ml) 1,4-bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (24,8 g, 68,8 mmol) y se trató con hidróxido de sodio (8,3 g, 206,4 mmol) disuelto en 200 ml de agua. Se añadieron 50 ml más de etanol para ayudar en la agitación. Se calentó a reflujo, 100 °C. Se disolvió todo al calentar. Se mantuvo a reflujo durante 8 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta casi sequedad. Se añadió agua y se agitó en un baño de hielo. Se acidificó con solución de HCl 2 M (~150 ml). Se filtró el precipitado blanco, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (18,77 g, 61,7 mmol).

15 CL/EM: Tr = 2,34, $[MH]^+$ 305

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al ácido 1,4-bis(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	ácido 1,4-bis(1-metiletoxi)-2,3-naftalendicarboxílico	Tr =2,50 $[MH]^+$ 331

Descripción 3a

20 4,9-Bis(propiloxi)nafto[2,3-c]furan-1,3-diona



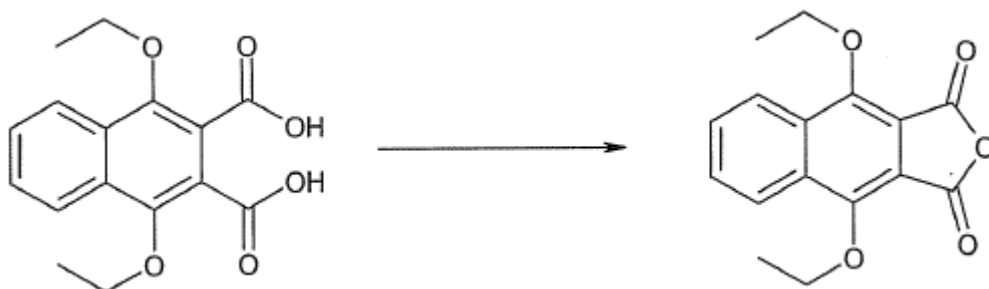
Se suspendió en cloroformo (80 ml) ácido 1,4-bis(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico (8,91 g, 26,8 mmol) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20,5 ml, 281,4 mmol) mientras se vigilaba la temperatura (ningún cambio significativo). Se

calentó la reacción a 65 °C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El sólido pardo amarillento se destiló azeotrópicamente con cloroformo (x3) proporcionando el compuesto del título como un sólido beige (8,74 g, 27,8 mmol).

CL/EM: Tr = 3,77, [MH]⁺ 315

5 Descripción 3b

4,9-Bis(etiloxi)nafto[2,3-c]furan-1,3-diona



10 Se añadió a un matraz de tres bocas ácido 1,4-bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico (10,3 g, 33,8 mmol) y se añadió cloroformo (80 ml) y se agitó. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (49,2 ml, 355,4 mmol) desde un embudo de adición durante 25 minutos mientras se vigilaba la temperatura (ningún cambio). Se calentó la reacción a reflujo (65 °C) durante la noche. La CL/EM indicó que no quedaba ningún material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El producto se destiló azeotrópicamente con cloroformo (x2) para separar las trazas restantes de cloruro de tionilo proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9,86 g).

15 CL/EM: Tr = 3,48, [MH]⁺ 287

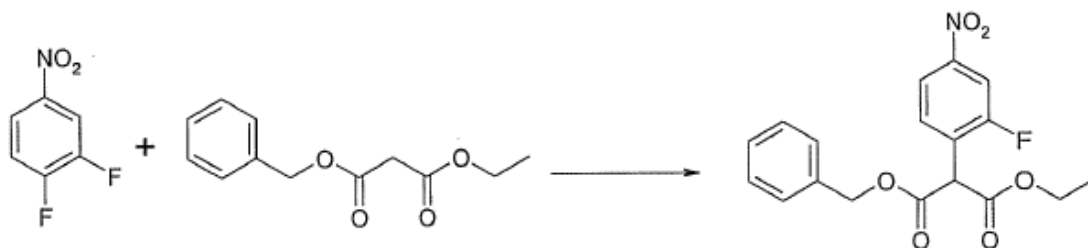
El siguiente compuesto se preparó de manera similar a la 4,9-bis(etiloxi)nafto[2,3-c]furan-1,3-diona usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	<i>4,9-bis(1-metiletoxi)nafto[2,3-c]furan-1,3-diona</i>	Tr =3,6 [MH] ⁺ 315

20

Descripción de referencia 4

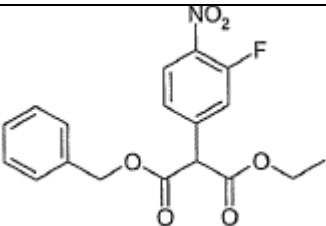
(2-Fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo y fenilmetilo



Se enfrió en un baño de hielo malonato de bencilo y etilo (2,9 g, 12,6 mmol) en DMF seca (20 ml) y se vigiló la temperatura mientras se añadía hidróxido de sodio (504 mg, 12,6 mmol) en porciones. Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta que cesó la evolución de H₂. Se añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (2 g, 12,6 mmol) en atmósfera de argón y se obtuvo un cambio de color rojo oscuro. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 20 horas bajo argón. Se confirmó que se había completado la reacción por cromatografía en capa fina (acetato de etilo al 20 % en hexano). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre ácido clorhídrico 2 N (75 ml) y acetato de etilo (75 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 75 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se evaporaron hasta un aceite amarillo. Por purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexano se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (3,86 g, 10,6 mmol).

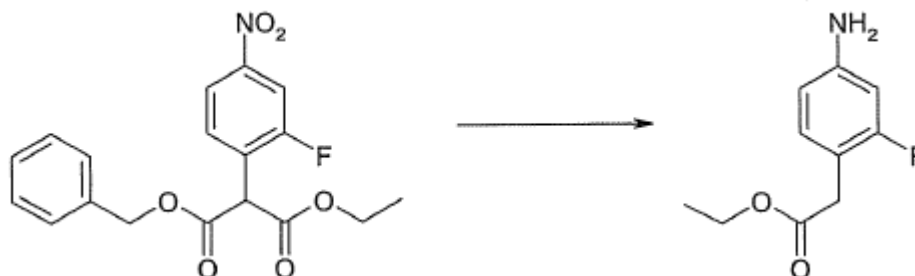
CL/EM: Tr = 3,40, [MH]⁺ 362

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al (2-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo y fenilmetilo usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	(3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo y fenilmetilo	Tr = 3,30 [MH] ⁺ 362

Descripción de referencia 5

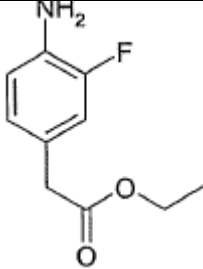
(4-Amino-2-fluorofenil)acetato de etilo



Se trató con formiato de amonio (6,7 g, 10,6 mmol) bajo argón (2-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo y fenilmetilo (3,86 g, 10,6 mmol) disuelto en etanol (50 ml). Se añadió pasta de paladio al 10 % sobre carbón (380 mg) y se agitó la reacción a reflujo durante 3 horas (60 °C). Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se separó el catalizador por filtración a través de celita. Se eliminó el disolvente proporcionando un aceite pardo. Se purificó el material crudo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexano (1.1) a lo largo de 45 minutos. Se evaporaron las fracciones proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (1,26 g, 6,4 mmol).

CL/EM: Tr = 2,10, [MH]⁺ 198

El siguiente compuesto se preparó de manera similar al (4-amino-2-fluorofenil)acetato de etilo usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	(4-amino-2-fluorofenil)acetato de etilo	Tr =2,20 [MH] ⁺ 198

5 Descripción 6

Cloro(3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo y (3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo



Se enfriaron en un baño de hielo 2,4-difluoronitrobenzono (31,5 ml, 287 mmol) y cloromalonato de dietilo (46,5 ml, 287 mmol) disueltos en DMF seca (300 ml). Se añadió hidróxido de sodio triturado en porciones a lo largo de 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió de nuevo la reacción en un baño de hielo y se acidificó con HCl 2 N (~400 ml). Se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml, 1 x 200 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporaron proporcionando un aceite anaranjado (~89 g). Se cargó el material sobre un cartucho de 1,5 kg de Si y se purificó sobre CombiFlash® Companion™ XL eluyendo con 10 volúmenes de columna de acetato de etilo al 0-20 % en hexano. Se evaporaron las fracciones proporcionando cloro(3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo como un aceite amarillo (9,09 g), (3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo como un aceite amarillo (24,7 g), y una mezcla de los 2 como un aceite amarillo que cristalizó en reposo (1,7 g).

Cloro(3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo

CL/EM: Tr = 3,18;

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,32 (6H, t, J=7,8Hz), 4,35 (4H, m), 7,64 (1H, dd, J=11,9, 2,1Hz), 7,56 (1H, ddd, J=8,9, 2,1, 1,1Hz), 8,08 (1H, dd, J=8,7, 7,6Hz).

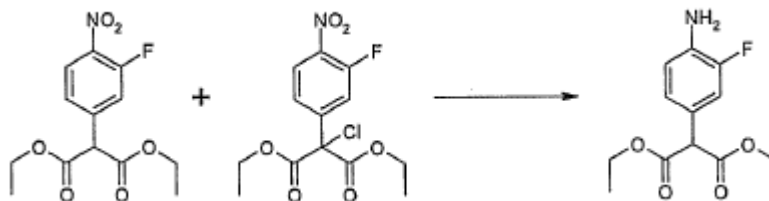
(3-Fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo

CL/EM: Tr = 2,96, MH⁺=300;

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,29 (6H, t, J=7,1Hz), 4,25 (4H, m), 4,67 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=11,5, 1,8Hz), 7,35 (1H, ddd, J=8,6, 1,5, 0,8Hz), 8,06 (1H, dd, J=8,4, 7,9Hz).

Descripción 7

(4-Amino-3-fluorofenil)propanodioato de dietilo

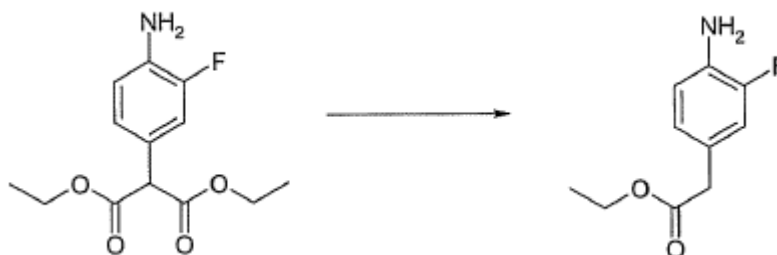


Una mezcla de cloro(3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo y (3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de dietilo (1,7 g, ~5,7 mmol) suspendida en etanol se trató con 5-10 ml de acetato de etilo hasta que se disolvió. Se trató esta solución con Pd al 10 %/C (pasta húmeda) (170 mg) bajo argón y después se añadió formiato de amonio (1,8 g, 5 equivalentes).
 5 Se agitó durante 1 hora a reflujo bajo argón. Se enfrió a temperatura ambiente y se separó el Pd por filtración a través de celita, bajo argón. Se evaporó hasta un aceite pardo ~1,7 g. Se purificó por cromatografía rápida, cartucho 40+™ Si, eluyendo con 10 volúmenes de columna de acetato de etilo al 5-40 % en hexano. Se evaporaron las fracciones proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (722 mg).

CL/EM: Tr = 2,65, MH⁺=270.

10 Descripción 8

(4-Amino-3-fluorofenil)acetato de etilo

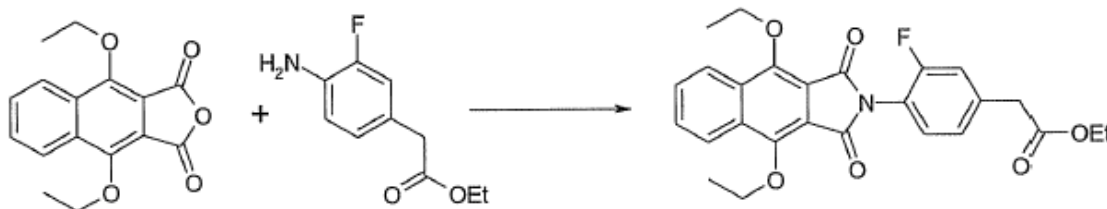


Se disolvió (4-amino-3-fluorofenil)propanodioato de dietilo (11,85 g, 44,1 mmol) en etanol (80 ml) y se trató con NaOH (2,6 g, 1,5 eq.) disuelto en 18 ml de agua proporcionando una solución de color rosa. Se calentó ésta a 90 °C durante una hora hasta que fue completa. Se continuó calentando durante 1 hora más, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se acidificó con HCl 2 N. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporaron proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo que cristalizó lentamente en reposo (6,6 g).
 15

CL/EM: Tr = 2,28, MH⁺=198.

20 Descripción 9

{4-[4,9-Bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo

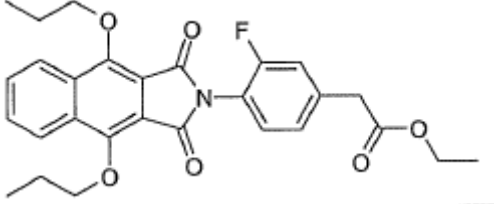
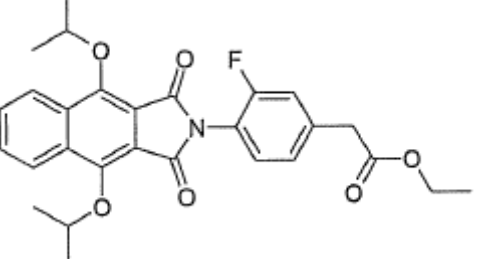


4,9-Bis(etiloxi)nafto[2,3-c]furan-1,3-diona (0,100 g, 0,35 mmol) en ácido acético (5 ml), se trató con DMAP (0,013 g, 0,11 mmol) después con (4-amino-3-fluorofenil)acetato de etilo (0,138 g, 0,70 mmol) y se calentó a reflujo (120 °C) bajo argón durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente proporcionando un aceite pardo anaranjado que se diluyó en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado y después con HCl 2 N. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta un aceite pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (0-20 %) en hexano a lo largo de 30 minutos. Las
 25

fracciones evaporadas se trituraron con hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,110 g, 0,24 mmol, 69 %).

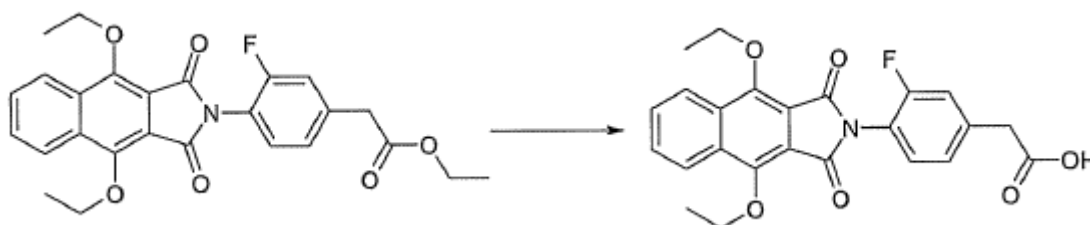
CL/EM: Tr = 3,74, [MH]⁺ 466

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al {4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	{4-[1,3-dioxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acetato de etilo	Tr =4,05 [MH] ⁺ 494
	{4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acetato de etilo	Tr =3,92 [MH] ⁺ 494

Ejemplo 1

Ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético



10

Se disolvió 4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (0,050 g, 0,11 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 2 N (2 ml) lo que produjo un precipitado. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C bajo argón (el precipitado se volvió a disolver) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua, con agitación durante 5 minutos. Se formó un precipitado sólido que se filtró, se lavó con agua, y se recogió proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo. Se secó el producto durante la noche en una estufa de vacío (0,024 g, 0,05 mmol).

15

CL/EM: Tr = 3,27, [MH]⁺ 438

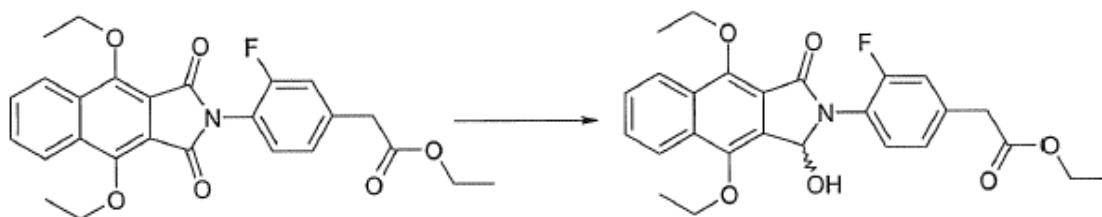
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético usando los materiales de partida apropiados.

20

Ejemplo		Nombre	CL/EM
Ejemplo 2		Ácido {4-[1,3-dioxa-4,9-bis-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzof[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético	Tr =3,63 [MH] ⁺ 466
Ejemplo 3		Ácido {4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1,3-dioxa-1,3-dihidro-2H-benzof[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético	Tr =3,41 [MH] ⁺ 466

Descripción 11

{4-[4,9-Bis(etiloxi)-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzof[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo



5

Se suspendió en metanol (2 ml) {4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxa-1,3-dihidro-2H-benzof[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (0,112 g, 0,24 mmol) y se añadió tetrahidrofurano (3 ml) para disolver el reactante. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C en un baño de hielo y se añadió borohidruro de sodio (0,027 g, 0,72 mmol) en porciones. Se agitó bajo argón durante 2-3 horas a 0 °C. Se añadió más borohidruro de sodio a la reacción para forzar a que se completara. Se evaporó la mezcla de reacción hasta un sólido y se sometió a reparto entre EtOAc y cloruro de amonio (saturado). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (x2) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente proporcionando el compuesto del título como un residuo gomoso, que se trituró con hexano proporcionando un sólido (0,111 g, 0,23 mmol).

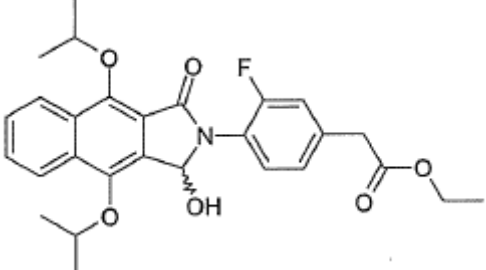
10

CL/EM: Tr = 3,29, [MH]⁺ 468

15

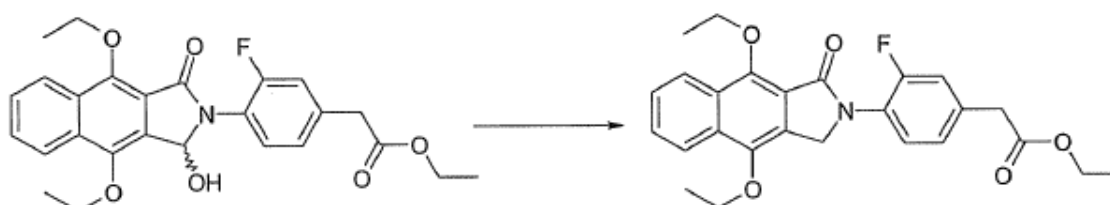
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzof[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	{3-fluoro-4-[1-hidroxi-3-oxo-4,9-bis-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzof[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	Tr =3,64 [MH] ⁺ 496

	<p>{3-fluoro-4-[1-hidroxi-4,9-bis(1-metiletoxi)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</p>	<p>Tr =3,52 [MH]⁺ 496</p>
---	---	--

Descripción 13

{4-[4,9-Bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo



5

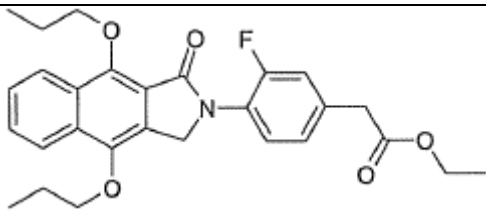
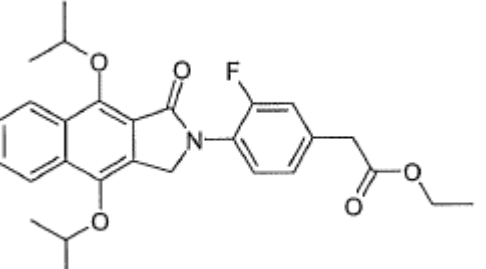
Se disolvió {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (0,111 g, 0,24 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) [solución instantánea de color naranja] y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se trató gota a gota con trietilsilano (0,06 ml, 0,36 mmol) y se agitó a 0 °C bajo argón. La reacción era completa después de 30-60 minutos. Se evaporó el ácido trifluoroacético proporcionando un aceite amarillo que se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (0-20 %) en hexano durante 30 minutos. Se evaporaron las fracciones hasta una goma incolora, que por trituración con hexano dio un sólido blanco (0,072 g, 0,16 mmol).

10

CL/EM: Tr = 3,65, [MH]⁺ 452.

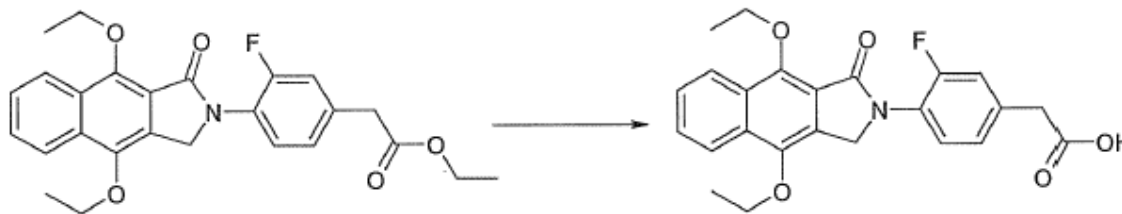
15

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo usando los materiales de partida apropiados.

	Nombre	CL/EM
	<p>{3-fluoro-4-[1-oxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</p>	<p>Tr =3,99 [MH]⁺ 480</p>
	<p>{4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acetato de etilo</p>	<p>Tr =3,87 [MH]⁺ 480</p>

Ejemplo 4

Ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético



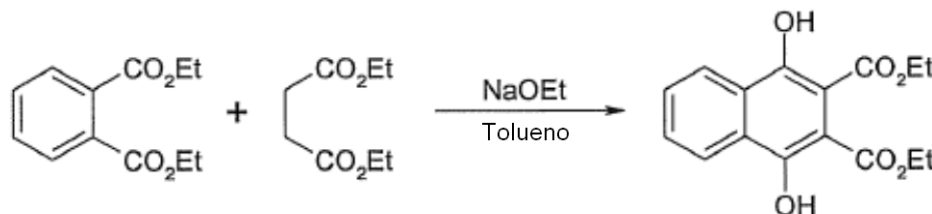
- 5 Se suspendió en etanol (2 ml) {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (0,072 g, 0,16 mmol) y se trató con hidróxido de sodio 2 N (6 ml). Se calentó a reflujo a 100 °C bajo argón durante 1 hora. Por CL/EM se vio que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se añadieron agua y HCl 2 N para acidificar. Se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta un sólido que se secó durante la noche en una estufa de vacío proporcionando el
- 10 compuesto del título (0,038 g, 0,09 mmol).

CL/EM: Tr = 3,14, [MH]⁺ 424.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo		Nombre	CL/EM
Ejemplo 7		Ácido {3-fluoro-4-[1-oxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	Tr =3,52 [MH] ⁺ 452
Ejemplo 8		Ácido {4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil} acético	Tr =3,36 [MH] ⁺ 452

- 15 1,4-Dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo

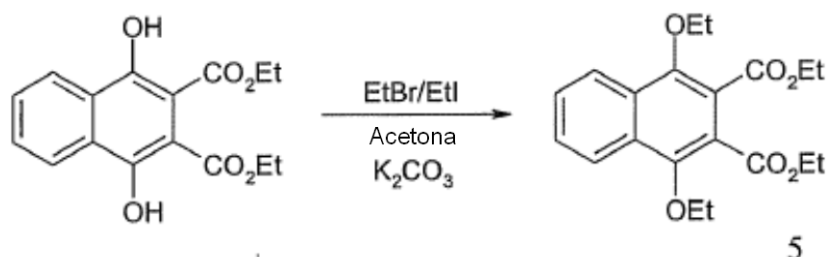


- A una suspensión en agitación de etóxido de sodio (95 %, 750 g, 10,2 mol) en tolueno (7,2 litros, destilados azeotrópicamente para separar el agua), se añadió ftalato de dietilo (1513 ml, 7,6 mol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 70 °C seguido por la adición gota a gota de succinato de dietilo (800 ml, 5,07 mol) a lo largo de un periodo de una hora. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 70 °C en una atmósfera de
- 20

5 nitrógeno durante 18 horas, haciendo seguimiento del consumo de succinato de dietilo por análisis de TLC (sílice, diclorometano). Se enfrió la mezcla de reacción a 5 °C, se añadió agua (7,2 litros) gota a gota y se agitó la suspensión durante 5 minutos antes de parar la agitación y dejar que se separaran las capas. Se recogió la capa acuosa y se ajustó a pH 4,5 por adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado (~600 ml) a 5 °C*. Se aisló el sólido precipitado por filtración, se lavó con agua (2 litros) y se secó por congelación proporcionando el producto puro como un sólido amarillo (0,049 g, 34 % de rendimiento).

*La mezcla acuosa debe ser acidificada tan pronto como sea posible para evitar la hidrólisis del producto deseado.

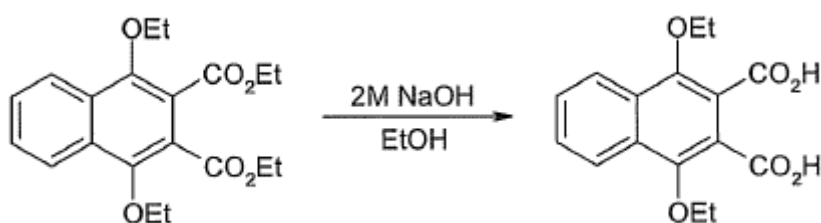
1,4-Bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo



10 Se agitó una suspensión de carbonato de potasio (1728 g, 12,5 mol) en acetona (11 litros) a 40 °C durante dos horas, y después se dejó enfriar a 20 °C. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,4-bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (1087 g, 3,57 mol) y bromuro de etilo* (800 ml, 10,7 mol). Esto fue seguido por calentamiento a reflujo durante 18 horas. La espectroscopia RMN de ¹H indicó una mono-alquilación predominante por lo que se dejó que se enfriara la mezcla de reacción a ~30 °C, se añadió yoduro de etilo (470 ml, 5,88 mol) y después se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas más. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos inorgánicos se lavaron con acetona (3 litros). Por separación del disolvente de los filtrados reunidos a presión reducida se obtuvo el producto deseado como un sólido de color rojo oscuro (1343 g, rendimiento cuantitativo).

*También se puede usar en esta reacción yoduro de etilo y puede ser preferible a gran escala debido al bajo punto de ebullición del bromuro de etilo.

20 **Ácido 1,4-bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico**



25 A una solución en agitación de 1,4-bis(etiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (1343 g, 3,73 mol) en etanol (5,5 litros), se añadió solución de hidróxido de sodio 2 M (5,5 l, 11,0 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas, haciendo seguimiento del progreso de la reacción por espectroscopia ¹H RMN. Se enfrió entonces la mezcla a 0 °C durante 18 horas antes de aislar el sólido cristalizado por filtración, lavando con etanol (5 l) y secando en una estufa de vacío a 60 °C hasta peso constante, con lo que se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (903,7 g, permanece ~11 % de agua determinada por Karl-Fischer, 62 % de rendimiento).

Datos biológicos

Ensayo de cAMP *in vitro*

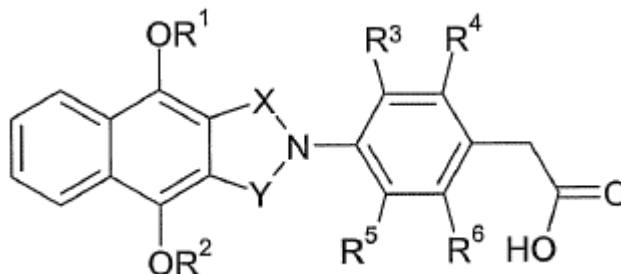
30 Se realizaron estudios utilizando células HEK-293(T) que expresan el receptor de prostanoides EP₄ humano recombinante (células HEK-EP₄). Se cultivaron las células como un cultivo monocapa en DMEM-F12/F12 que contiene glutamax II (Gibco) y suplementado con 10 % de suero fetal bovino y 0,4 mg/ml de 1 G418. Se pre-trataron las células HEK-EP₄ 24 horas y 30 minutos antes del experimento con indometacina 10 μM y se recogieron usando Verseno que contiene indometacina 10 μM. Se volvieron a suspender las células en tampón de ensayo (DMEM:F12, indometacina 10 μM y IBMX 200 μM) a 1 x 10⁶ células por ml y se incubaron durante 20 min a 37 °C. Después, se añadieron 50 μl de células a 50 μl de agonista (compuesto de la fórmula (I)) y se incubaron a 37 °C durante 4 minutos antes de parar las reacciones con 100 μl de tritón X-100 al 1 %. Se determinaron los niveles de cAMP en los lisados celulares usando un ensayo de unión de competición. En este ensayo se midió la capacidad de los lisados celulares para inhibir la unión de

5 3H-cAMP (Amersham) a la subunidad de unión de la proteína cinasa A y se calcularon los niveles de cAMP a partir de una curva patrón. Los datos para cada compuesto se expresaron como % de la respuesta a una concentración máxima 10 nM del agonista estándar de la PGE2. Para cada compuesto se calcularon la respuesta máxima y la concentración del compuesto que causa el 50 % de su respuesta máxima. La actividad intrínseca se expresa en relación con la respuesta máxima a la PGE2. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos fueron adquiridos comercialmente de Sigma.

Los Ejemplos de la presente invención se ensayaron en el ensayo mencionado antes y presentaron una media de los valores de pCE_{50} de 6,8 o más alta, y una media de las actividades intrínsecas de 50 % o más alta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,



(I)

5 en la que,

R¹ y R² representan independientemente alquilo C₁₋₄;

en la que R³ representa F y R⁴, R⁵ y R⁶ representan H; y

X e Y representan independientemente CH₂ o C=O, con la condición de que al menos uno de X e Y represente C=O.

2. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que R¹ y R² son iguales y representan alquilo C₁₋₄.

10 3. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo.

4. Un compuesto de la fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que tanto X como Y representan C=O.

5. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

15 ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}-acético;

ácido {4-[1,3-dioxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}-acético;

ácido {4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}-acético;

ácido {4-[4,9-bis(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}-acético;

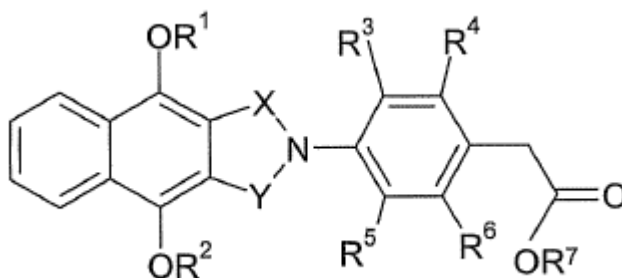
ácido {3-fluoro-4-[1-oxo-4,9-bis(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}-acético; y

20 ácido {4-[4,9-bis(1-metiletoxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}-acético;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, en la que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂ y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II),

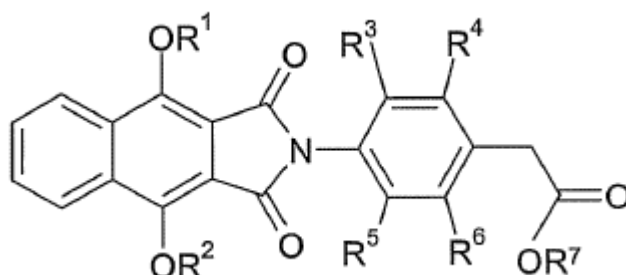
25



(II)

en la que, uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂; R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en relación con la fórmula (I); y R⁷ representa alquilo C₁₋₆; con una base adecuada, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

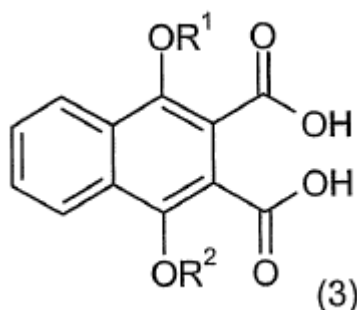
- 5 7. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, en la que X e Y representan C=O y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1, procedimiento que comprende añadir un compuesto de la fórmula (III),



(III)

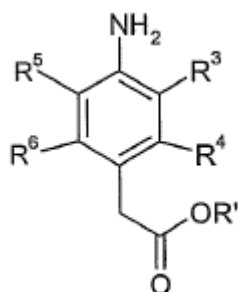
- 10 en la que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1; y R⁷ representa alquilo C₁₋₆; a un ácido o mezcla de ácidos adecuados, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

- 15 8. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3),



(3)

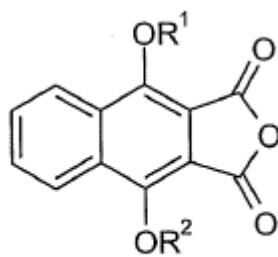
con un compuesto de la fórmula (IV),



(IV)

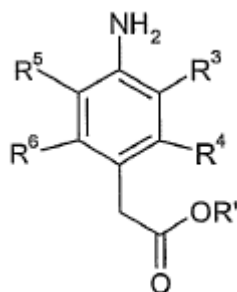
- 20 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1, y R' representa H o alquilo C₁₋₆, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (4),



(4)

con un compuesto de la fórmula (IV),



(IV)

en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1, y R' representa H o alquilo C₁₋₆, y opcionalmente formar después una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro.

- 5
10. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, para uso en medicina humana o veterinaria.
11. Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una afección que está mediada por la acción, o pérdida de acción, de la PGE₂ en los receptores EP₄.
12. El uso de un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que está mediada por la acción de la PGE₂ en los receptores EP₄.
15. 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 y un excipiente o diluyente del mismo farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.
20. 15. Una formulación farmacéutica que comprende una combinación de un agonista del receptor EP₄ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y paracetamol, conjuntamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Una formulación farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 y paracetamol, conjuntamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25