

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 192**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07719615 .2**

96 Fecha de presentación: **23.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2013169**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Derivados de indol amida como antagonistas del receptor EP4**

30 Prioridad:

24.04.2006 US 794557 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**MERCK CANADA INC. (100.0%)
16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, QC H9H 3L1, CA**

72 Inventor/es:

**BOYD, MICHAEL;
COLUCCI, JOHN y
WANG, ZHAOYIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 192 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol amida como antagonistas del receptor EP4

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y procedimientos para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina E, y a determinadas composiciones farmacéuticas de los mismos. De forma más particular, los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferentes de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y de los opiáceos, y son antagonistas del dolor y de los efectos inflamatorios de las prostaglandinas de tipo E.

Tres artículos de revisión describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores prostanoides así como los agonistas y los antagonistas selectivos usados de manera más común: los eicosanoides: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Macclouf, y Velo eds, Plenum Press, Nueva York, 1996, cap. 14, 137-154; Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87; y Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 2002, 69, 557-573.

De este modo, los agonistas o los antagonistas selectivos de ligandos de prostaglandina, dependiendo del subtipo del receptor de prostaglandina E que se considere, tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a las de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos convencionales, y además, tienen efecto sobre la homeostasis vascular, la reproducción, la función gastrointestinal y el metabolismo óseo. Estos compuestos pueden tener una capacidad disminuida para inducir algunos de los efectos secundarios basados en los mecanismos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son inhibidores indiscriminados de la ciclooxigenasa. En particular, se cree que los compuestos poseen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido de efectos secundarios renales, un efecto reducido sobre los tiempos de hemorragia y una capacidad disminuida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina.

En The Journal of Clinical Investigation (2002, 110, 651-658), los estudios sugieren que la inflamación crónica en ratones inducida por la inyección de un anticuerpo de colágeno está mediada principalmente a través del subtipo EP4 de los receptores de PGE₂. Los documentos de publicación de solicitud de Patente WO 96/06822 (7 de marzo, 1996), WO 96/11902 (25 de abril, 1996) y EP 752421-A1 (08 de enero, 1997) desvelan compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas.

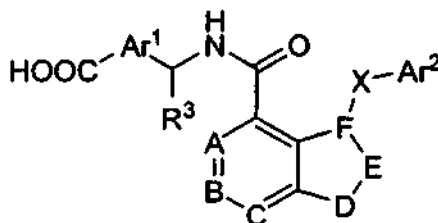
La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son antagonistas del subtipo EP4 de los receptores de PGE₂. Por lo tanto los compuestos podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades o de afecciones mediadas por el receptor EP4, tales como dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide y cáncer.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a derivados de indol amida como antagonistas del receptor EP4 útiles para el tratamiento de enfermedades o de afecciones mediadas por EP4, tales como dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide y cáncer. También se incluyen las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso en procedimientos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye un género de compuestos de Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

cada uno de A, B y C se selecciona independientemente entre N, CH y C(R¹);

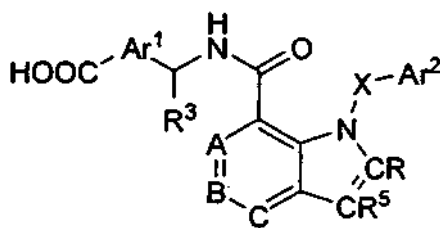
-D-E-F- se selecciona entre el grupo que consiste en:

- C(R⁵)=C(R)-N-,

- C(R)=N-C(R)-,
- C(R)=N-N-,
- N=C(R)-N-,
- N=N-N-,
- C(R)₂-N=C-,
- N(R)-C(R)=C-,
- N(R)-N=C-,
- O-N=C- y
- S-N=C-

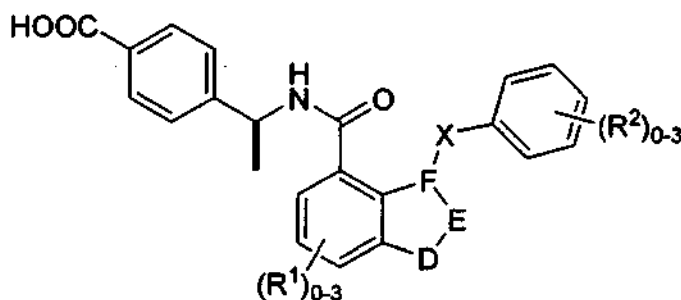
- 10 en los que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo;
- R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo;
- X es un enlace, -CH₂- ó -CH₂-CH₂-, y X puede ser adicionalmente -S- cuando -D-E-F- es -C(R⁵)=N-C(R)-;
- 15 Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o un análogo condensado de cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en la que Ar² está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R² y Ar¹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R⁴; y R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo. Los grupos R¹, R² y R⁴ múltiples pueden representar miembros diferentes el grupo, es decir, un grupo R² sustituido sobre Ar² puede ser halo y otro grupo R² sustituido sobre Ar² puede ser alquilo C₁₋₄.

Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, el orden de -D-E-F- en los miembros listados del grupo se debería leer de izquierda a derecha. Por ejemplo, cuando -D-E-F- es -C(R⁵)=C(R)-N-, D corresponde a -C(R⁵)=, E corresponde a =C(R)- y F corresponde a -N-, de modo que el compuesto de Fórmula I es como sigue:



- 25 Dentro del género, la presente invención incluye un primer subgénero de compuestos de Fórmula I en la que R³ es metilo.
- También dentro del género, la presente invención incluye un segundo subgénero de compuestos de Fórmula I en la que Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴.
- 30 También dentro del género, la presente invención incluye un tercer subgénero de compuestos de Fórmula I en la que Ar² es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R².
- También dentro del género, la presente invención incluye un cuarto subgénero de compuestos de Fórmula I en la que cada A, B y C se selecciona independientemente entre CH y C(R¹).

También dentro del género, la presente invención incluye un quinto subgénero de compuestos de Fórmula Ia



- 35 **Ia**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- D-E-F- se selecciona entre el grupo que consiste en:

- $C(R^5)=C(R)-N-$,
- $C(R)=N-N-$,
- $N(R)-C(R)=C-$,
- $N=C(R)-N-$ y
- $N=N-N-$,

en los que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} y acetilo;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} y acetilo;

X es un enlace o $-CH_2-$; y

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} y acetilo.

Dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que X es $-CH_2-$.

También dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que: cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo; R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo; y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo.

También dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que -D-E-F- es $-C(R^5)=C(R)-N-$.

También dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que -D-E-F- es $-C(R)=N-N-$.

También dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que -D-E-F- es $-N(R)-C(R)=C-$.

También dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que -D-E-F- es $-N=C(R)-N-$.

También dentro del quinto subgénero, la presente invención incluye una clase de compuestos de Fórmula Ia en la que -D-E-F- es $-N=N-N-$.

La presente invención también incluye un compuesto seleccionado entre los siguientes:

- (1) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (2) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-clorobencil]-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (3) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (4) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[2-(3-clorofenil)etil]-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (5) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-clorobencil]-3-metil-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (6) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (7) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-acetil-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (8) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (9) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (10) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-clorobencil]-2-metil-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (11) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-clorobencil]-1H-indazol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico; ácido 4-[(1S)-1-[(1-[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indazol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (12) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-(3-clorofenil)tio]-1H-indol-4-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (13) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[3-(3-clorobencil)-1H-indol-4-il]carbonil)amino]etil]benzoico;
- (14) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-benzotiazol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico; y
- (15) ácido 4-[(1S)-1-[(1-[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-1,2,3-benzotiazol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

La presente invención también incluye un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria.

La presente invención también incluye un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal que padece una afección que está mediada por la acción de la PGE2 en

los receptores EP4, cuyo procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención también incluye el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que está mediada por la acción de la PGE2 en los receptores EP4.

5 Definiciones

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi, alcanoílo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares.

10 "Fluoroalquilo" significa alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor.

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares.

15 "Alquinilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

20 "Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados mono o bicíclicos, cada uno de los cuales tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Un "análogo condensado" de cicloalquilo significa un anillo monocíclico condensado con un grupo arilo o heteroarilo en el que el punto de unión está en la parte no aromática. Los ejemplos de cicloalquilo y análogos condensados del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo, y similares.

"Alcoxi" significa grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen el número de átomos de carbono indicado. Alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

25 "Cicloalcoxi" significa cicloalquilo como se ha definido anteriormente unido a un átomo de oxígeno, tal como ciclopropiloxi.

"Fluoroalcoxi" significa alcoxi como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor.

30 "Arilo" significa anillos aromáticos mono o bicíclicos que contienen solamente átomos de carbono. Un "análogo condensado" de arilo significa un grupo arilo condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión está en la parte aromática. Los ejemplos de arilo y análogos condensados del mismo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, 1,4-benzodioxanilo, y similares.

35 "Heteroarilo" significa un anillo aromático mono o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Un "análogo condensado" de heteroarilo significa un grupo heteroarilo condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión está en la parte aromática. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, y similares.

40 "Heterociclilo" significa anillos saturados mono o bicíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, conteniendo cada uno de dichos anillos de 3 a 10 átomos en el que el punto de unión puede ser un carbono o un nitrógeno. Un "análogo condensado" de heterociclilo significa un heterociclo monocíclico condensado con un grupo arilo o heteroarilo en el que el punto de unión está en la parte no aromática. Los ejemplos de "heterociclilo" y análogos condensados del mismo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroindolilo, y similares. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- ó 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o N-sustituido-(1H,3H)-pirimidina-2,4-dionas (uracilos N-sustituidos).

"Halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

50 Los compuestos de Fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y de esta manera se pueden presentar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende abarcar la totalidad de tales formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, a los que se hace referencia como tautómeros. Un ejemplo tal puede ser una cetona y su forma enol conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos se incluyen en compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I se pueden separar en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o EtOAc o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de este modo se puede separar en los estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de una amina ópticamente activa como agente de resolución o en una columna quiral de HPLC.

De forma alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de Fórmula general I se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros con una configuración conocida.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales que derivan de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio son particularmente preferentes. Las sales que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar las sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico son particularmente preferentes.

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidades

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor EP4 y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor EP4.

A la vista de su capacidad para unirse al receptor EP4, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los trastornos que siguen. De este modo, los compuestos de la presente invención son útiles como analgésicos. Por ejemplo son útiles en el tratamiento del dolor articular crónico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de la modificación de la enfermedad y de la conservación de la estructura de las articulaciones; dolor musculoesquelético; dolor de cuello y de la espalda inferior; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido de forma simpática; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migrañas; dolor asociado con la gripe u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos de la funcionalidad intestinal tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollar a continuación una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de haber curado la lesión original. La lesión neuronal puede ocurrir en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o el suceso que los provocan. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor no específico de la espalda inferior; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia del trigémino; y dolor resultante de un trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se conoce que varios fármacos tienen una eficacia limitada, raras veces se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se

- describen como dolor espontáneo punzante y lacerante, o dolor urente continuado. Además, existe dolor asociado con sensaciones que normalmente no son dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), aumento de la sensibilidad al contacto (hiperestesia), sensación dolorosa a continuación de una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación continua de dolor después de la retirada del estímulo (hiperpatia) o una ausencia o un déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones de la piel (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda al tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de distrés respiratorio, enfermedad del criador de palomas, pulmón del granjero, CORD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, enfermedad de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia del miocardio, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis, y síndrome de Sjogren.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o transplante de órganos. Los compuestos de la presente invención también son eficaces en el incremento de la latencia de la infección por VIH.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades de la función plaquetaria anormal (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas).
- Los compuestos de la presente invención también son útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de la impotencia o de la disfunción eréctil.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades óseas caracterizadas por un metabolismo o una reabsorción ósea anormal tales como osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumor maligno con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis. En un aspecto adicional los compuestos de la presente invención también son útiles en la inhibición de la reabsorción ósea y/o la promoción de la generación ósea.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la COX-2.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión o isquemia del miocardio; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y estados de shock asociados con una caída acusada en la presión arterial (por ejemplo, shock séptico).
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ELA, enfermedad de la neurona motora); demencia vascular (incluyendo demencia multiinfarto); así como demencia asociada con lesiones de ocupación del espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y sus afecciones relacionadas (incluyendo infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y déficit de vitaminas; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente el Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad.
- Los compuestos de Fórmula I también son útiles en el tratamiento de neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración que siguen a apoplejía, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión traumática cerebral, lesión de la médula espinal o similar.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de acúfenos.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en la prevención o la reducción de la dependencia de, o la prevención o la reducción de la tolerancia o la reversión de la tolerancia a un agente inductor de una dependencia. Los ejemplos de agentes inductores de una dependencia incluyen opioides (por ejemplo, morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de complicaciones de la diabetes de Tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.

5 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de la disfunción renal (nefritis, particularmente glomerulonefritis mesangial proliferativa, síndrome nefrótico), la disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), la disfunción gastrointestinal (diarrea) y el cáncer de colon.

Los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento o la prevención de una neoplasia en un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención. El término "tratamiento" incluye la inhibición parcial o total del crecimiento, difusión o metástasis de la neoplasia, así como la destrucción parcial o total de las células neoplásicas. El término "prevención" incluye la prevención del comienzo de la neoplasia clínicamente evidente por completo o la prevención del comienzo de una etapa preclínicamente evidente de la neoplasia en individuos con riesgo. También se pretende incluir mediante la presente definición la prevención del inicio de las células malignas o detener o revertir la progresión de las células premalignas en células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de los sujetos en riesgo del desarrollo de la neoplasia. El término "sujeto" para fines de tratamiento incluye cualquier sujeto humano o mamífero que tiene una cualquiera de las neoplasias conocidas, y preferentemente es un sujeto humano. Para los procedimientos de prevención, el sujeto es cualquier sujeto humano o animal, y preferentemente es un sujeto humano que está en riesgo de padecer una neoplasia. El sujeto puede estar en riesgo debido a la exposición a agentes cancerígenos, estando predispuestos genéticamente a tener la neoplasia, y similares.

El término "neoplasia" incluye los tumores, crecimientos y pólipos tanto benignos como cancerosos. De este modo, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de los tumores, crecimientos y pólipos benignos que incluyen carcinomas de células escamosas, tumor de células basales, papiloma de células transicionales, adenoma, gastrinoma, adenoma colangiocelular, adenoma hepatocelular, adenoma tubular renal, oncocitoma, tumor glómico, nevus melanocítico, fibroma, mixoma, lipoma, leiomioma, rhabdomioma, teratoma benigno, hemangioma, osteoma, condroma y meningioma. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento o la prevención de tumores, crecimientos y pólipos cancerosos que incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, gastrinoma maligno, carcinoma colangiocelular, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, melanoma maligno, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, leiomioma, rhabdiosarcoma, teratoma maligno, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, meningioma maligno, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y leucemia. Para los fines de la presente memoria descriptiva, "neoplasia" incluye cáncer cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer labial, cáncer bucal, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de pecho y cáncer de piel, tales como los cánceres de células escamosas y de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales, mesenquimiales, o sanguíneas por todo el organismo. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de los tumores, crecimientos y pólipos benignos y cancerosos de los siguientes tipos celulares: epitelio escamoso, células basales, epitelio transicional, epitelio glandular, linfocitos G, epitelio de los conductos biliares, hepatocitos, epitelio de los túbulos, melanocitos, tejido conectivo fibroso, esqueleto cardíaco, tejido adiposo, músculo liso, músculo esquelético, células germinales, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, hueso, cartílago, meninges, células linfoides y células hematopoyéticas. Los compuestos se pueden usar para tratar a los sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir la formación de pólipos en los pacientes con riesgo de FAP. Preferentemente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de los siguientes cánceres: colorrectal, esófago, estómago, pecho, cabeza y cuello, piel, pulmón, hígado, vesícula biliar, páncreas, vejiga, endometrio, cervix, próstata, tiroides y cerebro.

50 Se debe entender que la referencia al tratamiento incluye tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico, a menos que de manera explícita se indique lo contrario.

Intervalos de Dosificación

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, y con el compuesto de Fórmula I usado en particular y su vía de administración. La dosis también variará de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de la dosis diaria está dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otro lado, en algunos casos puede ser necesario el uso de dosificaciones fuera de estos límites.

Para un uso en el que se emplea una composición para su administración intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg (preferentemente de 0,1 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal al día.

- 5 En el caso en el que se emplea una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado es, por ejemplo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmulas I ó la por kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kg.

Para su uso cuando se emplea una composición para su administración sublingual, un intervalo de dosificación adecuado es de 0,01 mg a aproximadamente 25 mg (preferentemente de 0,1 mg a aproximadamente 5 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal al día.

10 Composiciones Farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en una composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el principio o principios activos, y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier

15 producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o de interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición producida mediante la mezcla de un compuesto de Fórmula I, el principio o los principios activos adicionales y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, sublingual, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I en forma de un principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

- 30 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, sublingual, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, y intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalaación de aerosol), o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y de la gravedad de las afecciones a tratar y de la naturaleza del principio activo. Se pueden presentar de forma conveniente en formas de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien
- 35 conocidos en la técnica farmacéutica.

Para su administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran de forma conveniente en forma de una presentación para la pulverización de aerosol a partir de envases o nebulizadores presurizados. Los compuestos también se pueden administrar en forma de polvos que se pueden formular y la composición en polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo para la inhalación de polvo por insuflación. Los sistemas de

40 administración preferentes para la inhalación son aerosoles para la inhalación de dosis medida (MDI), que se pueden formular en forma de una suspensión o una solución de un compuesto de Fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos y aerosol para la inhalación de polvo seco (DPI), que se puede formular en forma de un polvo seco de un compuesto de Fórmula I con o sin excipientes adicionales.

- 45 Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones, polvos de uso externo, y similares.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar en forma del principio activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede adoptar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para

50 la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de las preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales tales como, por

55 ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, siendo preferentes las preparaciones sólidas orales frente a las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Además de las formas de dosificación habituales que se han expuesto anteriormente, los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como aquellos que se describen en las Patentes de los Estados Unidos de América N° 3.845.770; N° 3.916.899; N° 3.536.809; N° 3.598.123; N° 3.630.200 y N° 4.008.719.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos cada una conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de polvo o de gránulos o en forma de una solución o de una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos farmacéuticos, pero
- 10 todos los procedimientos incluyen la etapa de puesta en asociación del principio activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el principio activo con los vehículos líquidos o con los vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto con la presentación deseada. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios.
- 15 Los comprimidos comprimidos se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada, el principio activo en una forma de fluido tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeándolos en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. De forma deseable, cada comprimido contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo y
- 20 cada oblea o cada cápsula contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg del principio activo.

Terapia de Combinación

- Los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/supresión o la mejora de las enfermedades o de las afecciones para las que son útiles los compuestos de Fórmula I. Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad usada
- 25 comúnmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I de forma simultánea con uno u otros fármacos más, es preferente una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno u otros principios activos más, además de un compuesto de Fórmula I. Los ejemplos de otros principios activos que se
- 30 pueden combinar con un compuesto de Fórmula I, administrados de forma separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib o parecoxib; inhibidores de la 5-lipoxigenasa; antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas del receptor de leucotrienos; fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades (DMARD) tales como metotrexato; agonistas del receptor A1 de la
- 35 adenosina; bloqueadores de los canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores de los receptores NMDA, tales como los antagonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizantes de las neuronas; inhibidores de la recaptación mono-aminérgicos tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT, tales como triptanos, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o
- 40 rizatriptán; ligandos del receptor EP1; ligandos del receptor EP2; ligandos del receptor EP3; antagonistas EP1; antagonistas EP2 y antagonistas EP3. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de forma secuencial o de forma simultánea mediante cualquier vía conveniente.

- La presente invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un
- 45 compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

- Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar de forma conveniente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y de este modo las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden
- 50 un aspecto adicional de la presente invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o de forma simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

- La relación en peso del compuesto de Fórmula I al segundo principio activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. De forma general, se usará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de Fórmula I con un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), la relación en peso
- 55 del compuesto de Fórmula I al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente aproximadamente de 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de Fórmula I y otros principios activos generalmente estarán dentro del intervalo que se ha mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada principio activo.

Ensayos Para la Determinación de la Actividad Biológica

Los compuestos de Fórmula I se pueden ensayar usando los siguientes ensayos para determinar su actividad antagonista o agonista prostanoide *in vitro* e *in vivo* y su selectividad. Las actividades demostradas del receptor de prostaglandina son DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP y TP.

5 Expresión estable de los receptores prostanoide en la línea celular 293(ebna) del riñón embrionario humano (HEK)

Se subclonan los cADN del receptor prostanoide correspondientes a la longitud total que codifica las secuencias en los sitios apropiados de los vectores de expresión de mamíferos y se transfectan a las células 293(ebna) del HEK. Se hacen crecer bajo selección células 293(ebna) del HEK que expresan los cADN individuales y se aíslan las colonias individuales después de 2-3 semanas de crecimiento usando el procedimiento del anillo clonante y posteriormente se expanden en líneas de células clonales.

Ensayos de unión del receptor prostanoide

Se mantienen en cultivo las células transfectadas 293(ebna) del HEK, se recogen y se preparan membranas mediante centrifugación diferencial, seguido de la lisis de las células en presencia de inhibidores de las proteasas, para su uso en los ensayos de unión de receptores. Los ensayos de unión de receptores prostanoide (para DP1, DP2 (CRTH2), EP1, EP2, EP3-III, EP4, FP, IP, y TP) se llevan a cabo en MES/KOH 10 mM (pH 6,0) (EP, FP y TP) o HEPES/KOH 10 mM (pH 7,4) (DP e IP), que contiene EDTA 1 mM, un catión divalente 2,5-30 mM y el radioligando apropiado. Los compuestos sintéticos se añaden en dimetilsulfóxido que se mantiene constante a un 1 % (v/v) en todas las incubaciones. La reacción se inicia mediante la adición de proteína de membrana. La unión no específica se determina en presencia de una concentración 10 μ M del prostanoide correspondiente no radiactivo. Las incubaciones se realizan durante 60-90 min a temperatura ambiente o a 30 °C y finalizan mediante filtración rápida. La unión específica se calcula restando la unión no específica de la unión total. La unión específica residual en cada concentración de ligandos se calcula y se expresa como una función de la concentración de ligando para construir las curvas sigmoidales de concentración-respuesta. La afinidad de unión de los compuestos se determina calculando la constante de inhibición en el equilibrio (K_i) a partir de la ecuación $K_i = \text{InPt}/1 + [\text{radioligando}]/K_d$ en la que K_d es la constante de disociación en el equilibrio para el radioligando:interacción del receptor e InPt es el punto de inflexión de las curvas de dosis-respuesta.

Los Ejemplos 1 a 16 se ensayaron en los ensayos de unión anteriores para el receptor EP4 y demostraron unas Cl_{50} inferiores a 500 nM.

Ensayos de agonistas y antagonistas del receptor prostanoide

Se llevaron a cabo ensayos del segundo mensajero de células enteras que medían la estimulación de la acumulación de la cAMP intracelular en las células HEK-293 (ebna)-hEP4 para determinar si los ligandos del receptor son agonistas o antagonistas. Las células se recogen y se vuelven a suspender en HBSS que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4. Las incubaciones contienen IBMX 0,5 mM (inhibidor de la fosfodiesterasa, disponible en Biomol). Las muestras se incuban a 37 °C durante 10 min, la reacción se finaliza y después se miden los niveles de cAMP. Se añaden los ligandos en dimetilsulfóxido que se mantiene constante a un 1 % (v/v; agonistas) o un 2 % (v/v; antagonistas) en todas las incubaciones. Para los agonistas, las respuestas del segundo mensajero se expresan como una función de la concentración de ligando y se calculan tanto los valores de CE_{50} como el de respuesta máxima en comparación con un patrón de PGE_2 . Para los antagonistas, la capacidad de un ligando para inhibir una respuesta del agonista se determina realizando las curvas de dosis-respuesta en presencia del agonista de PGE_2 a una concentración que corresponde con su CE_{70} . Los valores de Cl_{50} se calculan en forma de la concentración de ligando que se requiere para inhibir un 50 % de la actividad inducida por PGE_2 .

En el ensayo del antagonista receptor de EP4, los compuestos de los Ejemplos 1 a 16 mostraron una $\text{CE}_{50} \leq 500$ nM.

Ensayo del Edema de Pata de Rata

45 El procedimiento es el mismo que se ha descrito en Chan y col. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 1531-1537, 1995).

Hiperalgesia Inflamatoria Aguda Inducida por Carragenina en Ratas

El procedimiento es el mismo que se ha descrito en Boyce y col. (Neuropharmacology 33: 1609-1611, 1994).

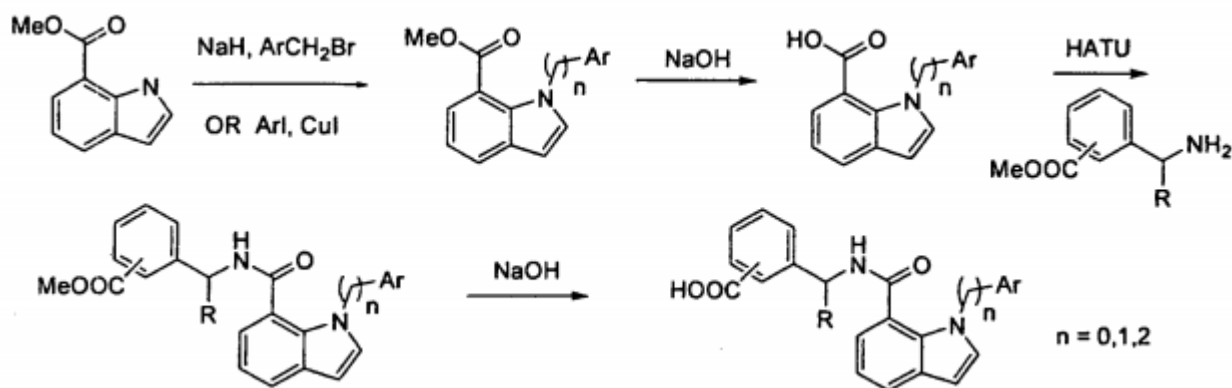
Artritis en Ratas Inducida por un Adyuvante

50 Se pesan ratas Lewis hembra (peso corporal ~ 146-170 g), se marcan las orejas, y se asignan a grupos (un grupo de control negativo en el que no se inducía artritis, un grupo de control vehículo, un grupo de control positivo al que se administró indometacina en una dosis diaria total de 1 mg/kg y cuatro grupos a los que se administró un compuesto de ensayo en dosis diarias totales de 0,10-3,0 mg/kg) de forma que los pesos corporales fueran equivalentes dentro de cada grupo. Seis grupos de 10 ratas se inyectan en una pata trasera cada uno con 0,5 mg de *Mycobacterium butiricum* en 0,1 ml de aceite mineral ligero (adyuvante), y un grupo de control negativo de 10 ratas no se inyectó con

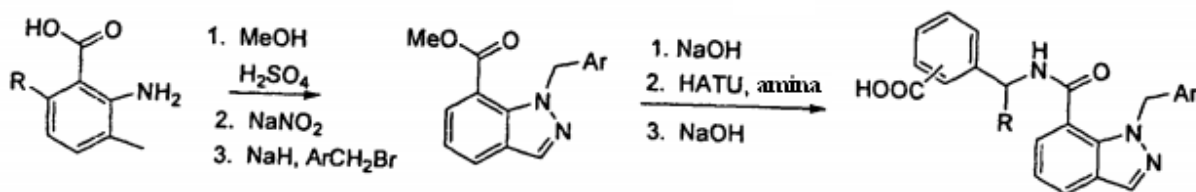
el adyuvante. Los pesos corporales, los volúmenes de las patas contralaterales (determinado mediante pletismografía de desplazamiento de mercurio) y las radiografías laterales (obtenidas bajo anestesia de Ketamina y de Xilazina) se determinan antes (día -1) y 21 días después de la inyección del adyuvante, y se determinan los volúmenes primarios de las patas antes (día -1) y en los días 4 y 21 después de la inyección del adyuvante. Las ratas se anestesian con una inyección intramuscular de 0,03 - 0,1 ml de una combinación de Ketamina (87 mg/kg) y Xilazina (13 mg/kg) para hacer las radiografías y poner la inyección del adyuvante. Las radiografías se realizan en ambas patas traseras en el día 0 y en el día 21 usando el Faxitron (45 kVp, 30 segundos) y película Kodak X-OMAT TL, y se revelan en un procesador automático. Se evalúan las radiografías para ver los cambios en los tejidos blandos y duros con un investigador que desconocía los detalles del tratamiento experimental. Los siguientes cambios radiográficos se gradúan numéricamente de acuerdo con la gravedad: volumen de tejido blando incrementado (0-4), estrechamiento o ampliación de los espacios articulares (0-5), erosión subcondral (0-3), reacción periosteal (0-4), osteolisis (0-4) subluxación (0-3), y cambios degenerativos en las articulaciones (0-3). Se usan criterios específicos para establecer el grado numérico de la gravedad para cada cambio radiográfico. La puntuación máxima posible por pie fue 26. Se administra un compuesto de ensayo en dosis totales de 0,1, 0,3, 1, y 3 mg/kg/día, indometacina en una dosis diaria total de 1 mg/kg/día, o un vehículo (metocel al 0,5 % en agua estéril) por vía oral dos veces al día empezando después de la inyección del adyuvante y continuando durante 21 días. Los compuestos se preparan semanalmente, se refrigeran en la oscuridad hasta su uso, y el vórtice se mezcló inmediatamente antes de su administración.

Procedimiento de Síntesis

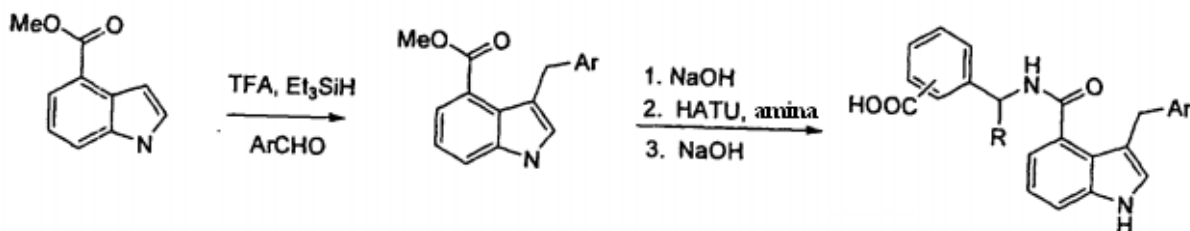
Esquema 1:



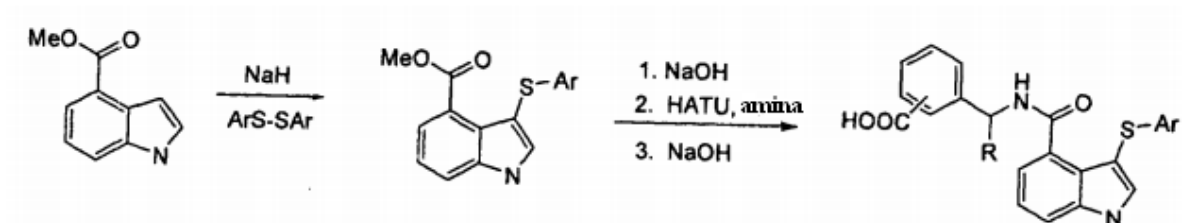
Esquema 2:



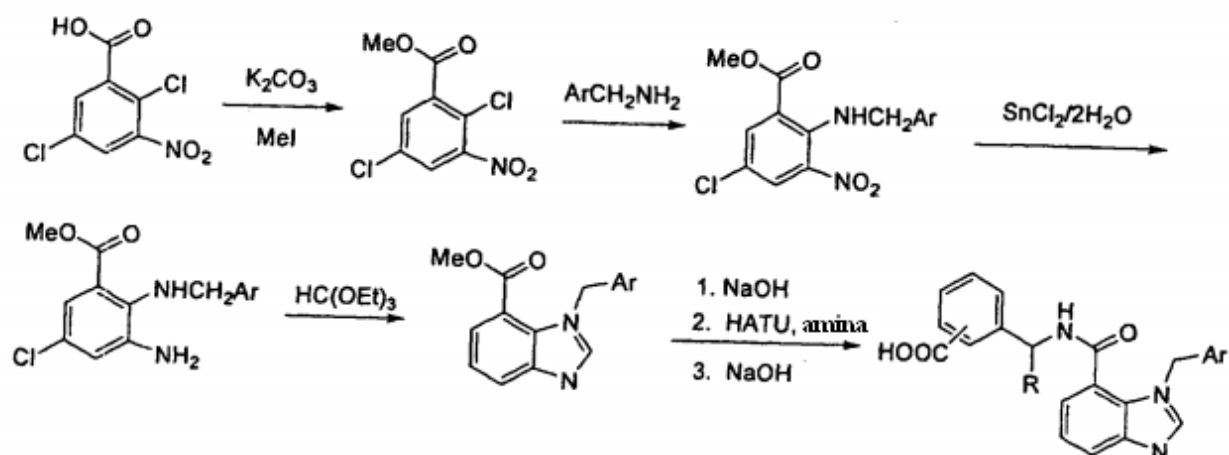
Esquema 3:



Esquema 4:

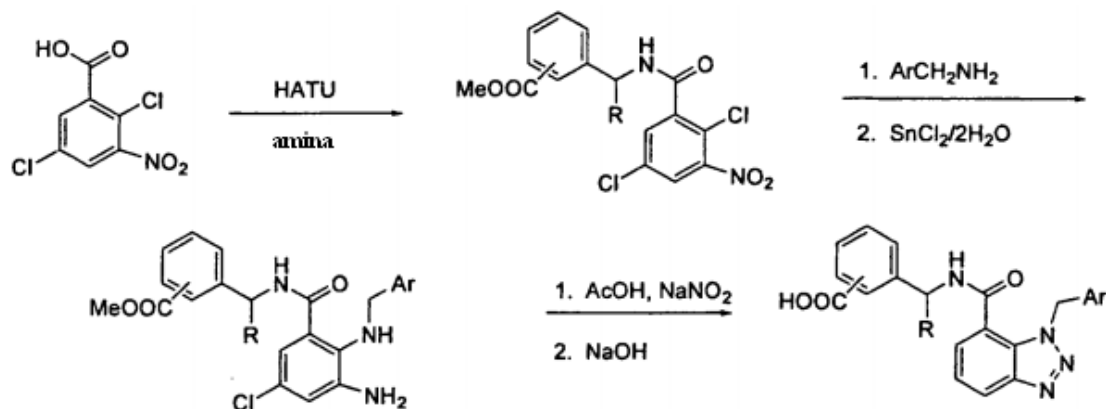


Esquema 5:



5

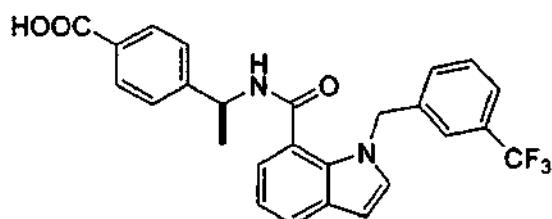
Esquema 6



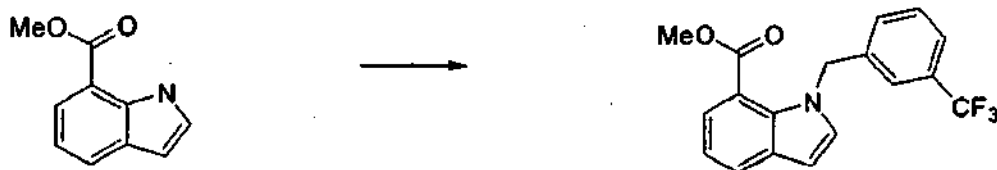
En los esquemas que se han mencionado anteriormente, la denominación Ar corresponde a Ar² en la Fórmula I y está opcionalmente sustituido como se ha descrito en el presente documento.

10 Ejemplo 1

Ácido 4-((1S)-1-((1-[3-(trifluorometil)benzil]-1H-indol-7-il)carbonyl)amino]etil benzoico

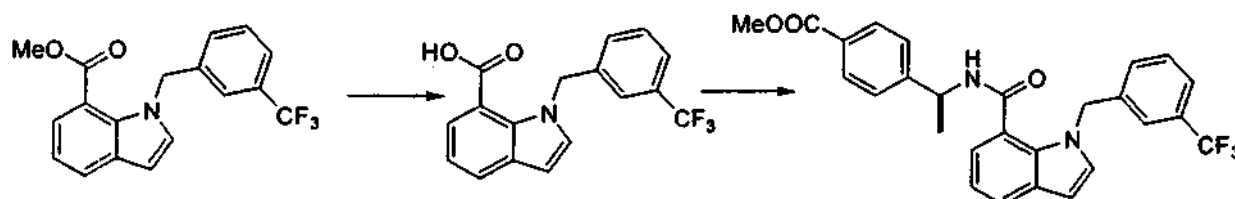


Etapa 1: 1-[3-(Trifluorometil)bencil]-1H-indolo-7-carboxilato de metilo



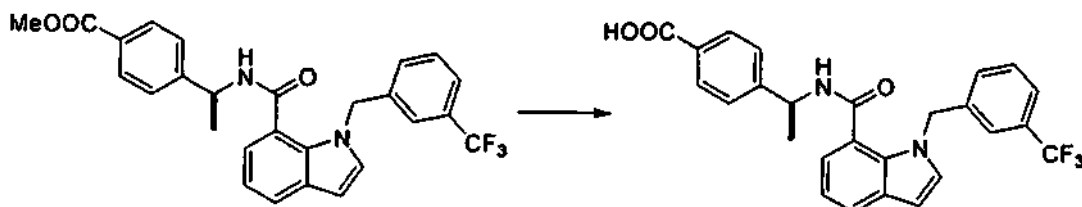
Se disolvieron 1H-indolo-7-carboxilato de metilo (1 g, 5,71 mmol) y 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (956 μ l, 6,28 mmol) en DMF (16 ml), en un baño de hielo. Se añadió en porciones NaH al 60 % p/p (251 mg, 6,28 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo 3 veces con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,05 (d, 3H).

Etapa 2 y Etapa 3: 4-((1S)-1-[[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il] carbonil]amino]etil] benzoato de metilo



1-[3-(Trifluorometil)bencil]-1H-indolo-7-carboxilato de metilo (1,4 g, 4,2 mmol) se disolvió en THF (4,2 ml) y MeOH (2,1 ml). Se añadió NaOH 2 M (2,1 ml, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, los disolventes orgánicos se eliminaron y se vertieron en HCl 1 N. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. A una mezcla enfriada en un baño de hielo del sólido resultante, HATU (262 mg, 0,689 mmol) y cloruro de (1S)-1-[4-(metoxicarbonil)fenil] etanaminio (168 mg, 0,939 mmol) se añadió acetonitrilo (4,2 ml) y DIPEA (272 μ l, 1,56 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. El disolvente se retiró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,95 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,60 (dd, 2H), 5,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,20 (d, 3H).

Etapa 4: Ácido 4-((1S)-1-[[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil]amino]etil]benzoico

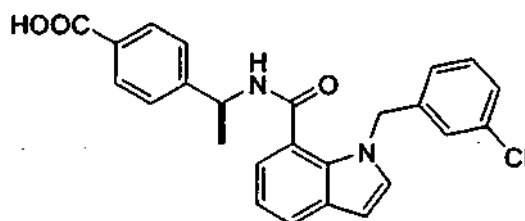


4-((1S)-1-[[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (220 mg, 0,458 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (1,14 ml). Se añadió NaOH 2 M (1,14 ml, 2,29 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, los disolventes orgánicos se eliminaron y se vertieron en HCl 1 N. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (s a, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,60 (dd, 2H), 5,00 (m, 1H), 1,20 (d, 3H). MS - ESI (464,9).

Los siguientes Ejemplos 2 a 10 se pueden realizar de acuerdo con el Esquema 1 y con el Ejemplo 1 con las modificaciones apropiadas.

Ejemplo 2

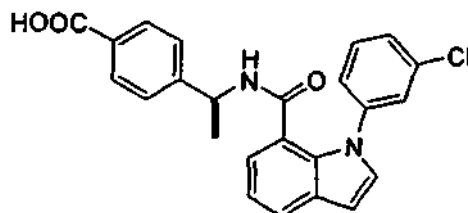
Ácido 4-((1S)-1-[[1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]etil]benzoico



El compuesto del título se puede realizar de acuerdo con el Ejemplo 1 con las modificaciones apropiadas. RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6): δ 8,00 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 1,42 (d, 3H).

Ejemplo 3

Ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorofenil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico



Etapa 1: 1-(3-Clorofenil)-1H-indolo-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1H-indolo-7-carboxilato de metilo (0,175 g), 3-yodo-clorobenceno (0,358 g), Cs_2CO_3 (0,490 g), CuCl (0,099 g), y 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (0,04 ml) en 5 ml de N-metilpirolidina se calentó a 120 °C durante 3 días. Después, la mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se lavó con 3 x 15 ml de agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y de la concentración, el residuo se purificó por Combiflash eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano para dar 0,1 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6): δ 7,90 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,83 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-indolo-7-carboxílico

Una mezcla del producto de la Etapa 1 (0,1 g) y LiOH (3 ml, 1 N) en 15 ml de THF/MeOH/ H_2O a 1:1:1 se agitó durante dos días a temperatura ambiente y se calentó a 55 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió y se trató con 5 ml de HCl 1 N, seguido de la extracción con 30 ml de EtOAc. El extracto de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto (0,1 g) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorofenil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico

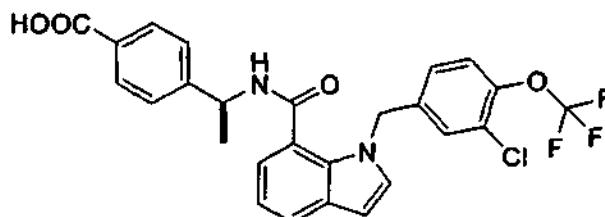
A partir del producto en bruto de la Etapa 3 (0,1 g), el compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (0,1 g) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 y 4 para el Ejemplo 1.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6): δ 8,00 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

Los siguientes Ejemplos 4 a 10 se pueden realizar de acuerdo con el Ejemplo 1 con las modificaciones apropiadas.

Ejemplo 4

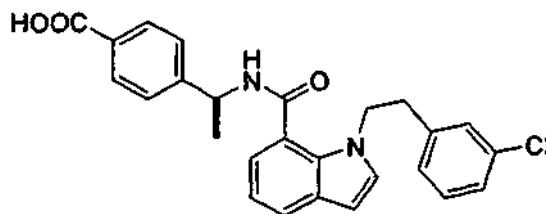
Ácido 4-[(1S)-1-({[1-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico



RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,75 (s a, 1H), 9,95 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (s, 1 H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,50 (dd, 2H), 5,05 (m, 1H), 1,25 (d, 3H). MS - ESI (514,9).

Ejemplo 5

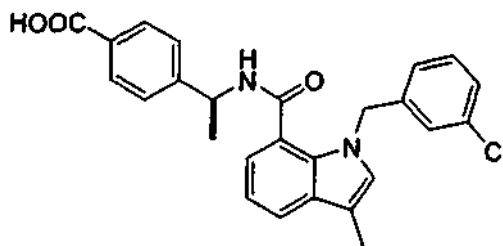
5 Ácido 4-[(1S)-1-[(1-[2-(3-clorofenil)etil]-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico



RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,80 (s a, 1H), 9,20 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,30-7,15 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,45 (d, 3H). MS - ESI (445,1).

10 Ejemplo 6

Ácido 4-[(1S)-1-[(1-(3-clorobencil)-3-metil-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico

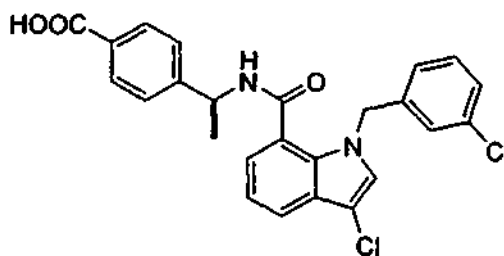


RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,85 (s a, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,45 (dd, 2H), 5,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (d, 3H). MS - ESI (447,0).

15

Ejemplo 7

Ácido 4-[(1S)-1-[(3-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico

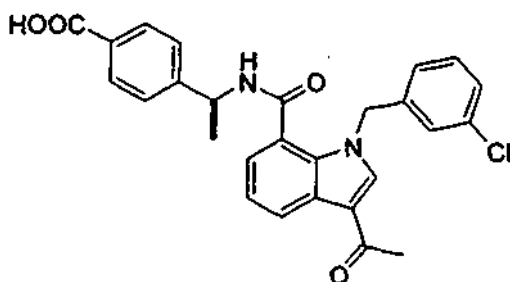


RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,80 (s a, 1H), 9,00 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,50 (dd, 2H), 5,05 (m, 1H), 1,30 (d, 3H). MS - ESI (464,9).

20

Ejemplo 8

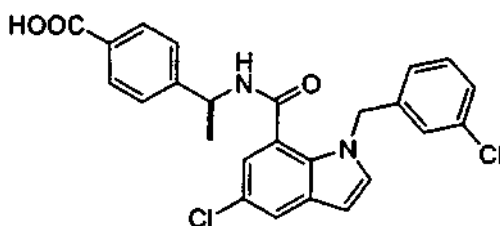
Ácido 4-[(1S)-1-[(3-acetil-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico



RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,80 (s a, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,60 (dd, 2H), 5,00 (m, 1H), 1,25 (d, 3H). MS - ESI (475,0).

Ejemplo 9

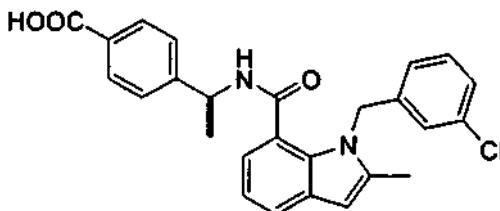
- 5 Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino)etil]benzoico



Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino)etil]benzoico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,85 (s a, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,50 (dd, 2H), 5,00 (m, 1H), 1,25 (d, 3H). MS - ESI (465,0).

10 Ejemplo 10

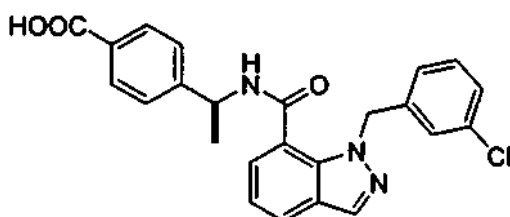
- Ácido 4-[(1S)-1-((1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-7-il]carbonil)amino)etil]benzoico



- 15 Ácido 4-[(1S)-1-((1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-7-il]carbonil)amino)etil]benzoico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 12,80 (s a, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,50 (dd, 2H), 5,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,20 (d, 3H). MS - ESI (445,0).

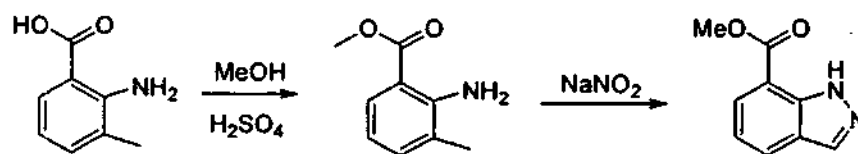
Ejemplo 11

- Ácido 4-[(1S)-1-((1-(3-clorobencil)-1H-indazol-7-il]carbonil)amino)etil]benzoico



20

Etapas 1 y 2: 1H-Indazol-7-carboxilato de metilo

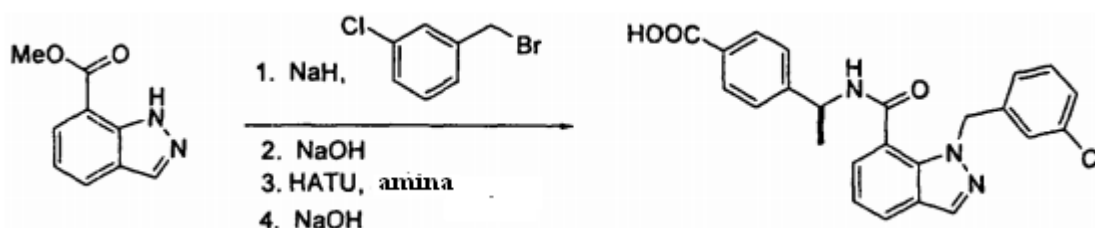


A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (25 g, 165 mmol) en 500 ml de MeOH, se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (100 ml, 1654 mmol) tras lo cual la solución se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a 0 °C y de neutralizar mediante la adición lenta de carbonato sódico, la solución se extrajo con EtOAc.

5 Las fases orgánicas después se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El éster metílico se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexanos al 5-25 % para producir 13 g de éster puro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,8 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 5,9 (s a, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

10 A una solución de 2-amino-3-metilbenzoato de metilo (13 g, 78,7 mmol) en 500 ml de AcOH a 0 °C se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (6,5 g, 94,2 mmol) en 100 ml de agua gota a gota durante 1 hora. La solución se dejó en agitación durante una noche a ta tras lo cual se concentró a un décimo de su volumen y después en neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido amónico al 5 %. La solución después se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas después se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El éster metílico del indazol se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexanos al 5-25 % para producir 10 g de éster puro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 12,5 (s a, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 4,09 (s, 3H). LRMS M+1 177,1.

Etapas 3: Ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorobencil)-1H-indazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico

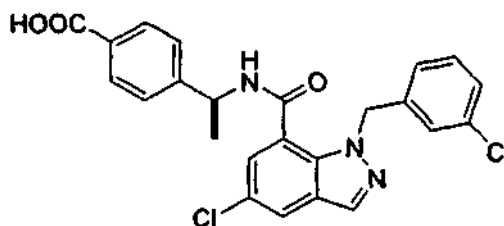


20 Las etapas restantes tuvieron lugar de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 1 y se describe en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,75 (s a, 1H), 9,75 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,1-7,9 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,3 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,335 (dc, 1H), 1,50 (d, 3H). MS - ESI (431,9).

Ejemplo 12:

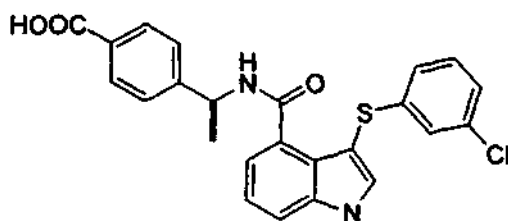
Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico



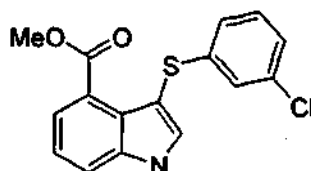
25 Este ejemplo se puede realizar de acuerdo con el Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,75 (s a, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,9-7,7 (m, 3H), 7,60-7,3 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 5,35 (dc, 1H), 1,50 (d, 3H). MS - ESI (431,9).

Ejemplo 13

30 Ácido 4-[(1S)-1-({[3-[(3-clorofenil)tio]-1H-indol-4-il]carbonil}amino)etil]benzoico

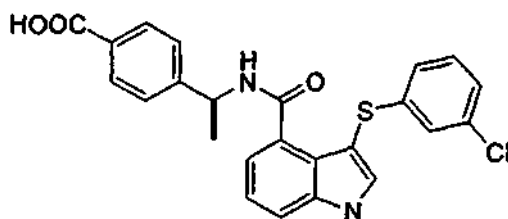


Etapa 1: 3-[(3-clorofenil)tio]-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una solución de 1H-indolo-4-carboxilato de metilo disponible en el mercado (300 mg, 1,71 mmol) en 5 ml de DMF, a 0 °C, se añadió hidruro sódico al 60 % (137 mg, 3,42 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. El disulfuro (589 mg, 2,05 mmol) se añadió y la solución se agitó durante 3 horas y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la solución se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas después se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de cromatografía (EtOAc/hexanos al 5-50 %) para producir 300 mg en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,9 (s a, 1H), 8,3-8,1 (m, 2H), 7,9-7,5 (m, 6H), 4,0 (s, 3H).

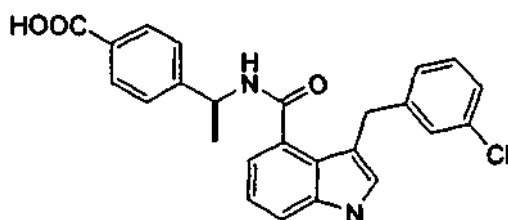
Etapa 2: Ácido 4-[(1S)-1-[(3-[(3-clorofenil)tio]-1H-indol-4-il]carbonil)amino]etil]benzoico



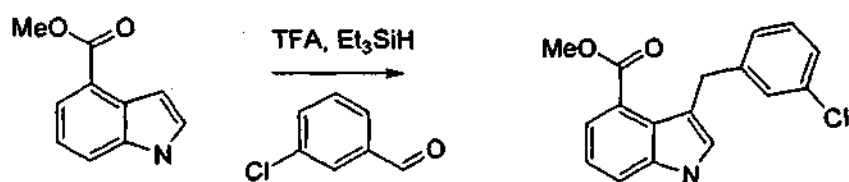
La hidrólisis, el acoplamiento HATU y la hidrólisis del éster tuvieron lugar de forma análoga a la que se muestra en el Esquema 1 y se describe en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,3 (s a, 1H), 11,5 (s a, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,5-7,0 (m, 6H), 6,9-6,30 (m, 6H), 4,7 (c, 1H), 0,9 (d, 3H).

Ejemplo 14

Ácido 4-[(1S)-1-[(3-(3-clorobencil)-1H-indol-4-il]carbonil)amino]etil]benzoico



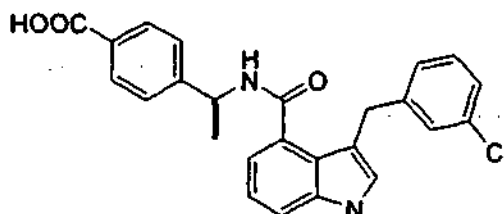
Etapa 1: 3-(3-Clorobencil)-1H-indolo-4-carboxilato de metilo



A una solución de 1H-indolo-4-carboxilato de metilo disponible en el mercado (5 g, 28.5 mmol) en 100 ml diclorometano, a 0 °C, se añadió 3-clorobenzaldehído (5 ml, 43,8 mmol), trietilsilano (15 ml, 93,9 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml, 64,9 mmol), y la solución resultante se agitó durante una noche (DN) mientras se calentaba a ta. La reacción después se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y la solución se extrajo con

diclorometano. Las fases orgánicas después se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se lavó con hexanos:diclorometano frío a 10:1 para producir 6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -acetona): δ 8,5 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,4-7,1 (m, 5H), 5,7 (s, 2H), 4,0 (s, 3H).

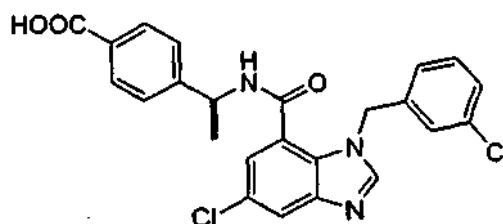
5 Etapa 2: Ácido 4-[(1S)-1-([3-(3-clorobencil)-1H-indol-4-il]carbonil)amino]etil]benzoico



La hidrólisis, el acoplamiento HATU y la hidrólisis del éster tuvieron lugar de forma análoga a la que se muestra en el Esquema I para producir el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -acetona): δ 11,0 (s a, 1H), 10,3 (s a, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,3-7,0 (m, 6H), 5,2 (dc, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 1,6 (d, 2H). LRMS M-1 430,8 M+1 433,2.

Ejemplo 15

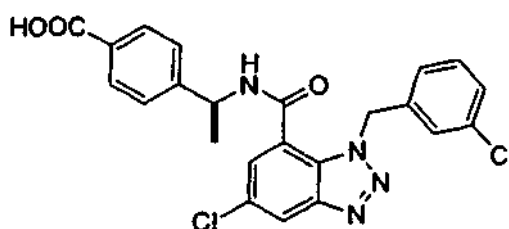
Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-benzimidazol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico



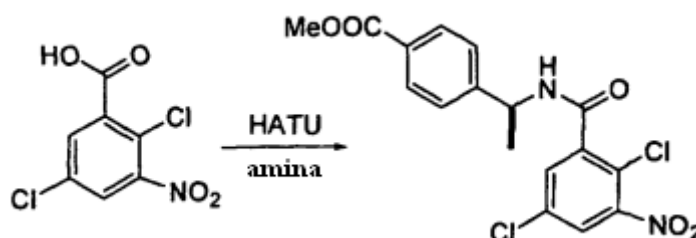
El compuesto del título se puede realizar como se muestra en el Esquema 5. La hidrólisis, el acoplamiento HATU y la hidrólisis del éster tuvieron lugar de forma análoga a la que se muestra en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -acetona): δ 11,0 (s a, 1H), 9,1 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,5-7,0 (m, 6H), 6,7 (d, 1H), 5,6 (AB c, 2H), 5,0 (dc, 1H), 1,4 (d, 3H). LRMS M-1 466,1 M+1 468,1.

Ejemplo 16

Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il]carbonil)amino]etil]benzoico



Etapa 1: 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-[(3-clorobencil)amino]-3-nitrobenzoil]amino)etil]benzoato de metilo



4-[(1S)-1-[(2,5-Dicloro-3-nitrobenzoil)amino]etil]benzoato de metilo (500 mg, 1,26 mmol) y 3-clorobencilamina (1089 mg, 7,69 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se enfrió. El disolvente se retiró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. RMN

¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,25 (d, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,85 (s, 3H), 1,45 (d, 3H).

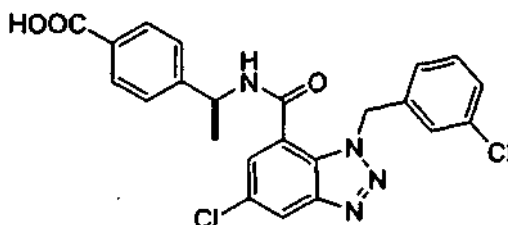
Etapa 2: 4-[(1S)-1-({3-Amino-5-cloro-2-[(3-clorobencil)amino]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo.

5 Preparado a partir de 4-[(1s)-1-({5-cloro-2-[(3-clorobencil)amino]-3-nitrobenzoil}amino)etil]benzoato de metilo siguiendo el procedimiento de Synlett. 1998, 1161. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,90 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 5,25 (s a, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 5H), 4,85 (s, 3H), 1,40 (d, 3H).

Etapa 3: 4-[(1S)-1-({[5-Cloro-1-(3-clorobencil)-1h-1,2,3-benzotriazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo.

10 4-[(1S)-1-({3-Amino-5-cloro-2-[(3-clorobencil)amino]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo (169 mg, 0,358 mmol) se disolvió en 5 ml de AcOH. Enfriar a 0 °C y añadir nitrito sódico (25,9 mg, 0,379 mmol) en 5 ml de agua durante 1 hora. Agitar a TA durante una noche. Se añade una cantidad adicional de 0,5 eq de nitrito sódico y se agita durante 1 hora. La mezcla se vertió en NaHCO₃ (sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se retiró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,90 (s a, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,10 (m, 1H), 1,35 (d, 3H). MS - ESI (466,8).

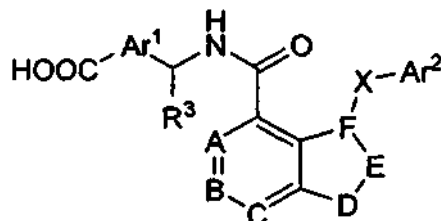
15 Etapa 4: Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico



20 La hidrólisis del éster 4-[(1S)-1-({[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il]carbonil}amino)etil] benzoato de metilo tuvo lugar de forma análoga a la que se describe en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,90 (s a, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,10 (m, 1H), 1,35 (d, 3H). MS - ESI (466,8).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 cada uno de A, B y C se selecciona independientemente entre N, CH y C(R¹);

- D-E-F- se selecciona entre el grupo que consiste en:

- C(R⁵)=C(R)-N-,

- C(R)=N-C(R)-,

- C(R)=N-N-,

10 - N=C(R)-N-,

- N=N-N-,

- C(R)₂-N=C-,

- N(R)-C(R)=C-,

- N(R)-N=C-,

15 - O-N=C- y

- S-N=C-

en la que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo;

X es un enlace, -CH₂- ó -CH₂-CH₂-, y X puede ser adicionalmente -S- cuando -D-E-F- es -C(R⁵)=N-C(R)-;

Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o un análogo condensado de cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en la que Ar² está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R² y Ar¹ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴; y

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo.

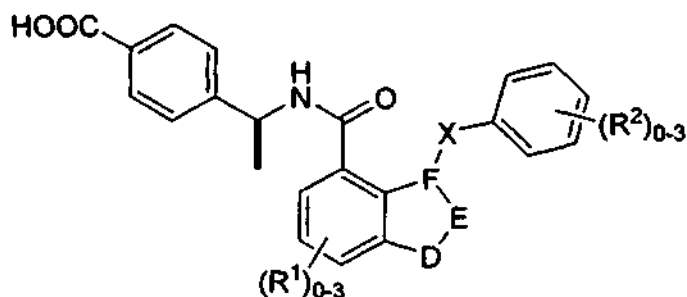
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R³ es metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que Ar² es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R².

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que cada uno de A, B y C se selecciona independientemente entre CH y C(R¹).

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de Fórmula Ia

**Ia**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- D-E-F- se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
- C(R⁵)=C(R)-N-,
 - C(R)=N-N-,
 - N(R)-C(R)=C-,
 - N=C(R)-N-, y
 - N=N-N-,

en la que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo;

X es un enlace o -CH₂-; y

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que X es -CH₂-.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que

cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo;

y

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que -D-E-F- es -C(R⁵)=C(R)-N-.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que -D-E-F- es -C(R)=N-N-.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que -D-E-F- es: N(R)-C(R)=C-.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que D-E-F- es -N=C(R)-N-.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en el que -D-E-F- es -N=N-N-.

14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

- 30
- (16) ácido 4-[(1S)-1-({[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (17) ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (18) ácido 4-[(1S)-1-({[1-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (19) ácido 4-[(1S)-1-({[1-[2-(3-clorofenil)etil]-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (20) ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorobencil)-3-metil-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - 35
 - (21) ácido 4-[(1S)-1-({[3-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (22) ácido 4-[(1S)-1-({[3-acetil-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (23) ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (24) ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - (25) ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - 40
 - (26) ácido 4-[(1S)-1-({[1-(3-clorobencil)-1H-indazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico; ácido 4-[(1S)-1-({[5-

cloro-1-(3-clorobencil)-1H-indazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 (27) ácido 4-[(1S)-1-([3-[(3-clorofenil)tio]-1H-indol-4-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 (28) ácido 4-[(1S)-1-([3-(3-clorobencil)-1H-indol-4-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 (29) ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-benzimidazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico; y
 (30) ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-1-(3-clorobencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoico;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

10 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria.

17. El compuesto para uso de la Reivindicación 16 en el que el uso es el tratamiento del dolor agudo o crónico, osteoartritis, artritis reumatoide o cáncer.

15 18. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento del dolor agudo o crónico, osteoartritis, artritis reumatoide o cáncer.