

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 800**

51 Int. Cl.:

C07D 209/64 (2006.01)

C07D 209/66 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07704312 .3**

96 Fecha de presentación: **01.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1979317**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Derivados de benzoisindol para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

03.02.2006 GB 0602238

28.07.2006 GB 0615094

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**HEALY, MARK PATRICK;
GIBLIN, GERARD MARTIN PAUL y
PRICE, HELEN SUSANNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 800 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 benzoisindol para el tratamiento del dolor

La presente invención se refiere a derivados de naftaleno, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina.

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

Varios artículos de revisión describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores prostanoideos y sus agonistas y antagonistas selectivos usados con más frecuencia: "Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf, y Velo, eds, Plenum Press, Nueva York, 1996, cap. 14, 137- 154; y *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1996, 14, 83-87, y "Prostanoid Receptors, Structure, Properties and Function", S Narumiya y otros, *Physiological Reviews* 1999, 79(4), 1193-126.

10 El receptor EP₄ es un receptor 7-transmembrana y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. La PGE₂ también tiene afinidad por otros receptores de EP (tipos EP₁, EP₂ y EP₃). El receptor prostanoide EP₄ pertenece a un grupo de receptores asociados normalmente con la elevación de la concentración de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) intracelular. El receptor EP₄ está asociado con la relajación del músculo liso, la presión intraocular, dolor (en particular dolor inflamatorio, neuropático y visceral), inflamación, neuroprotección, diferenciación de linfocitos, procesos metabólicos del hueso, actividades alérgicas, promoción del sueño, regulación renal, secreción de moco gástrico o entérico y secreción de bicarbonato duodenal. El receptor EP₄ tiene una función importante en el cierre de los ductos arteriosos, la vasodepresión, inflamación y remodelación de hueso, como lo revisa Narumiya en *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2002, 68-69 557-73.

20 En varias publicaciones se ha demostrado que la PGE₂ que actúa por medio del receptor subtipo EP₄, y los agonistas de EP₄ solos, pueden regular citocinas inflamatorias después de un estímulo inflamatorio. Takayama y otros en el *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(46), 44147-54, mostraron que la PGE₂ modula la inflamación durante las enfermedades inflamatorias suprimiendo la producción de quimocina derivada de macrófago por medio del receptor EP₄. En *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10(7), 2103-2110, Maruyama y otros muestran que el agonista selectivo del receptor EP₄ (ONO-AE1-437) suprime el TNF- α inducido por LPS en sangre completa humana, aumentando la concentración de IL-10. Un artículo en *Anesthesiology*, 2002, 97, 170-176, sugiere que un agonista selectivo del receptor EP₄ (ONO-AE1-329) inhibe eficientemente la hiperalgesia mecánica y térmica y las reacciones inflamatorias en monoartritis aguda y crónica.

30 En dos artículos independientes de Sakuma y otros en el *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15(2), 218-227, y Miyaura y otros en el *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(26), 19819-23, se informó sobre el deterioro en la formación de osteoclastos en células cultivadas de ratones receptor EP₄-knock-out. Yoshida y otros en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(7), 4580-4585, usando ratones que carecen de los subtipos EP del receptor de PGE₂, identificaron a EP₄ como el receptor que media la formación de hueso en respuesta a la administración PGE₂. También mostraron que un agonista selectivo del receptor EP₄ (ONO-4819) induce consistentemente la formación de hueso en ratones de tipo silvestre. Adicionalmente, Terai y otros en *Bone*, 2005, 37(4), 555-562, han mostrado que la presencia de un agonista selectivo del receptor EP₄ (ONO-4819) aumentó la capacidad inductora de hueso de rhBMP-2, una citocina terapéutica que puede inducir la formación de hueso.

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

45 Doré y otros en *The European Journal of Neuroscience*, 2005, 22(9), 2199-206, han mostrado que la PGE₂ puede proteger a las neuronas contra la toxicidad del péptido beta-amiloide actuando sobre los receptores EP₂ y EP₄. Además, Doré ha mostrado en *Brain Research*, 2005, 1066(1-2), 71-77, que el antagonista del receptor EP₄ (ONO-AE1-329) protege contra la neurotoxicidad en un modelo de excitotoxicidad aguda en el cerebro.

Woodward y col. en el *Journal of Lipid Mediators*, 1993, 6(1-3), 545-53, encontraron que la presión intraocular se podría disminuir usando agonistas selectivos de prostanoide. Dos documentos de *Investigative Ophthalmology & Visual Science* han mostrado que el receptor prostanoide EP₄ es expresado en células epiteliales del cristalino humano (Mukhopadhyay y otros, 1999, 40(1), 105-12), y sugieren una función del receptor prostanoide EP₄ en la modulación del flujo en la estructura trabecular del ojo (Hoyng y otros, 1999, 40(11), 2622-6).

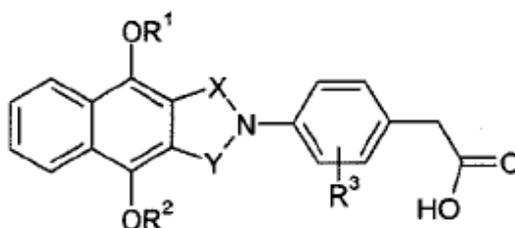
Se han descrito compuestos que exhiben actividad de unión del receptor EP₄ y sus usos, por ejemplo en WO98/55468, WO00/18744, WO00/03980, WO00/15608, WO00/16760, WO00/21532, WO01010426, EP0855389, EP0985663,

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.

5 Derivados de indoprofeno tales como la sal de sodio del ácido [4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico han sido descritos por Rufer y otros en el *Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica*, 1978, 13, 193.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10



en la que:

(I)

15 R¹ y R² representan independientemente alquilo de C₁₋₄ o difluorometilo, siempre que por lo menos uno de R¹ y R² represente difluorometilo;

R³ representa H, F, Cl o Br; y

X e Y representan independientemente C=O o CH₂, siempre que por lo menos uno de X e Y represente C=O.

20 En una realización de la invención, uno de R¹ y R² representa alquilo de C₁₋₄ y el otro representa difluorometilo. En una realización de la invención, uno de R¹ y R² representa metilo y el otro representa difluorometilo. En una realización de la invención, uno de R¹ y R² representa etilo y el otro representa difluorometilo. En una realización de la invención, uno de R¹ y R² representa n-propilo y el otro representa difluorometilo. En una realización de la invención, uno de R¹ y R² representa iso-propilo y el otro representa difluorometilo. En otra realización de la invención, tanto R¹ como R² representan difluorometilo.

25 En una realización de la invención, R³ representa F. En otra realización de la invención, R³ representa Cl. En otra realización de la invención, R³ representa H. En otra realización de la invención, R³ representa H, F, o Cl. En otra realización de la invención, R³ representa F o Cl.

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

30 En otra realización de la invención, tanto X como Y representan C=O.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

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

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

ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;

- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- 5 ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil}acético;
- 10 ácido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acético;
- ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- 15 ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido 4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- 20 ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- 25 ácido (3-cloro-4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acético;
- ácido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acético;
- ácido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil}acético;
- ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil}acético;
- ácido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil}acético;
- 30 ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil}acético; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención cubre todas las combinaciones de realizaciones particulares y preferidas que se describen en el presente documento,

35 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo de C₁₋₄” incluye grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo e iso-butilo. El término “alquilo de C₁₋₆” se puede interpretar en consecuencia.

Como se usa en el presente documento, el término difluorometilo significa $-\text{CHF}_2$.

Como se usa en el presente documento, F significa flúor, Cl significa cloro y Br significa bromo.

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

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden ser producidos *in vivo* por el metabolismo de un profármaco adecuado. Dichos profármacos pueden ser por ejemplo ésteres metabólicamente lábiles, fisiológicamente aceptables, de los compuestos de fórmula general (I). Estos se pueden formar por esterificación del grupo de ácido carboxílico en el compuesto original de fórmula general (I), con protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en la molécula cuando sea necesario, seguido por desprotección, si así se requiere. Los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen ésteres de alquilo de C_{1-4} , por ejemplo, ésteres de metilo, etilo o t-butilo, ésteres de alqueno de C_{3-6} por ejemplo ésteres de alilo de aminoalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo aminoetilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo), o ésteres de 2-(4-morfolino)etilo, o ésteres de aciloyalquilo tales como aciloximetilo o 1-aciloxietilo, por ejemplo éster de pivaloiloximetilo, 1-pivaloiloxietilo, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 1-(1-metoxi-1-metil)etilcarboniloxietilo, 1-benzoiloxietilo, isopropoxicarboniloxi-metilo, 1-isopropoxicarboniloxietilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ciclohexiloxycarboniloximetilo, 1-ciclohexil-oxycarboniloxietilo, 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo, o 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo.

Se entiende que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de los mismos (por ejemplo mezclas racémicas).

Puesto que los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula (I), están destinados a usarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá que se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo por lo menos el 50 % pura, más adecuadamente por lo menos el 75 % pura, preferentemente por lo menos el 95 % pura (el porcentaje en una base de peso/peso). Las preparaciones impuras de los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermediarios de la presente invención es menos crítica, se entenderá fácilmente que se prefiere la forma sustancialmente pura para los compuestos de fórmula (I). Preferentemente, siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.

Cuando algunos de los compuestos de la presente se dejan cristalizar o se recristalizan de disolventes orgánicos, el disolvente de la cristalización puede estar presente en el producto cristalino. La presente incluye dentro de su alcance tales solvatos. Similarmente, algunos de los compuestos de la presente se pueden cristalizar o recristalizar de disolventes que contienen agua. En dichos casos se puede formar agua de hidratación. La presente incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos y compuestos que contienen cantidades variables de agua, que pueden ser producidos por procedimientos tales como liofilización. Además, diferentes condiciones de cristalización pueden llevar a la formación de formas polimórficas diferentes de los productos cristalinos. La presente incluye dentro de su alcance todas las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I).

La presente invención también incluye dentro de su alcance todos los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos. Dichos compuestos son idénticos a los de fórmula (I), excepto que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrados usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F y ^{36}Cl .

Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles para las pruebas de distribución de fármaco o substrato en los tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de

positrones), y son útiles en el análisis de imagen del cerebro. La sustitución adicional con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se originan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un incremento de la vida media *in vivo* o una reducción de la dosis requerida, y por lo tanto se pueden preferir en ciertas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos se pueden preparar realizando los procedimientos sintéticos que se describen en los esquemas o los ejemplos más abajo, sustituyendo con un reactivo marcado con isótopo, fácilmente disponible, un reactivo no marcado con isótopo.

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor EP₄ y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor EP₄.

En particular, los compuestos de 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 conservación de la estructura de la articulación; dolor musculoesquelético; lumbalgia y dolor de cuello; esguinces y torceduras; dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con influenza u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio; cefalea; dolor dental; y dismenorrea.

Los compuestos de 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 inespecífica; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia del trigémino; y dolor originado de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Los síntomas del dolor neuropático incluyen dolor de disparo espontáneo y lacerante, o dolor quelante persistente. Además, se incluye el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas, tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), incremento de la sensibilidad del tacto (hiperestesia), sensación dolorosa posterior a estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), incremento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), sensación de dolor continuo después de retirar un estímulo (hiperpatía), o ausencia o déficit de las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, soriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatía, uveítis y lesión aguda del tejido del ojo (por ejemplo conjuntivitis); trastornos del pulmón (por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad del criador de pichones, enfermedad del pulmón del granjero, COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal, diarrea, constipación); trasplante de órgano; 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, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmune o trasplante de órgano. Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser eficaces para tratar la latencia de la infección de VIH.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de activación excesiva o indeseable de plaquetas, tales como claudicación intermitente, angina inestable, ataque cerebral y síndrome coronario agudo (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas).

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

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

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad del hueso caracterizada por metabolismo o resorción anormal del hueso, tal como osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades de hueso de Paget, osteólisis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis de hueso, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en la remodelación de hueso o promoción de la generación de

hueso, o promoción de la cicatrización de fracturas.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de los AINE e inhibidores de COX2.

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

10 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, córea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de neurona motora); demencia vascular (incluyendo demencia de infarto múltiple); así como también demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; trauma; infecciones y afecciones relacionadas (que incluyen infección de VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitamina; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente deterioro de la memoria asociado con la edad.

15 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos neurológicos y se pueden usar como agentes neuroprotectores. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la neurodegeneración posterior al ataque cerebral, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión traumática del cerebro, lesión de la médula espinal, o similares.

20 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes de tipo (I) (por ejemplo microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki, y sarcoidosis.

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

25 Se entiende que la referencia al tratamiento incluye tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en la medicina humana o veterinaria.

30 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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.

35 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección tal como dolor, o un trastorno inflamatorio, inmunológico, óseo neurodegenerativo o renal.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones se pueden presentar convenientemente para usarse de la manera convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

40 De esta manera, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adaptado para usarse en medicina humana o veterinaria. Aunque es posible administrar los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como el agente químico en bruto, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica. Las formulaciones de la presente invención comprenden los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables, y opcionalmente con otros ingredientes terapéuticos. El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser nocivo para el receptor del mismo.

50 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, por ejemplo por inyección o comprimido de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo por depósito, e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la

- afección y trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en las ciencias farmacéuticas (véanse por ejemplo los procedimientos descritos en "Remington - The Science and Practice of Pharmacy", 21^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 2005, y las referencias ahí citadas). Todos los procedimientos incluyen el paso de asociar el compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo"), con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando íntima y uniformemente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después si es necesario dando forma al producto en la formulación deseada.
- Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, saquitos o comprimidos (por ejemplo comprimidos masticables, en particular para administración pediátrica), cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, elixir o pasta.
- Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma de libre flujo, por ejemplo como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensoactivo o agente dispersante. Las comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, las comprimidos se pueden recubrir o ranurar y se pueden formular a fin de proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo.
- Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden guardar en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua inyectable, inmediatamente antes de usarse. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas partiendo de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo previamente descrito.
- Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los vehículos usuales tales como manteca de cacao, grasa sólida o polietilenglicol.
- Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo saborizado en una base tal como sacarosa y goma arábiga o de tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los compuestos de la invención se pueden formular como preparaciones depót. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como una sal escasamente soluble.
- Además de los ingredientes particularmente mencionados más en lo que antecede, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales relacionados con el tipo de formulación en cuestión; por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.
- Los compuestos de receptor EP₄ para usarse en la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o parecoxib; inhibidores de 5-lipooxigenasa; analgésicos tales como paracetamol, AINE tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona, naproxeno o ibuprofeno; antagonistas del receptor de leucotrieno; DMARD tales como metotrexate; bloqueadores del canal de sodio tales como lamotrigina; antagonistas del canal de calcio de tipo N; moduladores del receptor de NMDA, tales como antagonistas del receptor de glicina; gabapentina, pregabalina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; agentes antiepilépticos estabilizadores de neurona; inhibidores de la incorporación mono-aminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁ tales como triptanos, por ejemplo sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan o rizatriptan; ligandos del receptor EP₁; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; antagonistas de EP₁; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; agonistas del receptor canabinoide; antagonistas de VR1. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente mediante cualquier vía conveniente.

Así, la invención proporciona, en una realización adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5
Convenientemente, las combinaciones anteriormente mencionadas se pueden presentar para usarse en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define en lo que antecede, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

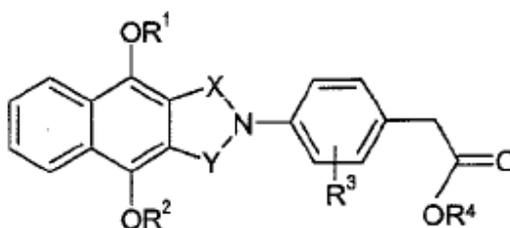
10
Cuando un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis del compuesto cuando se usa solo. Las dosis adecuadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la materia.

15
Una dosis diaria propuesta de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para terapia en humanos, es de 0,001 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal por día, particularmente de 0,1 mg/kg a 3 mg/kg de peso corporal por día, calculados como el ácido libre, que se puede administrar como una sola dosis o en dosis divididas, por ejemplo de una a cuatro veces al día. La escala de dosis para los seres humanos adultos es por lo general de 0,1 mg/día a 1000 mg/día, por ejemplo de 10 mg/día a 800 mg/día, de preferencia de 10 mg/día a 200 mg/día, calculados como el ácido libre.

20
La cantidad precisa administrada de los compuestos de fórmula (I) a un hospedero, particularmente a un paciente humano, será responsabilidad del médico a cargo. Sin embargo, la dosis usada dependerá de varios factores que incluyen la edad y sexo del paciente, la afección precisa tratada y su severidad, la vía de administración, y cualquier posible terapia de combinación que pueda estarse llevando a cabo.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25
De esta manera, en una realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en donde uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂, y R¹, R² y R³ son como se define en lo que antecede con respecto a la fórmula (I), dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),

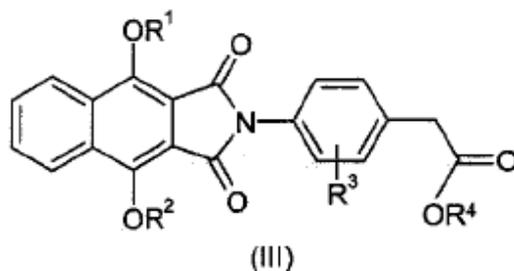


(II)

30
en la que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂; R¹, R² y R³ son como se define anteriormente con respecto a la fórmula (I); y R⁴ representa alquilo de C₁₋₆; con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, y opcionalmente formar un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro.

En una realización, la reacción anteriormente mencionada que comprende un compuesto de fórmula (II) se realiza en un disolvente adecuado, tal como etanol, bajo reflujo.

35
En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en donde X e Y representan C=O, y R¹, R² y R³ son como se define en lo que antecede con respecto a la fórmula (I), dicho procedimiento comprende agregar un compuesto de fórmula (III),



5 en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define en lo que antecede con respecto a la fórmula (I); y R^4 representa alquilo de C_{1-6} ; a un ácido o mezcla de ácidos adecuados, tales como ácido acético glacial, en presencia de ácido clorhídrico, y opcionalmente formar un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro.

En una realización, la reacción anteriormente mencionada que comprende un compuesto de fórmula (III), se realiza a una temperatura en la escala de aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante un periodo en la escala de aproximadamente 2 horas a 70 horas. En una realización, la relación molar de ácido acético glacial al otro ácido presente en la mezcla de reacción, tal como ácido clorhídrico, es 1:1.

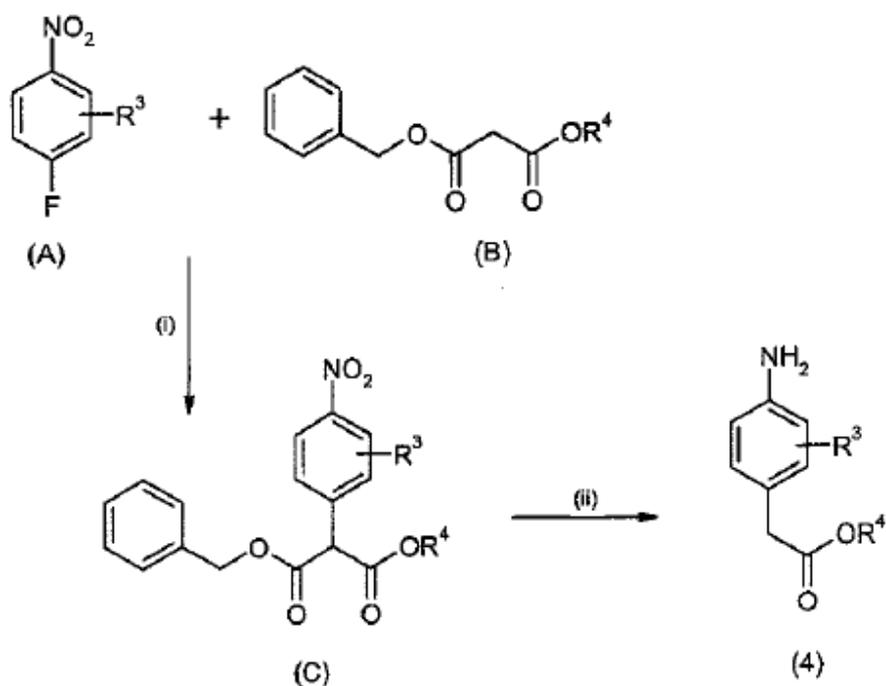
10 Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1 siguiente:

representa R^1 o R^2).

El compuesto (1) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional número de publicación WO 02/064564.

5 Los compuestos de fórmula (4) en donde R^3 es F y R^4 es como se define anteriormente con respecto a las fórmulas (II) y (III), se puede preparar de acuerdo con los esquemas 2 y 3 siguientes.

ESQUEMA 2



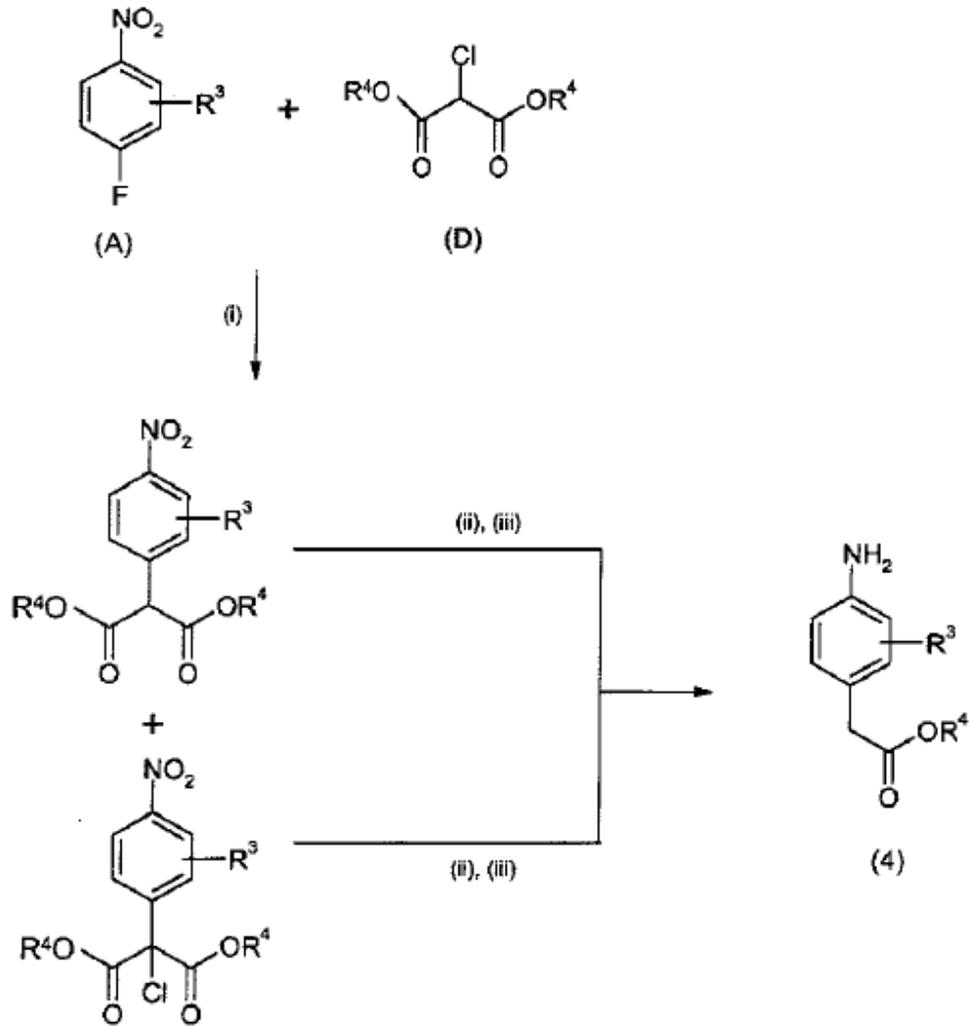
(i) NaH, DMF seca; (ii) NH_4CO_2H , EtOH, Pd/C.

10

15

20

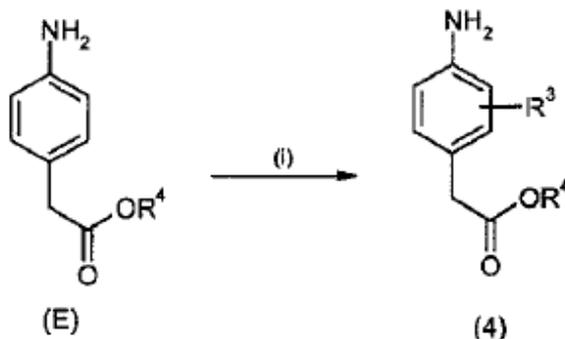
ESQUEMA 3



(i) NaOH, DMF seca; (ii) NH₄CO₂H, EtOH, Pd/C; (iii) NaOH, H₂O, EtOH.

5 Los compuestos de fórmula (4) en donde R³ es Br o Cl, y R⁴ es como se define anteriormente con respecto a las fórmulas (II) y (III), se pueden preparar de acuerdo con el esquema 4 siguiente.

ESQUEMA 4



(i) N-Clorosuccinamida o N-Bromosuccinamida.

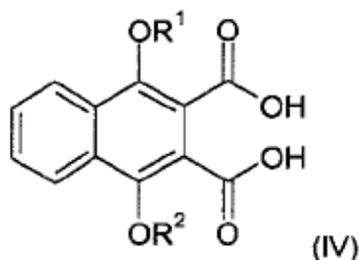
5 Los compuestos de fórmula (A) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos (por ejemplo, el 3,4-difluoronitrobenzenceno se puede comprar de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

Los compuestos de fórmula (B) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos (por ejemplo, el etil-malonato de bencilo se puede comprar de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

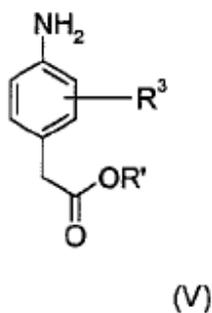
Los compuestos de fórmula (D) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos (por ejemplo, el cloro-malonato de dietilo se puede comprar de Sigma-Aldrich Co. Ltd.).

10 Los compuestos de fórmula (E) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos (por ejemplo, el 4-aminofenil-acetato de etilo se puede comprar de Avocado Research).

En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV),

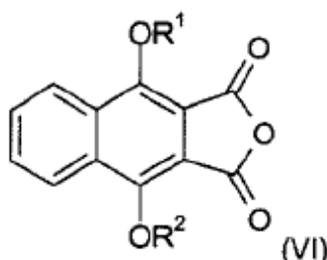


15 en la que R¹ y R² son como se define anteriormente con respecto a la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V),

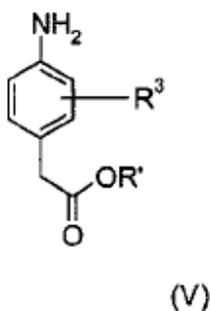


20 en la que R³ es como se define en lo que antecede con respecto a la fórmula (I), y R' representa H o alquilo de C₁₋₆, y opcionalmente formar un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro.

En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI),



- 5 en la que R¹ y R² son como se define anteriormente con respecto a la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V),



en la que R³ es como se define anteriormente con respecto a la fórmula (I), y R' representa H o alquilo de C₁₋₆, y opcionalmente formar un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro.

- 10 Los compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (VI) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención. Las descripciones se refieren a compuestos intermedios.

15 **Abreviaturas**

DCM Diclorometano

DMF Dimetilformamida

DMSO Sulfóxido de dimetilo

EtOH Etanol

- 20 CL/EM Cromatografía de líquido /Espectroscopía de masa

MDAP Autopreparación dirigida de masa

MeOH Metanol

TFA Acido trifluoroacético

Procedimientos analíticos

- 25 CL/EM

Columna:

Waters Atlantis (4.6 mm x 50 mm). Fase estacionaria, tamaño de partícula, 3µm.

Disolventes:

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

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

5 **Procedimiento:**

Tiempo / min	% 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 µl.
 - Temperatura de la columna, 30°C.
- 10 • Escala de detección UV, 220 nm a 330 nm.

Todos los tiempos de retención se midieron en minutos.

RMN

15 Se registraron los espectros de RMN de ¹H en un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE 400 o Bruker DPX250. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), dd (doblete doble), ddd (doble doblete doble), dt (tripleto doble), m (multiplete), br (amplio).

Técnicas de purificación

20 La purificación de los compuestos ejemplares se puede efectuar por los procedimientos convencionales, tales como cromatografía o recristalización, usando los disolventes adecuados. Los procedimientos cromatográficos incluyen cromatografía en columna, cromatografía de vaporización instantánea, HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento), SFC (cromatografía de fluido supercrítico), y MDAP (autopreparación dirigida de masa).

El término “Biotage” usado en la presente se refiere a cartuchos de gel de sílice preempacados disponibles comercialmente.

25 **Autopreparación Dirigida de Masa (MDAP)**

Columna

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

Tamaño de partícula de la fase estacionaria, 5 µm.

Disolventes:

30 A: Disolvente acuoso = agua + 0,1 % ácido fórmico

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

Disolvente de preparación = metanol : agua, 80:20

Disolvente de enjuague de aguja = Metanol

Procedimientos

5 Se usaron 5 procedimientos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés:

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

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

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

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

10 Tiempo de carrera, 13.5 minutos, que comprenden 10 minutos de gradiente seguidos por 3.5 minutos de inundación de la columna y un paso de reequilibrio.

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

Tiempo de carrera, 13.5 minutos, que comprenden 6 minutos de gradiente seguidos por 7.5 minutos de inundación de la columna y un paso de reequilibrio.

15 **Caudal:**

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

Especificación del sistema de purificación de HPLC:

- Columna: Supelco LCABZ++, DI 100 mm x 20 mm, tamaño de partícula, 5 µm

- Caudal: 20 ml/min

20 • Volumen de inyección: 0.5 ml

- Temperatura: temperatura ambiente

- Disolventes: A – disolvente acuoso = agua + 0.1 % ácido fórmico; B – disolvente orgánico = MeCN/agua, 95:5 +0.05 % ácido fórmico

- Tiempo de carrera: 9 min de gradiente seguido por 5 min de inundación de columna y reequilibrio

25 • Gradiente: 30-80 % B

SFC (Cromatografía de Fluido Supercrítico)

Columna: Chiralcel OD-H S.F.C. (250 mm x 21.2 mm DI; tamaño de partícula 5 micras), o

30 Columna de etilpiridina (150 mm de longitud x 21.2 mm DI; tamaño de partícula, 6 micras), o Chiralpak AD (355 y 438) (250 mm de longitud x 21.2 mm DI; tamaño de partícula 10 micras)

Fase móvil: A = Dióxido de carbono (supercrítico)

B = Metanol

35 A:B (70:30 - 85:15 p/p, isocrático)

Caudal: 39.4 gmin⁻¹ (= 50 mLmin⁻¹, aprox.)

Temperatura: 40 °C

Retropresión: 10.000 kPa
 Detección: absorbancia en U.V. a 215 nm
 Tiempo de carrera: 25 minutos o 20 minutos
 Concentración de la muestra: 100 mgml⁻¹ en dimetilformamida

5 Volumen de la inyección: VARIABLE

Purificación HPLC 1

Fase estacionaria: Chiralcel OD (250 mm longitud x 21.2 mm DI; tamaño de partícula, 10 micras)

Fase móvil: heptano : etanol (variando de isocrático 50:50 v/v a isocrático 90:10 v/v):

10 320 = 50:50 v/v
 353 = 70:30 v/v
 354 = 90:10 v/v
 356 = 70:30 v/v

Caudal: 17 mlmin⁻¹

15 Temperatura: ambiente

Detección: absorbancia U.V. a 215 nm

Volumen de inyección: 0,9 ml

Purificación HPLC 2

20 Columna: Phenomenex Luna C18 (2) (50 mm x 21.2mm DI; tamaño de partícula 10 micras)

Fase móvil: A = acetonitrilo + 0,1 % v/v ácido trifluoroacético

B = agua + 0.1 % v/v ácido trifluoroacético (Metodologías de gradiente e isocrática)

Caudal: 20 mlmin⁻¹ aprox.

25 Temperatura: ambiente

Detección: absorbancia U.V. a 215 nm (ancho de banda 0 nm)

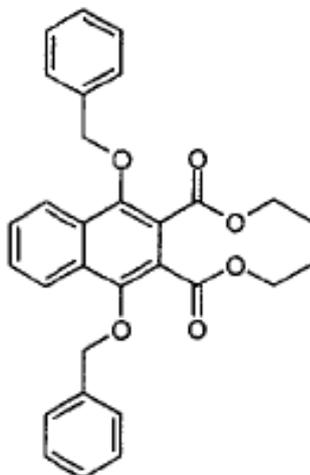
Concentración de la muestra: 100 mgml⁻¹ en dimetilformamida

Volumen de inyección: VARIABLE.

DI = diámetro interno

30 **Descripcion 1**

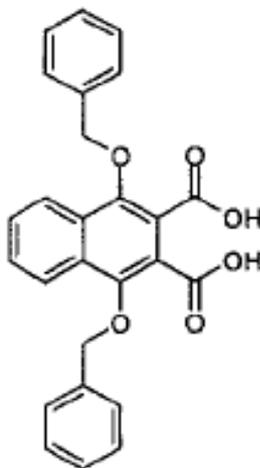
1,4-bis[(Fenilmetil)oxi]-2, 3-naftalendicarboxilato de dietilo



- 5 A una solución agitada de 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (3 g, 9,87 mmol) y carbonato de potasio (3,40 g, 24,7 mmol) en acetona (100 ml), se le agregó bromuro de bencilo (2,95 ml, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se puso en reflujo durante 18 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se evaporó y la mezcla de reacción se trituró con agua. El sólido de color canela resultante se recogió por filtración y se lavó con agua; después se secó al vacío para dar el compuesto del título (5,23 g, 10,8 mmol). CL/EM: t. r.=4,13, [MH]⁺ 485.

Descripción 2

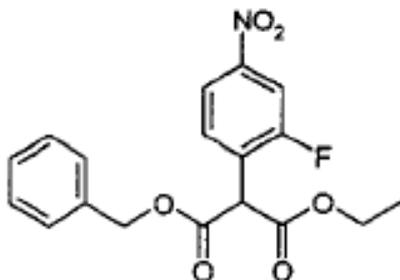
Acido 1,4-bis[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxílico



- 10 Una mezcla de 1,4-bis[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (4,78 g, 9,88 mmol), etanol (75 ml), y solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (75 ml), se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó. Esto se acidificó con HCl (2N) y el sólido cremoso resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. Esto se secó al vacío para dar el compuesto del título (3,79 g, 8,86 mmol). CL/EM: t. r.=3,15, [MH]⁻ 427.

Descripción 3

- 15 *Fenilmetil(2-fluoro-4-nitrofenil)propandioato de etilo*



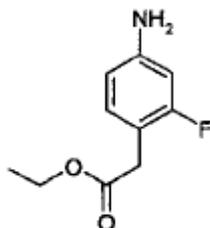
5 A una solución enfriada en un baño de hielo de etil-malonato de bencilo (2,9g, 12,6mmol) (20 ml) en DMF seca (20 ml), se le agregó en porciones hidruro de sodio (504 mg, 12,6 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A temperatura ambiente, se le agregó 3,4-difluoronitrobenzoceno (2 g, 12,6 mmol) y se agitó bajo argón. Se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre ácido clorhídrico 2N (75 ml) y acetato de etilo (75 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 75 ml) y la fase orgánica combinada se evaporó hasta quedar un aceite amarillo. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:4), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,86 g, 10,6 mmol). CL/EM: t. r.=3,40, [MH]⁺ 362.

10 El siguiente compuesto se preparó de manera similar al fenilmetil-(2-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	<i>Fenilmetil(3-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo</i>	t. r. = 3.30 [MH] ⁺ 362

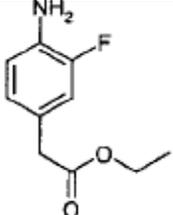
Descripción 4

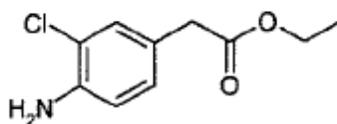
4-Amino-2-fluorofenil)acetato de etilo



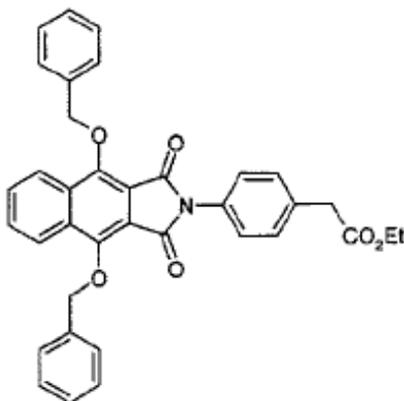
15 Se disolvió fenilmetil(2-fluoro-4-nitrofenil)propanodioato de etilo (3,86 g, 10,6 mmol) en etanol, se trató con formiato de amonio (6,7 g, 10,6 mmol), y se le agregó bajo argón paladio sobre carbono en pasta al 10 % (380 mg). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se filtró. Se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice diluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,26g). CL/EM: t. r.=2,10, [MH]⁺ 198.

20 El siguiente compuesto se preparó de manera similar al (4-amino-2- fluorofenil)acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	(4-Amino-3-fluorofenil)acetato de etilo	t. r.=2,20 [MH] ⁺ 198

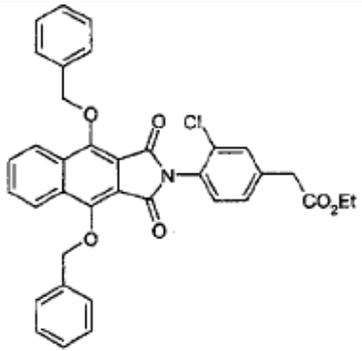
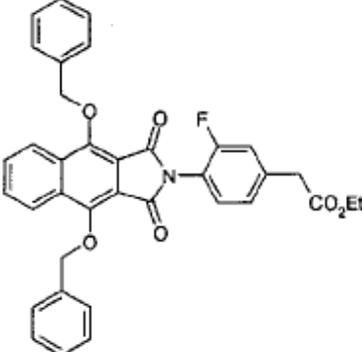
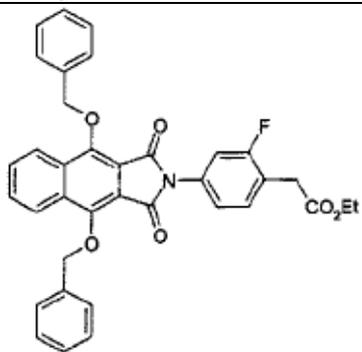
Descripción 5*(4-Amino-3-clorofenil)acetato de etilo*

- 5 Se disolvió 4-aminofenilacetato de etilo (20 g, 112 mmol) en cloroformo (300 ml) y se trató con N-clorosuccinimida (14,92 g, 112 mmol); se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó hasta quedar un aceite pardo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (0-45 %) en hexano, para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (10,12 g, 47,4 mmol). CL/EM: t. r.= 2,59, [MH]⁺ 214.

Descripción 6*(4-{1,3-Dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo*

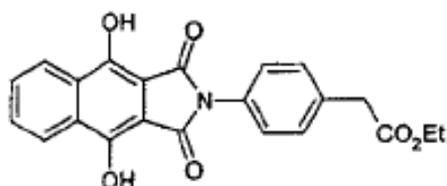
- 15 Una mezcla de ácido 1,4-bis[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxílico (2,0 g, 4,67 mmol) y (4-aminofenil)acetato de etilo (1,67 g, 9,35 mmol), se calentó a 120 °C en ácido acético (30 ml) durante 2 horas. La mezcla se solidificó al reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó agua y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Esto se secó al vacío para dar el compuesto del título (2,65 g, 4,64 mmol). CL/EM: t. r.= 4,24, [MH]⁺ 572.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al (4-{1,3-dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)-acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CLE/EM
	(3-Cloro-4-{1,3-dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo	t. r.=4,15 [MH] ⁺ 606
	(4-{1,3-Dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 4,08 [MH] ⁺ 590
	(4-{1,3-Dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 4,10 [MH] ⁺ 590

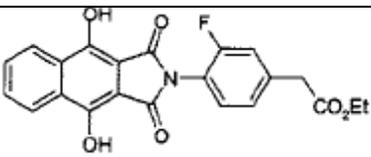
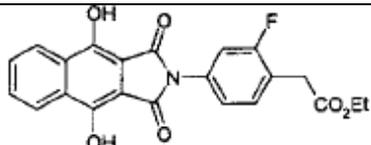
Descripción 7

[4-(4,9-Dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo



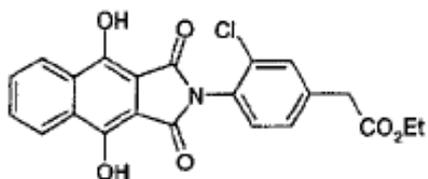
- 5 Se suspendió paladio al 10 % sobre carbono (0,265 g) en etanol (250 ml), y a esto se le agregó (4-{1,3-dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo (2,65 g, 4,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Esto se filtró a través de una almohadilla de celite bajo un manto de argón, y se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó para dar un sólido de color canela (1,52 g, 3,89 mmol). CL/EM: t. r.=3.25, [MH]⁺ 392.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al [4-(4,9-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CLE/EM
	[4-(4,9-Dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3-fluorofenil]acetato de etilo	t. r. = 3,16 [MH] ⁺ 410
	[4-(4,9-Dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-2-fluorofenil]acetato de etilo	t. r. = 3,24 [MH] ⁺ 410

Descripción 8

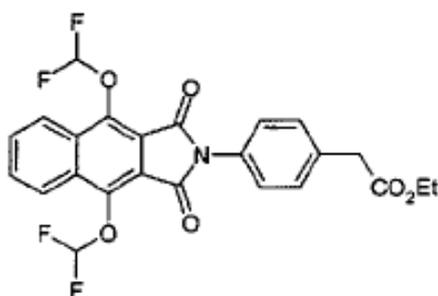
5 [3-Cloro-4-(4,9-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo



A una solución de (3-cloro-4-(1,3-dioxo-4,9-bis[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil)acetato de etilo (0,505 g, 0,84 mmol) en DCM (30 ml), enfriada a -78°C bajo una atmósfera de argón, se le agregó tribro muro de boro (0,24 ml, 2,50 mmol), gota a gota. Se agitó a -78°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se calentó a temperatura ambiente. Esto se extrajo dos veces con DCM usando una frita hidrofóbica. La fase orgánica se evaporó hasta quedar un sólido anaranjado. La trituración en caliente en DCM dio como resultado un sólido amarillo que se recogió por filtración (0,189 g, 0,44 mmol). El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-70 %) en hexano, para dar el compuesto de título como un sólido amarillo (0,035 g, 0,082 mmol). CL/EM: t. r. = 3,22, [MH]⁺ 426.

Descripción 9

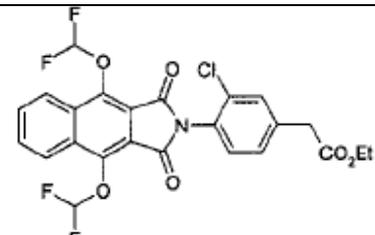
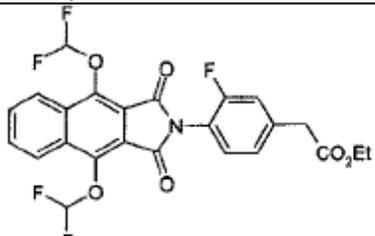
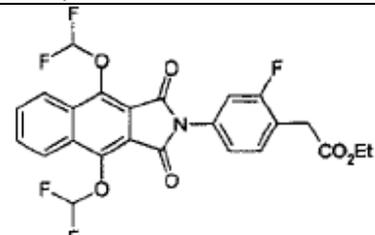
(4-{4,9-bis[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo



20 A una solución de [4-(4,9-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (0,200 g, 0,51 mmol) en dimetilformamida (7 ml), se le agregó carbonato de sodio (0,163 g, 1,53 mmol), seguido por clorodifluoroacetato de sodio (0,233 g, 1,53 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. Se le agregó más carbonato de sodio (0,054 g, 0,51 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0,078 g, 0,51 mmol), continuando el

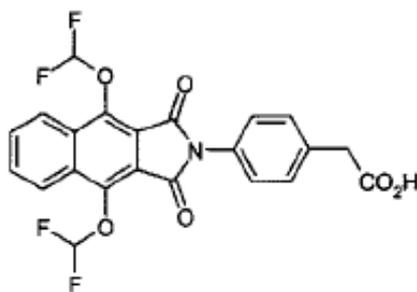
5 calentamiento durante una hora; nuevamente se le agregaron las mismas cantidades y el calentamiento se continuó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua. El sólido pardo resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (0-30 %) en hexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,032 g, 0.065 mmol). CL/EM: t. r. = 3,61, [MH]⁺ 492.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-fenil)acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	(4-{4,9-bis[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acetato de etilo	t. r. =3,64 [MH] ⁺ 526
	(4-{4,9-bis[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 3,61 [MH] ⁺ 510
	(4-{4,9-bis[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acetato de etilo	t. r.= 3,63 [MH] ⁺ 510

10 Ejemplo 1

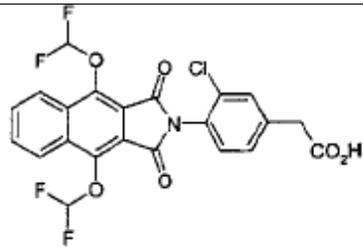
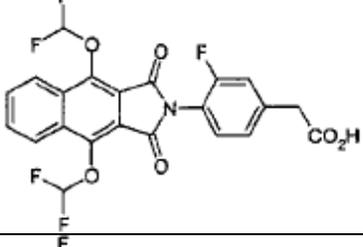
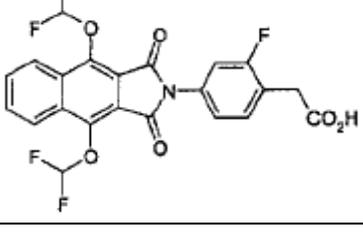
Acido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético



15 Se calentó (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo (0,03 g, 0,061 mmol) a 100 °C en una mezcla 1:1 de ácido acético : ácido clorhídrico acuoso 2N (4ml), durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Al agregarle agua, el sólido blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua.

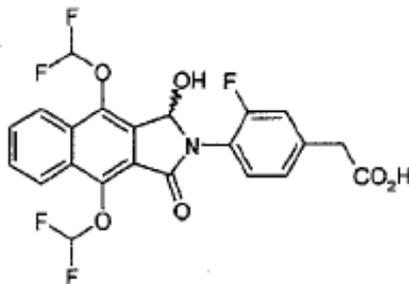
Este se purificó por MDAP para dar el producto deseado (0,017 g, 0,037mmol). CL/EM: t. r. = 3,28, [MH]⁺ 464.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético, usando los materiales iniciales adecuados.

		Nombre	CL/EM
Ejemplo 2		Acido 4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético	t. r. = 3,23 [MH] ⁺ 498
Ejemplo 3		Acido 4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético	t. r. = 3,15 [MH] ⁺ 482
Ejemplo 4		Acido 4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético	t. r. = 3,18 [MH] ⁺ 482

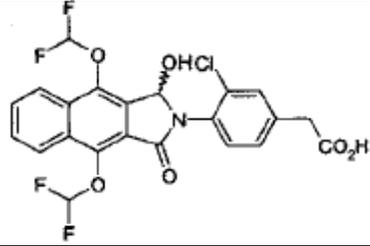
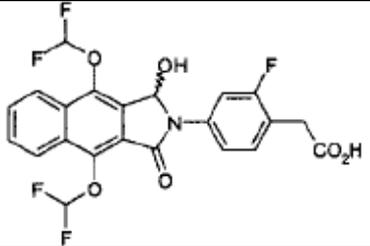
5 Descripción 10

Acido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético



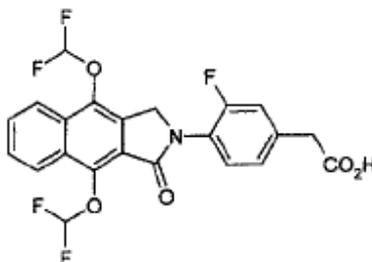
A una solución de ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético (0,041 g, 0,085 mmol) en etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), se le agregó borohidruro de sodio (0,019g, 0,51 mmol). Esto se agitó a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se evaporó y después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta que la mezcla alcanzó un pH de 7. Esto se extrajo 2 veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó, para dar el producto crudo (0,035 g, 0,072 mmol). CL/EM: t. r. = 2,88, [MH]⁺ 484.

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

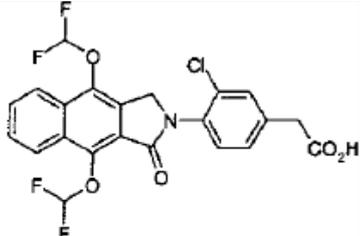
	Nombre	CL/EM
	<i>Acido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético</i>	t. r. = 2,95 [MH] ⁺ 500
	<i>Acido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético</i>	t. r. = 3,03 [MH] ⁺ 484

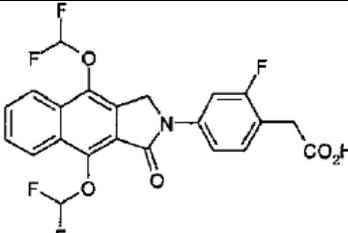
Ejemplo 5

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



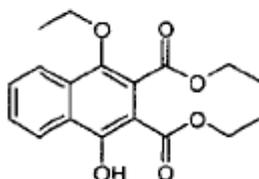
- 5 A una solución de ácido (4-(4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3-fluorofenil)acético (0,035 g, 0,072 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) enfriado a 0 °C, se le agregó trietilsilano (0,019 ml, 0,110 mmol). La agitación se continuó a 0 °C durante 5 minutos y después la mezcla se evaporó. La mezcla cruda se purificó usando MDAP. Las fracciones limpias se evaporaron para dar el compuesto del título (0,015g, 0,033mmol). CL/EM: t. r. = 3,15, [MH]⁺ 468.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ácido (4-(4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3-fluorofenil)acético, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM	
Ejemplo 6		<i>Acido 4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético</i>	t. r. = 3,21 [MH] ⁺ 484

Ejemplo 7		Acido 4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético	t. r. = 3,27 [MH] ⁺ 468
-----------	---	--	---------------------------------------

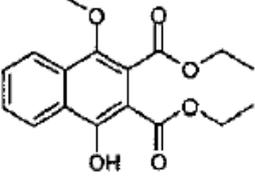
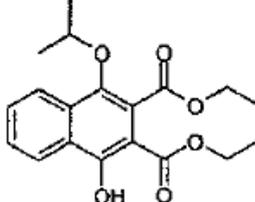
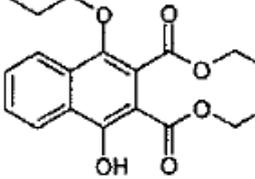
Descripción 11

1-(Etiloxi)-4-hidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dimetilo



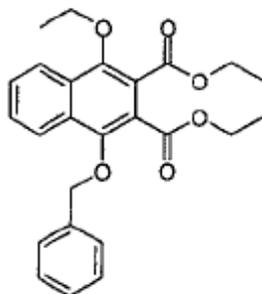
- 5 A una solución agitada de 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (1 g, 3,29 mmol) y carbonato de potasio (0,454 g, 3,29 mmol) en acetona (25 ml), se le agregó bromoetano (0,359 g, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 24 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo 2x y agua. La parte orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El aceite anaranjado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-10 %) en hexano, para dar
- 10 el compuesto del título como un aceite transparente (0,661 g, 1,99 mmol). CL/EM: t. r. = 3,63, [MH]⁺ 331.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al 1-(etiloxi)-4-hidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	1-Hidroxi-4-(metiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	t. r. = 3,50 [MH] ⁺ 317
	1-Hidroxi-4-[(metiletoxi)]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	t. r. = 3,69 [MH] ⁺ 345
	1-Hidroxi-4-(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	t. r. = 3,80 [MH] ⁺ 345

Descripción 12

1-(Etiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo

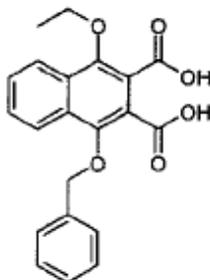


- 5 A una solución agitada de 1-(etiloxi)-4-hidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (2,45 g, 7,38 mmol) y carbonato potasio (1,53 g, 11,1 mmol) en acetona (50 ml), se le agregó bromuro de bencilo (1,32 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante una hora bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo 2x y salmuera. La fase orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El aceite transparente se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-40 %) en hexano, para dar el compuesto del título como un aceite transparente (3,05 g, 7,23 mmol). CL/EM: t. r. = 3,77, [MH]⁺ 423.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al 1-(etiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	1-(Metiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	t. r. = 3,80 [MH] ⁺ 409
	1-(Metiletoxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	t. r. = 3,83 [MNH ₄] ⁺ 454
	1-[(Fenilmetil)oxi]-4-(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo	t. r. = 3,98 [MH] ⁺ 436,98

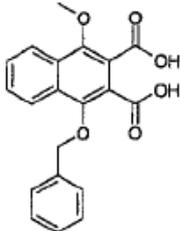
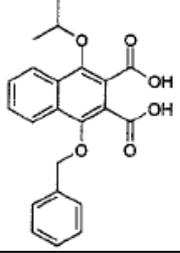
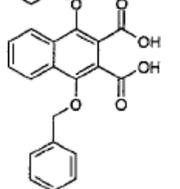
Descripción 13

Acido 1-(etiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxílico



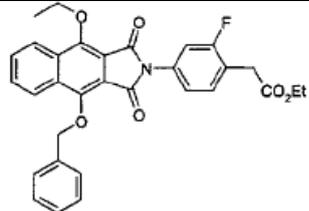
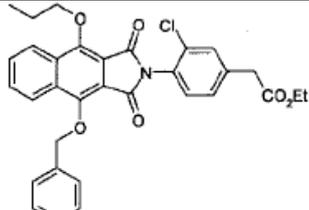
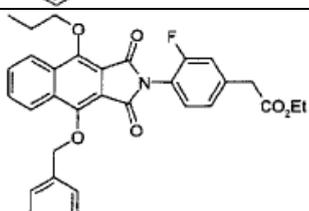
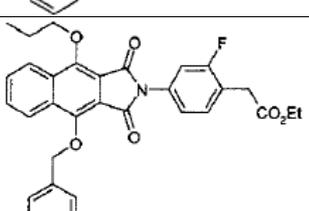
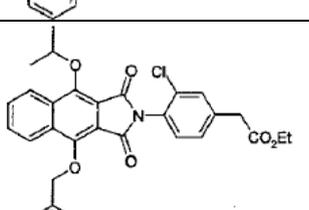
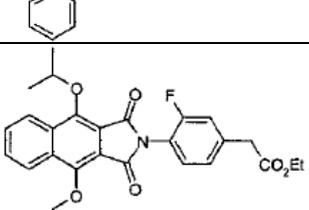
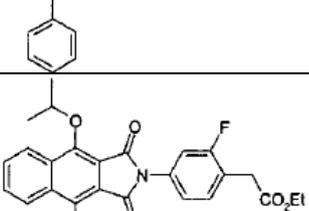
5 Una mezcla de 1-(etiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo (3,05 g, 7,23 mmol), etanol (30ml), y solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (35ml), se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó. Esto se acidificó con HCl (2N) y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,55 g, 6,97 mmol). CL/EM: t. r. = 2,76, [MH]⁺ 365.

10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ácido 1-(etiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxílico, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	<i>Acido 1-(metiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxílico</i>	t. r. = 2,62 [MH] ⁺ 351
	<i>Acido 1-[metiletoxi]-4-[(fenilmetil)oxi]-2,3-naftalendicarboxílico</i>	t. r. = 2,87 [MH] ⁺ 381
	<i>Acido 1-[(fenilmetil)oxi]-4-(propiloxi)-2,3-naftalendicarboxílico</i>	t. r. = 2,95 [MH] ⁺ 379

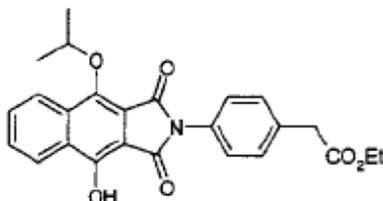
Descripción 14

(4-{4-(Etiloxi)-1,3-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo

	<i>(4-{4-(Etiloxi)-1,3-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acetato de etilo *</i>	t. r. = 3,96 [MH] ⁺ 528
	<i>{3-Cloro-4-[1,3-dioxo-4-[(fenilmetil)oxi]-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 4,07 [MH] ⁺ 558
	<i>{4-[1,3-Dioxo-4-[(fenilmetil)oxi]-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 4,11 [MH] ⁺ 542
	<i>{4-[1,3-Dioxo-4-[(fenilmetil)oxi]-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 4,13 [MH] ⁺ 542
	<i>(3-Cloro-4-{4-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo *</i>	t. r. = 4,13 [MH] ⁺ 558
	<i>(3-Fluoro-4-{4-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo *</i>	t. r. = 3,98 [MH] ⁺ 542
	<i>(2-Fluoro-4-{4-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo *</i>	t. r. = 4,01 [MH] ⁺ 542

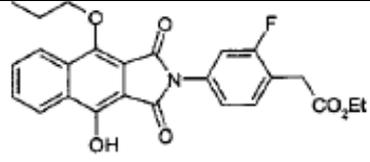
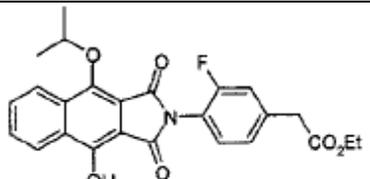
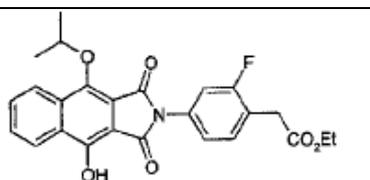
Descripción 15

(4-{4-Hidroxi-9-[metiletoxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo



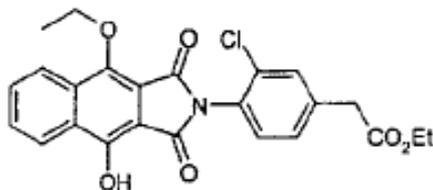
- 5 Se suspendió paladio al 10 % sobre carbono (0.365g) en etanol (500ml); a esto se le agregó (4-{4-[metiletoxi]-1,3-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo (3,65 g, 6,98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Esto se filtró a través de una almohadilla de celite bajo un manto de argón, y se lavó con etanol y diclorometano. El filtrado se evaporó para dar un sólido anaranjado (3,05 g, 7,04 mmol). CL/EM: t. r. = 3,72, [MH]⁺ 434.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al (4-{4-hidroxi-9-[metiletoxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-fenil)acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	<i>4-[4-Hidroxi-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,51 [MH] ⁺ 406
	<i>4-[4-(Etiloxi)-9-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,56 [MH] ⁺ 420
	<i>4-[4-(Etiloxi)-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,50 [MH] ⁺ 437.99
	<i>4-[4-(Etiloxi)-9-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,63 [MH] ⁺ 438
	<i>3-Fluoro-4-[4-hidroxi-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,76 [MH] ⁺ 450

	{3-Fluoro-4-[4-hidroxi-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,81 [MH] ⁺ 450
	{2-Fluoro-4-[4-hidroxi-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,69 [MH] ⁺ 450
	(2-Fluoro-4-{4-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,74 [MH] ⁺ 452

Descripción 16

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

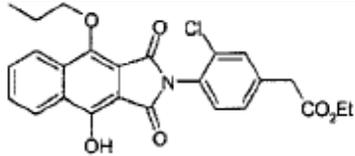
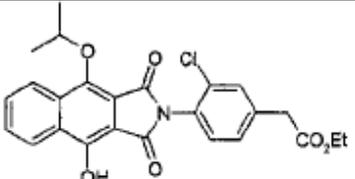


- 5 A una solución de (3-cloro-4-{4-(etiloxi)-9-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo (1,75 g, 3,22 mmol) en DCM (40 ml), enfriada a -78 °C y bajo una atmósfera de argón, se le agregó tribromuro de boro (0,31 ml, 3,22 mmol), gota a gota. Se agitó a -78 °C durante 12 minutos. Se hizo una adición más de tribromuro de boro (0,31 ml, 3,22 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se calentó a temperatura ambiente. Esto se extrajo dos veces con DCM usando una frita hidrofóbica. La fase orgánica se separó hasta quedar un sólido amarillo.
- 10 Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-60 %) en hexano, para dar el compuesto del título como un sólido oleoso anaranjado (0,920 g, 2,03 mmol). CL/EM: t. r. = 3,65, [MH]⁺ 454.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al {3-cloro-4-[4-(etiloxi)-9-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

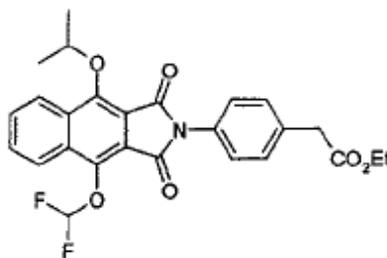
15

20

	Nombre	CL/EM
	<i>{3-Cloro-4-[4-hidroxi-1,3-dioxo-9- (propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,80 [MH] ⁺ 468
	<i>(3-Cloro-4-{4-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil)acetato de etilo</i>	t. r. = 3,77 [MH] ⁺ 468

Descripción 17

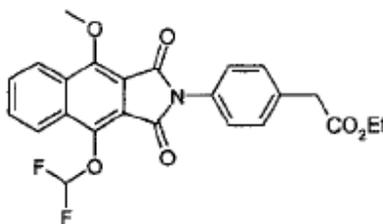
(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-9-[metiletoxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil)acetato de etilo



- 5 A una solución de (4-{4-hidroxi-9-[metiletoxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil)acetato de etilo (0,25 g, 0,577 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se le agregó carbonato de potasio (0,120 g, 0,866 mmol), seguido por yoduro de potasio (0,048 g, 0,289 mmol). Se burbujeó cloro(difluoro)metano a través de la solución a 80°C durante 2 horas. El burbujeo se detuvo y el calentamiento se continuó durante 25 horas. La mezcla fría se dividió entre acetato de etilo 2x y salmuera; el extracto orgánico combinado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta quedar un aceite amarillo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-30 %) en hexano, para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,142g, 0,294mmol). CL/EM: t. r. = 3,82, [MH]⁺ 484.

Descripción 18

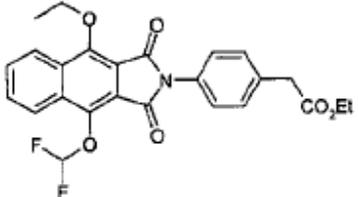
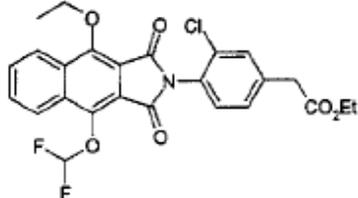
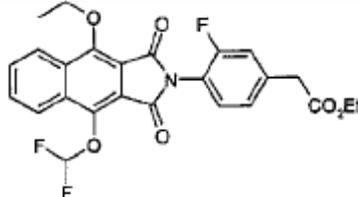
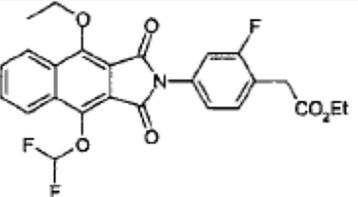
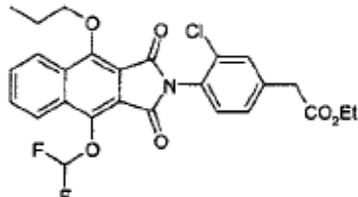
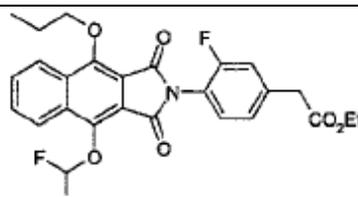
{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo

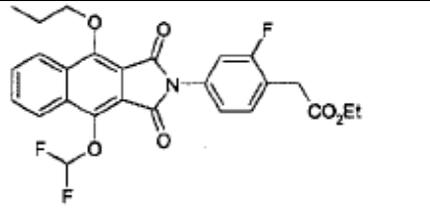
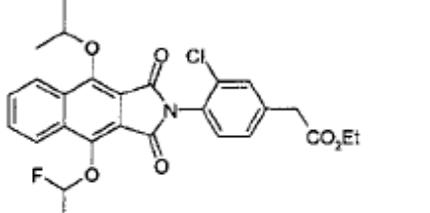
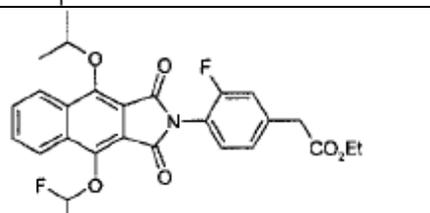
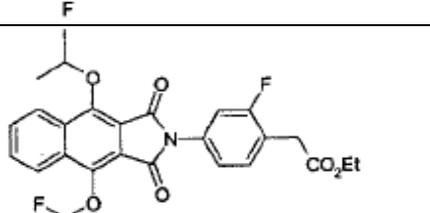


- 15 A una solución de {4-[4-hidroxi-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo (0,700 g, 1,73 mmol) en dimetilformamida (25 ml) se le agregó carbonato de sodio (0,220 g, 2,07 mmol), seguido por clorodifluoroacetato de sodio (0,315 g, 2,07 mmol). La mezcla se calentó 100°C durante 1,5 horas. Después se le agregó carbonato de sodio (0,220 g, 2,07 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0,315 g, 2,07 mmol), continuando el calentamiento durante 2 horas, y nuevamente se le agregaron las mismas cantidades. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua. El sólido resultante de color beige se recogió por filtración y se lavó con agua. Este se

secó al vacío (0,680 g, 1,49 mmol). CL/EM: t. r. = 3,62, [MH]⁺ 456.

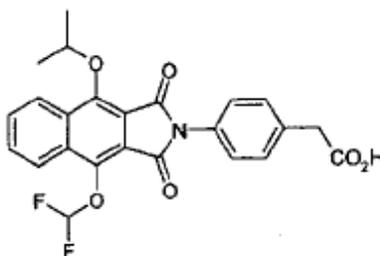
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	<i>[4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,77 [MH] ⁺ 470
	<i>[3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,69 [MH] ⁺ 503.89
	<i>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,73 [MH] ⁺ 488
	<i>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,62 [MH] ⁺ 488
	<i>{3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,86 [MH] ⁺ 516
	<i>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</i>	t. r. = 3,83 [MH] ⁺ 502

	{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,85 [MH] ⁺ 502
	[3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,84 [MH] ⁺ 516
	{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,76 [MH] ⁺ 502
	(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 3,75 [MH] ⁺ 502

Ejemplo 8

Acido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético



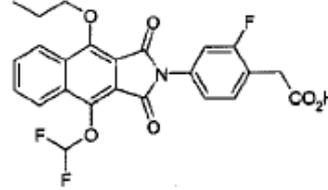
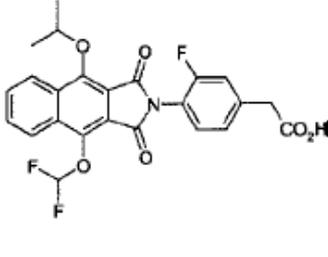
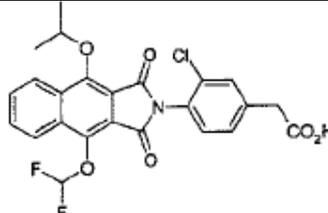
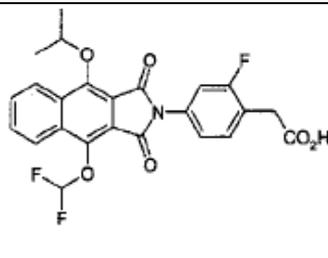
5

Se calentó (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo (0,14 g, 0,289 mmol) a 100 °C en una mezcla de 1:1 de ácido acético: ácido clorhídrico acuoso 2N (8 ml) durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Al agregar agua el sólido blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. Esto se secó en el horno de vacío para dar el compuesto del título (0,120 g, 0,026 mmol). CL/EM: t. r. = 3,36, [MH]⁺ 456.

10

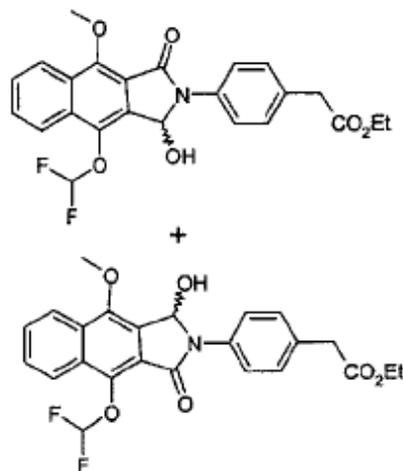
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético, usando los materiales iniciales adecuados.

		Nombre	CL/EM
Ejemplo 9		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,29 [MH] ⁺ 442
Ejemplo 10		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,14 [MH] ⁺ 428
Ejemplo 11		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético	t. r. = 3,33 [MH] ⁺ 460
Ejemplo 12		Acido {3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,33 [MH] ⁺ 476
Ejemplo 13		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético	t. r. = 3,25 [MH] ⁺ 460
Ejemplo 14		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético	t. r. = 3,39 [MH] ⁺ 474
Ejemplo 15		Acido {3-cloro-4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,51 [MH] ⁺ 490

<p>Ejemplo 16</p>		<p>Acido {4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,51 [MH]⁺ 474</p>
<p>Ejemplo 17</p>		<p>Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,34 [MH]⁺ 474</p>
<p>Ejemplo 18</p>		<p>Acido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,41 [MH]⁺ 490</p>
<p>Ejemplo 19</p>		<p>Acido (4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,36 [MH]⁺ 474</p>

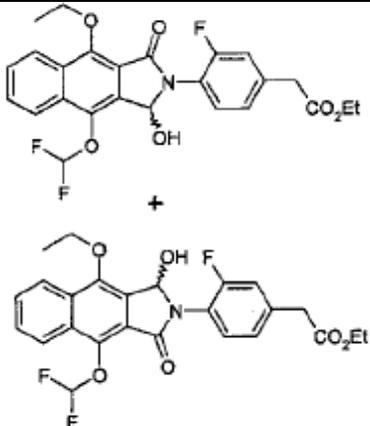
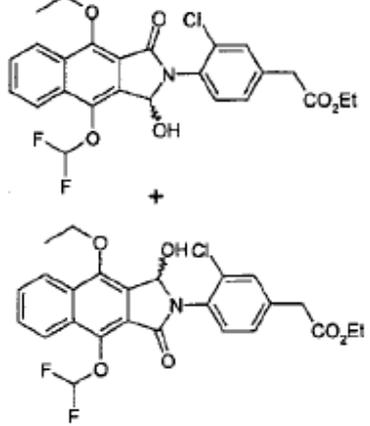
Descripción 19

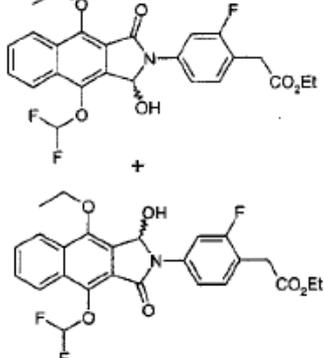
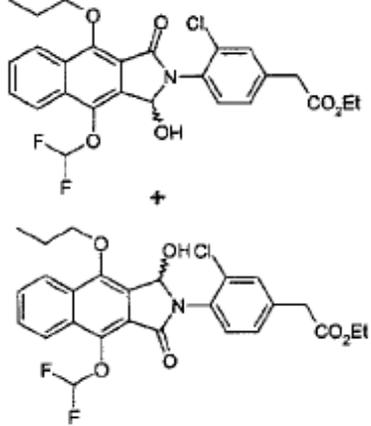
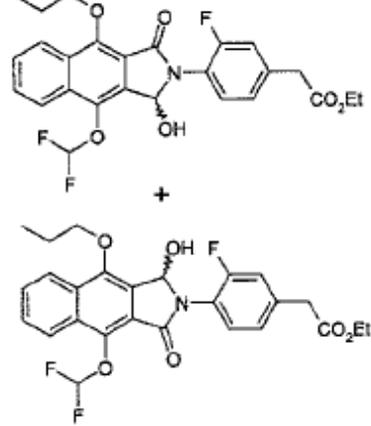
{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1-hidroxi-9-(metiloxi)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo y {4-[4-[(Difluorometil)oxi]-3-hidroxi-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo



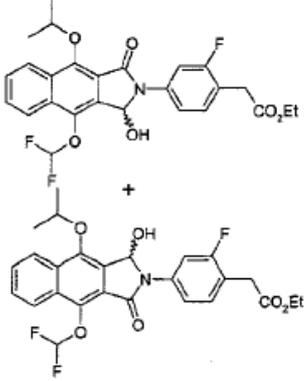
5 A una solución de {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo (0,455 g, 1,00 mmol) en etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), se le agregó borohidruro de sodio (0.114g, 3.0mmol) en porciones. La reacción se agitó una hora y después se le agregó una porción más de borohidruro de sodio (0,114 g, 3,0 mmol), continuando la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se evaporó. Esto se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, para dar el producto crudo (0,515 g, 1,13 mmol). CL/EM: t. r. = 3,21 y 3,26, [MH]⁺ 457,97.

10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-9-(metiloxi)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]-isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo y {4-[4-[(difluorometil)oxi]-3-hidroxi-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados.

	Nombre	CL/EM
	<p>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</p> <p>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-etiloxi)-3-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3.35, 3,38 [MH]⁺ 490</p>
	<p>{3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</p> <p>{3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-3-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3.43, 3,47 [MH]⁺ 506</p>

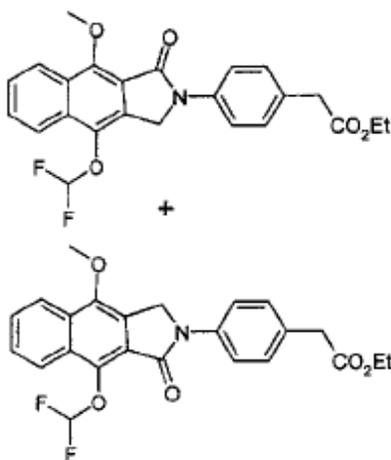
	<p>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</p> <p>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-3-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,43 [MH]⁺ 490</p>
	<p>{3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-3-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</p> <p>{3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-3-hidroxi-1-oxo-9 (propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,60 [MH]⁺ 520</p>
	<p>{4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-3-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</p> <p>{4-[4-[(difluorometil)oxi]-3-hidroxi-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,52 [MH]⁺ 504</p>

	<p>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1-hidroxi-3-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</p> <p>{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-3-hidroxi-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,64 [MH]⁺ 504</p>
	<p>(3-Cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo</p> <p>(3-Cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-3-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,53 [MH]⁺ 520</p>
	<p>(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-1-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acetato de etilo</p> <p>(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-3-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,44 [MH]⁺ 504</p>

	<p>(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-1-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acetato de etilo</p> <p>(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-3-hidroxi-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acetato de etilo</p>	<p>t. r. = 3,57 [MH]⁺ 504</p>
---	---	--

Descripción 20

{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo y {4-[9-[(Difluorometil)oxi]-4-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo

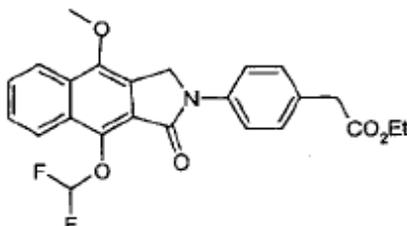


5

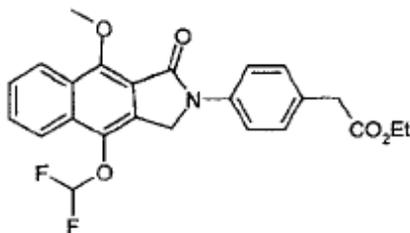
A una solución de {4-[4-[(difluorometil)oxi]-3-hidroxi-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo y {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-hidroxi-9-(metiloxi)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo (0,457 g, 100 mmol) en ácido trifluoroacético (5ml), enfriada a 0 °C, se le agregó trietilsilano (0,089 ml, 0,51 mmol). La agitación se continuó a 0°C durante 15 minutos y después la mezcla se evaporó. La mezcla cruda se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-30 %) en hexano. Después, los isómeros se separaron usando cromatografía de fluido supercrítico.

10

{4-[9-[(Difluorometil)oxi]-4-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo (0,036 g, 0,082 mmol). CL/EM: t. r. = 3,75, [MH]⁺442.

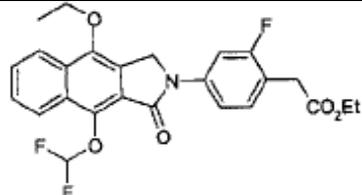
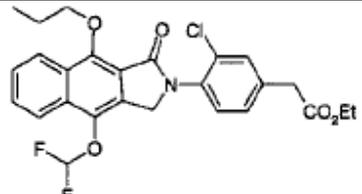
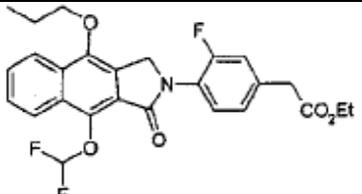
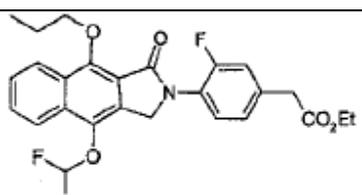
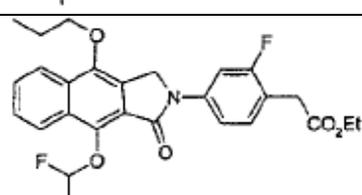
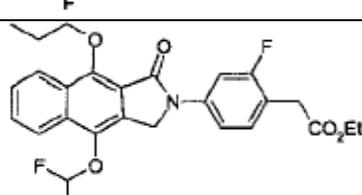
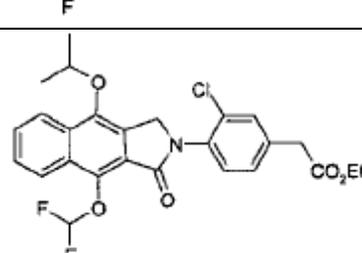


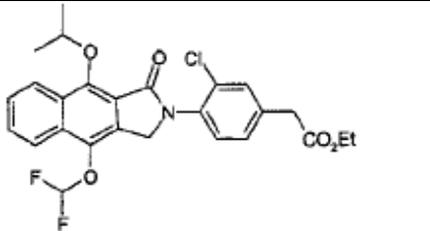
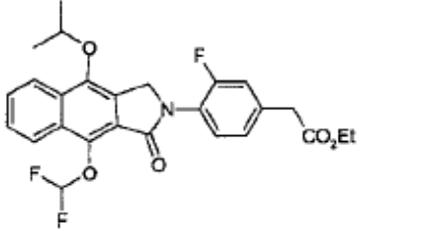
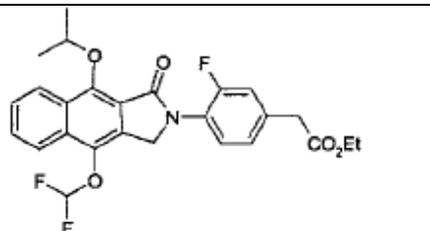
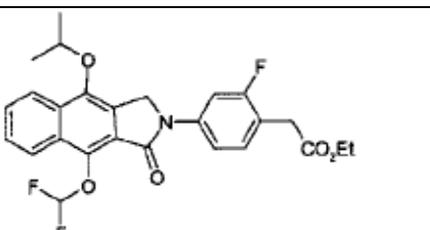
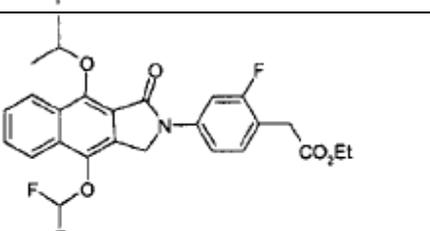
15 {4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo (0,036 g, 0,082 mmol).

CL/EM: t. r. = 3,60, [MH]⁺442.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al {4-[4-((difluorometil)oxi)-9-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo y {4-[9-((difluorometil)oxi)-4-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo, usando los materiales iniciales adecuados; los isómeros se separaron usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento o cromatografía de fluido supercrítico.

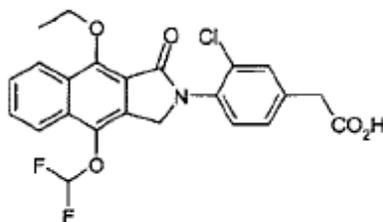
	Nombre	CL/EM
	{3-Cloro-4-[4-((difluorometil)oxi)-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,69 [MH] ⁺ 490
	{3-Cloro-4-[9-((difluorometil)oxi)-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,75 [MH] ⁺ 490
	{4-[4-((Difluorometil)oxi)-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,60 [MH] ⁺ 474
	{4-[9-((Difluorometil)oxi)-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,65 [MH] ⁺ 474
	{4-[4-((Difluorometil)oxi)-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,70 [MH] ⁺ 474

	{4-[9-[(Difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,73 [MH] ⁺ 474
	{3-Cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,83 [MH] ⁺ 504
	{4-[9-[(Difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,89 [MH] ⁺ 488
	{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,84 [MH] ⁺ 488
	{4-[9-[(Difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,93 [MH] ⁺ 488
	{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acetato de etilo	t. r. = 3,93 [MH] ⁺ 488
	{3-Cloro-4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,81 [MH] ⁺ 504

	(3-Cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo	t. r. = 3,76 [MH] ⁺ 504
	(4-[9-[(Difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 3,,77 [MH] ⁺ 488
	(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 3,73 [MH] ⁺ 488
	(4-[9-[(Difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 3,88 [MH] ⁺ 488
	(4-{4-[(Difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acetato de etilo	t. r. = 3,91 [MH] ⁺ 488

Ejemplo 20

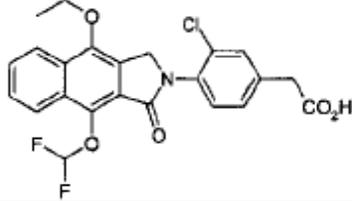
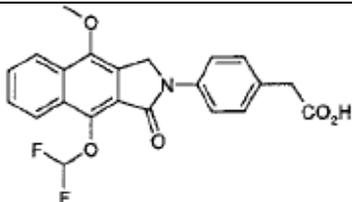
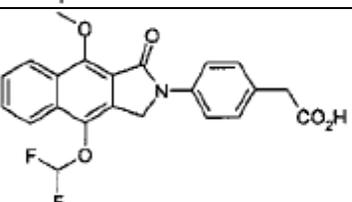
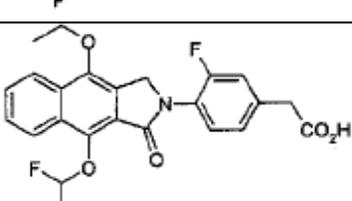
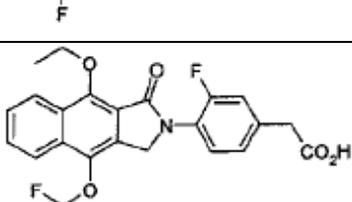
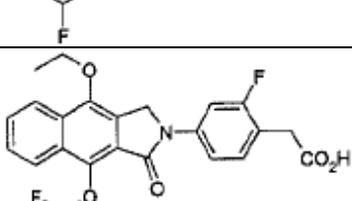
Acido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético

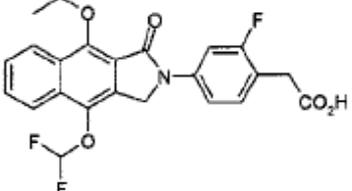
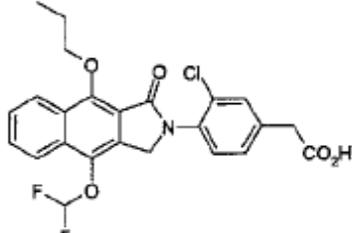
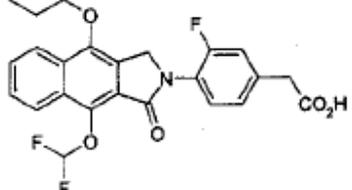
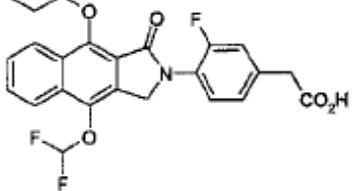
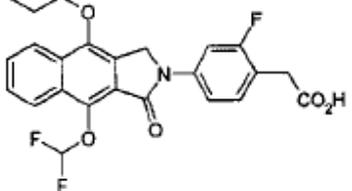
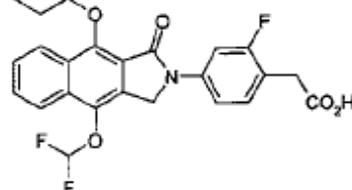
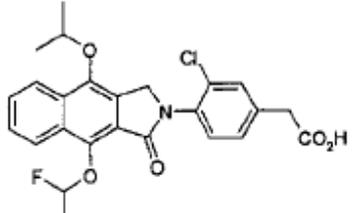


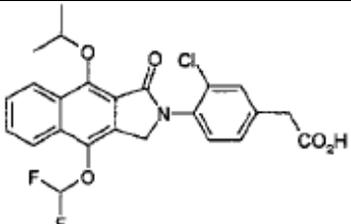
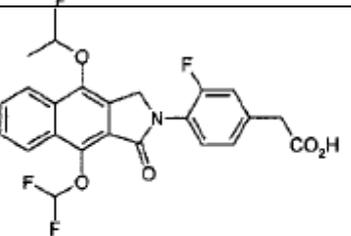
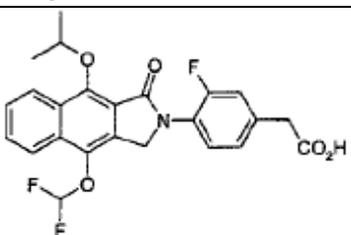
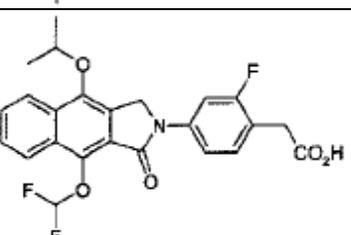
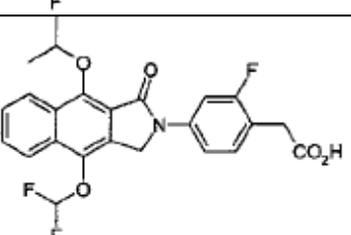
5 Se calentó {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acetato de etilo

(0,141 g, 0,288 mmol) a reflujo en una mezcla 1:1 de hidróxido de sodio 2N : etanol (6ml) durante 1.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se evaporó y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N. El sólido blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,125 g, 0,271 mmol). CL/EM: t. r. = 3,19, [MH]⁺ 462.

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético, usando los materiales iniciales adecuados. Algunos compuestos se sometieron a un tratamiento acuoso alternativo y extracción con acetato de etilo, seguido por purificación por medio de MDAP (denotado por*), o se purificaron por trituración con éter dietílico (denotado por #).

		Nombre	CL/EM
Ejemplo 21		Acido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,28 [MH] ⁺ 462
Ejemplo 22		Acido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(metilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,16 [MH] ⁺ 414
Ejemplo 23		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético	t. r. = 3,11 [MH] ⁺ 414
Ejemplo 24		Acido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético	t. r. = 3,20 [MH] ⁺ 446
Ejemplo 25		Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético	t. r. = 3,10 [MH] ⁺ 446
Ejemplo 26		Acido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etilo)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético	t. r. 3,31 [MH] ⁺ 446

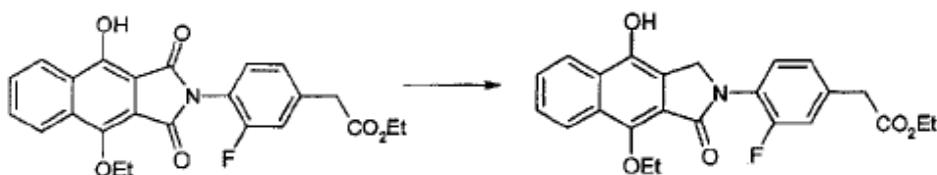
Ejemplo 27		<p>Acido 4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,28 [MH]⁺ 446</p>
Ejemplo 28		<p>Acido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,38 [MH]⁺ 476</p>
Ejemplo 29		<p>Acido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,42 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 30		<p>Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,32 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 31		<p>Acido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,51 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 32		<p>Acido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético</p>	<p>t. r. = 3,46 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 33		<p>Acido (3-cloro-4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,39 [MH]⁺ 476</p>

Ejemplo 34		<p>Acido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,32 [MH]⁺ 476</p>
Ejemplo 35		<p>Acido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,32 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 36		<p>Acido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,36 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 37		<p>Acido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,44 [MH]⁺ 460</p>
Ejemplo 38		<p>Acido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético</p>	<p>t. r. = 3,41 [MH]⁺ 460</p>

El ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético [ejemplo 25] también se preparó de manera conveniente usando una metodología regioselectiva, de la siguiente manera:

Descripción 21

- 5 {4-[9-(Etiloxi)-4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo

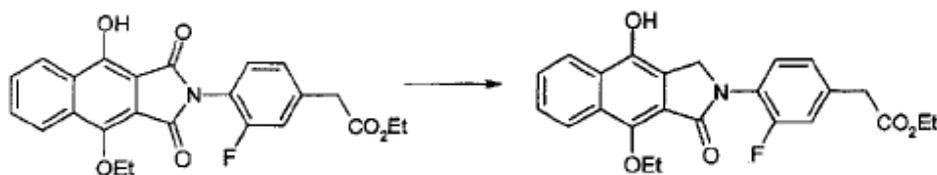


A una solución de {4-[4-(etiloxi)-9-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (2,50

g, 5,72 mmol) en THF (50 ml), bajo una atmósfera de argón, se le agregó borohidruro de sodio (0,217 g, 5,72 mmol), seguido por una solución de complejo de borano-THF (1,0M en THF, 5,72 ml, 5,72 mmol). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron a la mezcla de reacción 5,72 mmol adicionales de borohidruro de sodio y complejo de borano-THF, y la agitación se continuó durante 2 horas. Finalmente se hizo una adición más de 2.86 mmol de borohidruro de sodio y complejo de borano-THF, continuando la agitación durante 1.5 horas, hasta que se terminó la reacción. Esta se inactivó con acetato de etilo (100 ml) y metanol (3 ml), y después se lavó con HCl 2N (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (200ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,45 g, 5,79 mmol). CL/EM: t. r. = 3,04, [MH]⁺ 424.

10 Descripción 22

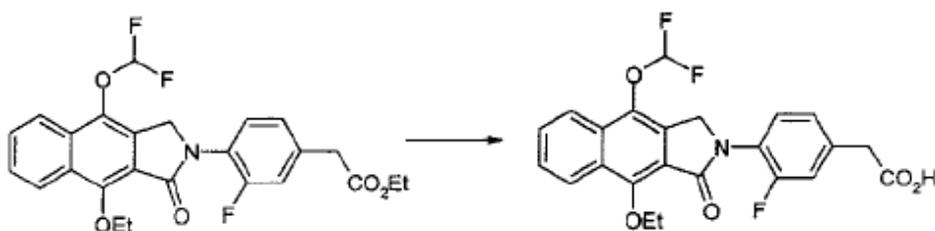
{4-[4-[(Difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo



A una solución de {4-[9-(etiloxi)-4-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (2,40 g, 5,67 mmol) en DMF (30 ml), se le agregó clorodifluoroacetato de sodio (1,72 g, 11,34 mmol) y carbonato de sodio (1,20 g, 11,34 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se le agregó más clorodifluoroacetato de sodio (1,72 g, 11,34 mmol), continuando el calentamiento durante 1,5 horas, y nuevamente se le agregó la misma cantidad y se siguió calentando durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo x2 y agua. La fase orgánica combinada se lavó con agua tres veces y con salmuera. Esto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, hasta quedar un aceite pardo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (5-40 %) en hexano, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,60 g, 1,27 mmol). CL/EM: t. r. = 3,49, [MH]⁺ 474.

Ejemplo 25

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



Se calentó {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acetato de etilo (0,60 g, 1,27 mmol) a 100 °C en una mezcla 1:1 de ácido acético: ácido clorhídrico acuoso 2N (20 ml) durante 50 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Al agregar agua, el sólido blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,516 g, 1,09 mmol). CL/EM: t. r. = 3,13, [MH]⁺ 446.

RMN de ¹H (DMSO) δ8,42 (1H₁ ddd, J=8,4,1,1,0,6Hz), δ 8,12 (1H, d, J=8,5Hz), δ7,84 (1H, ddd, J=8,2,6,9,1,3Hz), δ7,74 (1 H, ddd, J=8,4, 6,8, 1,2Hz), δ7,63 (1H, t, J=8,1 Hz), δ7,32 (1H, dd, 11,5,1,9Hz), δ7,22 (1H, dd, 8,1, 1,8Hz), δ7,30 (1H, t, 73,6Hz), δ5,06 (2H, s), δ4,50 (2H, q, J=7,0Hz), δ3,67 (2H, s), δ1,44 (3H, t, 7,0Hz).

Datos biológicos

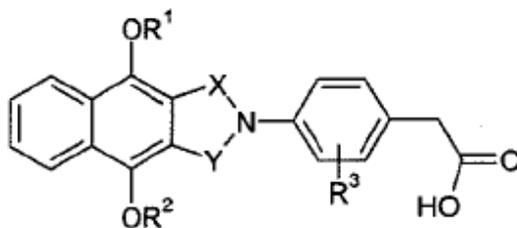
Se realizaron estudios usando células HEK-293(T) que expresan el receptor prostanoides EP₄ humano recombinante (células HEK-EP₄). Las células se desarrollaron como un cultivo de monocapa en DMEM-F12/F12, que contenía glutamax II (Gibco) y estaba suplementado con suero fetal bovino al 10 % y 0.4 mg.ml⁻¹ de G418. Las células HEK-EP₄ se trataron previamente durante 24 horas y 30 minutos antes del experimento con indometacina 10μM, y se cosecharon usando Versene que contenía 10μM de indometacina. Las células se resuspendieron en amortiguador de prueba (DMEM:F12, 10μM de indometacina y 200 μM de IBMX) a 1 x 10⁶ células por ml, y se incubaron durante 20 minutos a 37°C. Posteriormente se agregaron 50 μl de las células a 50ul de agonista (compuesto de fórmula (I)), y se incubó a 37°C

5 durante 4 minutos antes de detener las reacciones con 100µl de triton X-100 al 1 %. Se determinaron las concentraciones de AMPc en los lisados celulares usando una prueba de unión de competencia. En esta prueba se midió la capacidad de los lisados celulares para inhibir la unión de ³H-AMPc (Amersham) con la subunidad de unión de la proteína cinasa A, y se calcularon las concentraciones de AMPc partiendo de una curva patrón. Los datos de cada compuesto se expresan como % de la respuesta a una concentración máxima de 10nM del agonista estándar PGE2. Para cada compuesto se calculó la respuesta máxima y la concentración de compuesto que ocasiona 50 % de su respuesta máxima. La actividad intrínseca se expresa con respecto a la respuesta máxima a PGE2. A menos que se indique de otra manera, los reactivos se compraron a Sigma

10 Los compuestos de ejemplo de la presente invención se analizaron con el ensayo mencionado en lo que antecede y exhibieron valores de pCE₅₀ de 6,1 o más altos. Algunos ejemplos exhibieron valores de pCE₅₀ de 7 o más altos y actividades intrínsecas de un 50 % o superiores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



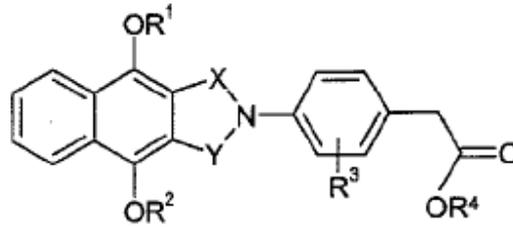
(I)

en la que.

- 5 R¹ y R² representan independientemente alquilo de C₁₋₄ o difluorometilo, siempre que por lo menos uno de R¹ y R² represente difluorometilo;
- R³ representa H, F, Cl o Br; y
- X e Y representan independientemente C=O o CH₂, siempre que por lo menos uno de X e Y represente C=O.
- 10 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de R¹ y R² representa alquilo de C₁₋₄ y el otro representa difluorometilo.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tanto R¹ como R² representan difluorometilo.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X e Y representan C=O.
- 15 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ representa H, F o Cl.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;
- ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético;
- 20 ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;
- ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;
- ácido (4-{4,9-bis-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)-acético;
- ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético;
- ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;
- 25 ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- 30 ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;
- 5 ácido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;
- ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;
- ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {3-cloro-4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- 10 ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido 4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- 15 ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;
- 20 ácido (3-cloro-4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;
- ácido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;
- ácido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;
- ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;
- ácido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;
- 25 ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂, y R¹, R² y R³ son como se define en la reivindicación 1, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),

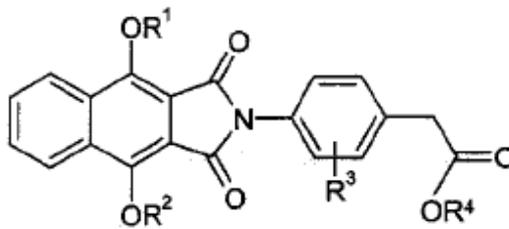


(II)

en la que uno de X e Y representa C=O y el otro representa CH₂; R¹, R² y R³ son como se define en la reivindicación 1; y R⁴ representa alquilo de C₁-C₆; con una base adecuada, y opcionalmente formar a continuación una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro.

5 8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que X e Y representan C=O, y R¹, R² y R³ son como se define en la reivindicación 1, dicho procedimiento comprende añadir un compuesto de fórmula (III),



(III)

10 en la que R¹, R² y R³ son como se define en la reivindicación 1; y R⁴ representa alquilo de C₁-C₆; a un ácido o mezcla de ácidos adecuados y opcionalmente formar a continuación una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en medicina humana o veterinaria.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con 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.

15 11. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la acción de la PGE₂ en los receptores EP₄.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más vehículos o diluyentes aceptables del mismo.

20 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.