

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 778**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/64** (2006.01)

**C07D 209/66** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 29/02** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2002 E 07111018 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1886993**

54 Título: **Derivados de benzo[f]isoindol con afinidad por el receptor EP4**

30 Prioridad:

**09.02.2001 GB 0103269**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.12.2013**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB**

72 Inventor/es:

**CONGREVE, MILES, STUART;  
GIBLIN, GERARD, MARTIN, PAUL;  
MASON, ANDREW, MCMURTRIE;  
MILLER, NEIL, DEREK;  
ROOMANS, SUSAN y  
WALKER, ANN, LOUISE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 435 778 T3

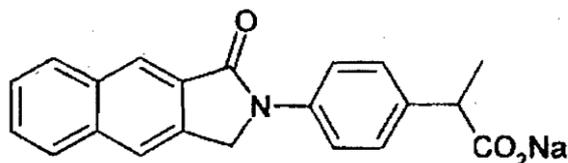
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

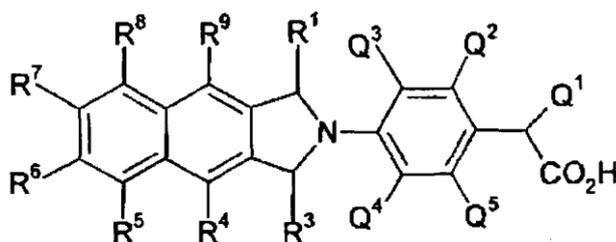
Derivados de benzo[f]isoindol con afinidad por el receptor EP4

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

- 5 El receptor EP4 es un receptor 7-transmembrana y su ligando natural es la prostaglandina PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> tiene también afinidad por los otros receptores EP (tipos EP1, EP2 y EP3). El receptor EP4 está asociado con la relajación del músculo liso, inflamación, diferenciación linfocítica, procedimientos del metabolismo óseo, actividades alérgicas, promoción del sueño, regulación renal y secreción de mucus gástrica o entérica. Los autores de la presente invención han encontrado un grupo de compuestos novedosos que se unen con alta afinidad al receptor EP4.
- 10 Se han descrito compuestos que presentan actividad de unión a EP4 en, por ejemplo, los documentos W000/18744, W000/03980, W000/15608, W00016760, W000/21532, WO98/55468, EP0855389 y EP0985663. El documento GB2330307 describe el uso de antagonistas de EP4 en el tratamiento de afecciones con resorción de huesos acelerada. Derivados de indoprofeno, tales como ácido (4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico, sal de sodio mostrada más adelante, se han descrito por Rufer y cols. en Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 1978, 13, n.º: 2, páginas 193-198.
- 15



De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



(I)

en la que

- 20 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son el mismo o diferentes y representan =O, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, dialquilo C<sub>1-6</sub>, =CHC<sub>r</sub>, alquilo C<sub>5</sub>, =S, o un arilo de a 5 o 6 miembros;
- R<sup>4</sup> a R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, O-ciclopropilo, OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo, NR<sub>2</sub><sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o CF<sub>3</sub>;
- 25 Q<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, dialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NHAc, NR<sub>2</sub><sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, difluoro, fluoro, =O, o OH;
- Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, O-ciclopropilo, OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo, NR<sub>2</sub><sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, OH, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o un arilo de 5 o 6 miembros;
- 30 con la condición de que los compuestos [4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico, sal de sodio y ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético estén excluidos; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos y
- 35 que los compuestos de fórmula (I) pueden derivatizarse en más de una posición.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales referidas anteriormente serán las sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden encontrar uso, por ejemplo en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

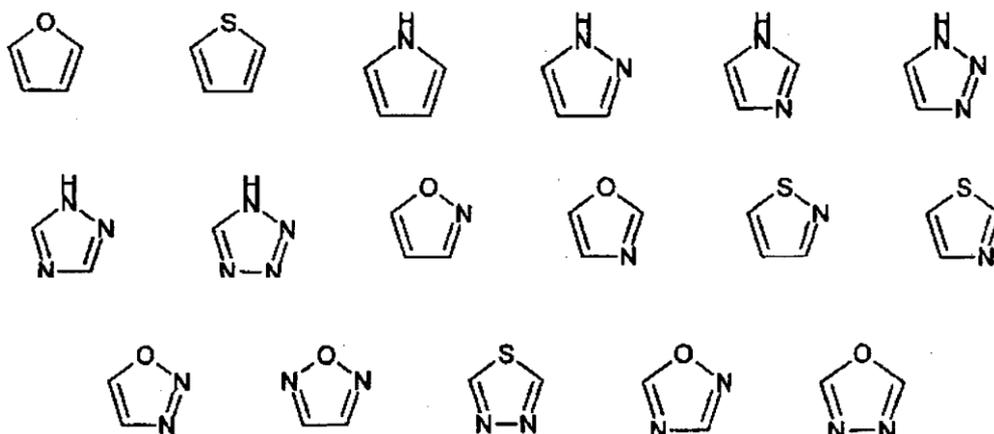
5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, preferentemente ácidos inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos y sulfatos. Ejemplos representativos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos acético, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, 10 bismetilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico. Ejemplos representativos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, formadas a partir de las bases de metales alcalinos, tales como hidróxidos de metales alcalinos por ejemplo sales de sodio.

15 Se apreciará que el compuesto de fórmula (I) puede producirse *in vivo* por metabolismo de un profármaco adecuado. Tales profármacos pueden ser por ejemplo ésteres lábiles metabólicamente aceptables fisiológicamente de compuestos de la fórmula general (I). Estos pueden estar formados por esterificación del grupo ácido carboxílico en el compuesto parental de fórmula general (I) con, donde sea apropiado, protección anterior de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en la molécula seguida por desprotección si se requiere. Ejemplos de tales ésteres metabólicamente 20 lábiles incluyen ésteres de alquilo C<sub>1-4</sub> por ejemplo ésteres de metiletilo o ésteres de butilo, ésteres de alqueno C<sub>3-6</sub> por ejemplo ésteres de alilo sustituidos o ésteres de aminoalquilo insustituidos (por ejemplo aminoetilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, o 2-(4-morfolino)etilo o ésteres de aciloxialquilo tales como, aciloximetilo o 1-aciloxietilo por ejemplo pivaloiloximetilo, 1-pivaloiloxi etilo, acetoximetilo, 1-acetoxietilo), 1-(1-metoxi-1-metil)etilcarboniloxi etilo, 1-benzoiloxi etilo, isopropoxicarboniloxi metilo, 1-isopropoxicarboniloxi etilo, ciclohexilcarboniloxi metilo, éster de 1-ciclohexilcarboniloxi etilo, ciclohexiloxicarboniloxi metilo, 1-ciclohexiloxicarboniloxi etilo, 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxi etilo o 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxi etilo.

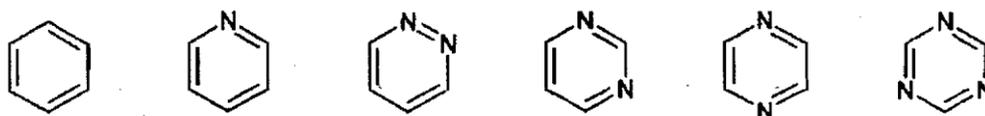
Según se usa en el presente documento, el término átomo de halógeno incluye flúor y más especialmente cloro, bromo o yodo.

30 El término alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o =CH-alquilo C<sub>1-5</sub> según se usa en el presente documento incluye grupos alquilo o alcoxi de cadena lineal y ramificada que contienen 1 a 6 átomos de carbono y en particular incluyen metilo, etilo, n-propilo e i-propilo o metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butiloxi o n-hexiloxi.

El término arilo de 5 miembros según se usa en el presente documento quiere decir un arilo seleccionado de los siguientes:



El término arilo de 6 miembros según se usa en el presente documento quiere decir un arilo seleccionado de:



35

Un subgrupo preferido de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos en los que

R<sup>1</sup> es =O o hidrógeno;

R<sup>3</sup> es =O, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, dialquilo C<sub>1-6</sub>, o un arilo de 5 o 6-miembros;

R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno, o CF<sub>3</sub>;

5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>;

Q<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NHAc, o NR<sub>2</sub><sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, o un arilo de 5 o 6 miembros;

10 con la condición de que estén excluidos los compuestos ácido [4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico, sal de sodio y ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

R<sup>1</sup> es preferentemente =O.

R<sup>3</sup> está acertadamente seleccionado de metilo, dimetilo, o 2-furanilo. R<sup>3</sup> es preferentemente =O o hidrógeno y es más preferentemente hidrógeno.

15 R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno adecuadamente hidrógeno, metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butiloxi o n-hexiloxi. Adecuadamente al menos uno de R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub> cuando Q<sup>1</sup> es metilo. Preferentemente R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son ambos alcoxi C<sub>1-6</sub>, por ejemplo etoxi.

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son adecuadamente hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, bromo, yodo, NO<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>. Preferentemente R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son ambos hidrógeno.

20 Q<sup>1</sup> es adecuadamente hidrógeno, metilo, etilo, NHAc, NH<sub>2</sub> o metoxi. Q<sup>1</sup> es preferentemente hidrógeno.

Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son cada uno adecuadamente hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, bromo, yodo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, o fenilo. Preferentemente Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son todos hidrógeno.

25 Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que R<sup>1</sup> es =O; R<sup>3</sup> es metilo, dimetilo, 2-furanilo, preferentemente =O o hidrógeno y es más preferentemente hidrógeno; R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno hidrógeno, metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butiloxi o n-hexiloxi, preferentemente R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son ambos alcoxi C<sub>1-6</sub>, por ejemplo etoxi; R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, bromo, yodo, NO<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>, preferentemente R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son ambos hidrógeno; Q<sup>1</sup> es adecuadamente hidrógeno, metilo, etilo, NHAc, NH<sub>2</sub> o metoxi, preferentemente hidrógeno; Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son cada uno adecuadamente hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, bromo, yodo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, o fenilo, preferentemente Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son todos hidrógeno; con la condición de que los compuestos ácido [4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico, sal de sodio y ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético estén excluidos;

30 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

35 Se entenderá que la presente invención comprende todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas y mezclas de las mismas (por ejemplo mezclas racémicas).

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

ácido [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(4,9-dimetoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(4-metoxi-9-etoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

40 ácido [4-(4-metoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(4-metoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(4-etoxi-9-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(4-etoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

- ácido [4-(4-etoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-propoxi-9-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-propoxi-9-etoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo(f)isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 5 ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-isopropoxi-9-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-isopropoxi-9-etoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 10 ácido [4-(4,9-di-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-etoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 15 ácido [4-(9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-metoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dimetoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-metoxi-9-etoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 20 ácido [4-(4-metoxi-9-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-metoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-etoxi-9-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-etoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 25 ácido [4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-diisopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 30 ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-butírico;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-(N-acetilamino)acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-aminoacético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-metoxiacético;
- 35 ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3-metilfenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3-metoxifenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3,5-dimetilfenil]acético;

- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-3-yodofenil]acético;
- ácido [3-cloro-4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-fenil]acético;
- ácido [3-bromo-4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-2-metilfenil]acético;
- 5 ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-2-metoxifenil]acético;
- ácido [2-cloro-4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-2-yodofenil]acético;
- ácido [2-bromo-4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)-fenil]acético;
- ácido [4-(6,7-dicloro-4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 10 ácido [4-(4,9-dietoxi-6-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-7-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(7-bromo-4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-7-yodo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(6-bromo-4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 15 ácido [4-(4,9-dietoxi-6-yodo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-7-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 20 ácido [4-(4,9-dietoxi-6-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(6-cloro-4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(7-cloro-4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 25 ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 30 ácido [4-(4-butoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
- Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención son:
- 35 ácido [4-(4,9-dimetoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-di-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

- ácido [4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 5 ácido [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 10 ácido [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-diisopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- 15 ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- ácido [4-(4-butoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;
- y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
- 20 Se debe entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos según se describen en el presente documento anteriormente.
- Dado que los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula (I), se desean para uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá que cada uno está proporcionado en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos puros al 50 %, más adecuadamente al menos puros al 75 % y preferentemente al menos puros al 95 % (los % están en una base p/p). Se pueden usar preparaciones impuras de compuestos de fórmula (I) para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermedios de la presente invención es menos crítica, se entenderá fácilmente que la forma sustancialmente pura se prefiere en cuanto a los compuestos de fórmula (I). Preferentemente, cuando sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.
- 25
- 30 Cuando algunos de los compuestos de esta invención se dejan cristalizar o se recristalizan a partir de disolventes orgánicos, el disolvente de la cristalización puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su alcance tales solvatos. De forma similar, algunos de los compuestos de esta invención pueden cristalizarse o recristalizarse a partir de disolventes que contienen agua. En tales casos se puede formar agua de hidratación. Esta invención incluye dentro de su panorámica hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir por procedimientos tales como liofilización. Además, condiciones de cristalización diferentes pueden conducir a la formación de formas polimórficas diferentes de productos cristalinos. Esta invención incluye dentro de su alcance todas las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I).
- 35
- Los compuestos de la invención se unen al receptor EP4 y son por lo tanto útiles en tratar enfermedades mediadas por receptor EP4.
- 40 En vista de su capacidad para unir al receptor EP4, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos que siguen. Así, los compuestos de fórmula (I) son útiles como analgésicos. Por ejemplo son útiles en el tratamiento de dolor articular crónico (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de enfermedad y preservación de estructura articular;
- 45 dolor musculoesquelético; dolor de la parte baja de la espalda y de cuello; esguinces y distensiones; dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome de colon

irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio, dolor de cabeza; dolor dental; y dismenorrea.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollarse tras daño neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que el daño original ha sanado. El daño neuronal puede ocurrir en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o el evento que los provoca. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor de la parte baja de la espalda inespecífico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia trigeminal; y dolor resultante de traumatismo físico, amputación; cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen eficacia limitada, el control de dolor completo raramente se logra. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y se describen a menudo como dolor que brota de forma espontánea y lacerante, o dolor abrasador, en curso. Además, hay dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestesias y diestesias), sensibilidad incrementada al toque (hiperestesia), sensación dolorosa tras estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), sensibilidad incrementada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, de frío, mecánica), sensación de dolor continua después de retirada del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit de vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de inflamación, por ejemplo en el tratamiento de las afecciones cutáneas (por ejemplo eritema solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de daño agudo al tejido ocular (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, pulmón de criadores de palomas, pulmón de granjero, COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Los compuestos de la fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los compuestos de fórmula (I) son también efectivos en incrementar la latencia de la infección por VIH.

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de enfermedades de función plaquetaria anormal (por ejemplo enfermedades vasculares oclusivas).

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.

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

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anormal o resorción ósea anormal tal como osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia de cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis. En un aspecto adicional los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en inhibir resorción ósea y/o promover generación ósea.

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de inhibidores de NSAID y de COX-2.

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

Los compuestos de la fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y de neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ALS, enfermedad neuronal motora); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección de VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia vitamínica; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad.

Los compuestos de fórmula I son también útiles en el tratamiento de neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración tras apoplejía, paro cardíaco, derivación pulmonar, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal o similar.

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de tinnitus.

Los compuestos de fórmula (I) son también útiles en evitar o reducir la dependencia a, o en evitar o reducir la tolerancia o revertir la tolerancia a, un agente inductor de dependencia. Ejemplos de agentes que inducen dependencia incluyen opioides (por ejemplo morfina), depresores del sistema nervioso central (por ejemplo etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.

5

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

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

10

Se debe entender que la referencia a tratamiento incluye tanto tratamiento de síntomas establecidos como tratamiento profiláctico, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los autores de la presente invención proporcionan un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en medicina humana o veterinaria.

15

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los autores de la presente invención proporcionan un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una afección que está mediada por la acción de PGE<sub>2</sub> en receptores EP4.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los autores de la presente invención proporcionan un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre de una afección que está mediada por la acción de PGE<sub>2</sub> en receptores EP4 que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención los autores de la presente invención proporcionan un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre de un trastorno de dolor, inflamatorio, inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los autores de la presente invención proporcionan un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que está mediada por la acción de PGE<sub>2</sub> en los receptores EP4.

De acuerdo con otro aspecto de la invención los autores de la presente invención proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de una afección tal como un trastorno de dolor, inflamatorio, inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal.

30

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden presentarse convenientemente para usar de manera convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

35

Así, en otro aspecto de la invención, los autores de la presente invención proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo adaptado para usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Mientras es posible para los compuestos de fórmula (I) o para un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos administrarse como el producto farmacéutico en bruto, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica. Las formulaciones de la presente invención comprenden los compuestos de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos conjuntamente con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El/los vehículo(s) deben ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial(es) para el receptor de la misma.

40

45

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea por ejemplo por inyección o por 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 dependerá de por ejemplo la afección y el trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario,

50

moldeando el producto en la presentación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, (por ejemplo comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una 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 una inyección intravenosa rápida, un electuario o una pasta.

Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Se pueden preparar comprimidos prensados comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente activo de superficie o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o marcar opcionalmente y se pueden formular tal como para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellos.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor objetivo; 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 múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizadas) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Se pueden presentar formulaciones para administración rectal como un supositorio con los vehículos adecuados tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingualmente, incluye pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o goma de tragacanto y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Los compuestos de la invención se pueden formular también como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de larga duración pueden administrarse por implantación (por ejemplo por subcutáneamente o intramusculamente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, como una sal muy poco soluble.

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

Los compuestos de receptor EP4 para usar 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-lipoxigenasa; NSAID, tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; DMARD tales como metotrexato; agonistas de receptor A1 de adenosina; bloqueantes de canales de calcio, tales como lamotrigina; moduladores de receptor de NMDA, tales como antagonistas de receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos que estabilizan neuronas; inhibidores de captación mono-aminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT<sub>1</sub>, tales como triptanes, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; ligandos de receptor EP1; ligandos de receptor EP2; ligandos de receptor EP3; antagonistas de EP1; antagonistas de EP2 y antagonistas de EP3. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar bien secuencialmente o bien simultáneamente por cualquier vía conveniente.

La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para usar en forma de una formulación farmacéutica y así las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la usada cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

Una dosificación diaria propuesta de compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del hombre es desde 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día y más particularmente 0,1 a 3 mg/kg de peso corporal por día, calculado como la base libre, que puede administrarse como una dosis individual o dividida, por ejemplo una a cuatro veces por día. El intervalo de dosificación para seres humanos adultos es generalmente desde 8 a 1000 mg/día, tal como desde 20 hasta 800 mg/día, preferentemente 35 hasta 200 mg/día, calculados según la base libre.

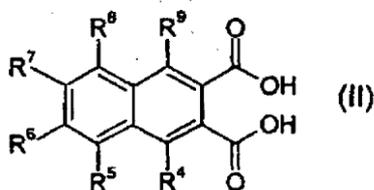
La cantidad precisa de los compuestos de fórmula (I) administrada a un huésped, particularmente a un paciente humano, será la responsabilidad del médico que atiende. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de un número de factores que incluyen la edad y el sexo del paciente, la afección precisa que se trata y su gravedad y la vía de administración.

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

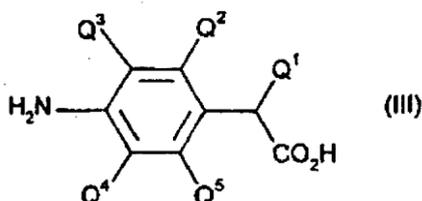
Los compuestos de fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

Procedimientos adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se describen más adelante y forman un aspecto adicional de la presente invención. En las fórmulas que siguen, R<sup>1</sup> a R<sup>10</sup> y Q<sup>1</sup>-Q<sup>5</sup> son según se definen en la fórmula (I) anterior a menos que se indique lo contrario.

De acuerdo con un primer procedimiento (A), compuestos de fórmula (I), donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son ambos =O y R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son los mismos o diferentes y representan alcoxi C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

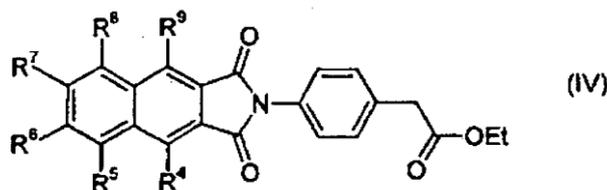


con un ácido 4-aminofenilacético de fórmula (III)



en ácido acético glacial a temperatura elevada.

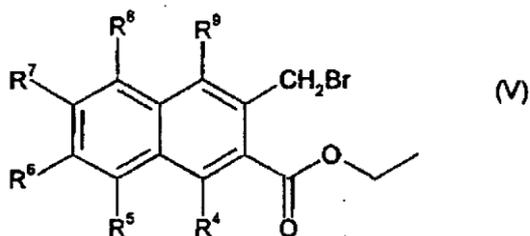
De acuerdo con otro procedimiento (B) compuestos de fórmula (I), donde uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es =O y el otro es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan alcoxi C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar reduciendo un compuesto de fórmula (IV)



con un agente reductor adecuado, seguido por separación de isómeros y desprotección (por ejemplo con una base acuosa a temperatura elevada). Los agentes reductores adecuados incluyen cinc en ácido acético a temperatura elevada y borohidruro de sodio en metanol seguido por ácido trifluoroacético (TFA) y trietilsilano.

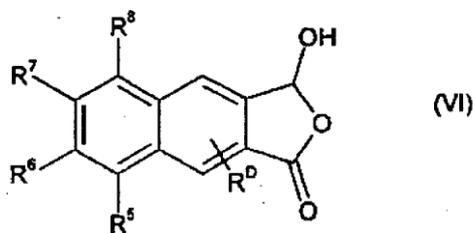
De acuerdo con otro procedimiento (C) los compuestos de fórmula (I), donde uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es =O y el otro es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan alcoxi C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto

de fórmula (V)

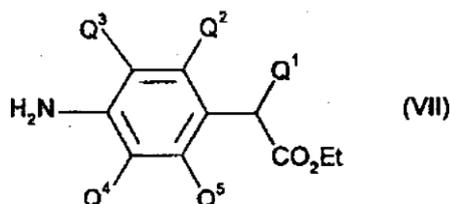


con un ácido 4-aminofenilacético de fórmula (III) según se define anteriormente en presencia de trietilamina y dimetilformamida, seguido por desprotección (por ejemplo usando ácido acético a temperatura elevada).

- 5 De acuerdo con un procedimiento (D) adicional los compuestos de fórmula (I), donde uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es =O y el otro es hidrógeno y uno de R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

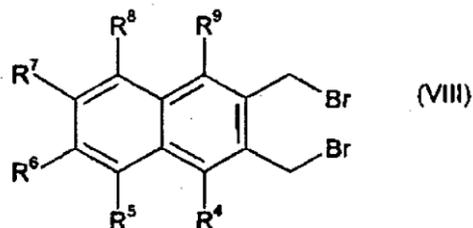


donde R<sup>D</sup> está en la posición 4 o 9 y es alcoxi C<sub>1-6</sub>, con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII)



- 10 en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, seguido por desprotección (por ejemplo con base acuosa a temperatura elevada).

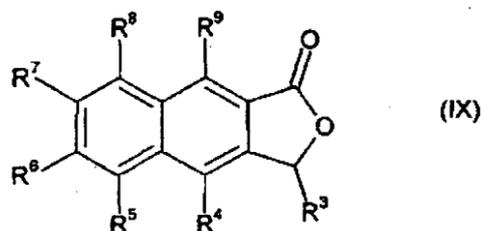
De acuerdo con un procedimiento (E) compuestos de fórmula (I), donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan alcoxi C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



- 15 con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII) según se describe anteriormente en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, a temperatura elevada seguido por desprotección (por ejemplo usando base acuosa tal como hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso).

- 20 De acuerdo con un procedimiento (F) adicional compuestos de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> es =CH-alquilo C<sub>1-5</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) según se define anteriormente con un reactivo de Grignard alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-MgBr en condiciones convencionales, seguido por separación de isómeros y desprotección (por ejemplo con base acuosa a temperatura elevada).

De acuerdo con un procedimiento (G) adicional compuestos de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> es dialquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



5 con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII) según se define anteriormente en presencia de tricloruro de aluminio, seguido por desprotección (por ejemplo con base acuosa a temperatura elevada).

De acuerdo con un procedimiento (H) adicional compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con procedimientos (A) a (G) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar reduciendo un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> es =CH-alquilo C<sub>1-5</sub>, protegido en el grupo carboxilo, con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno en presencia de un paladio en catalizador de carbono, seguido por desprotección (por ejemplo con base acuosa a temperatura elevada). Además, compuestos de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> es =O se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> es =S por procedimientos convencionales, por ejemplo usando reactivo de Lawesson.

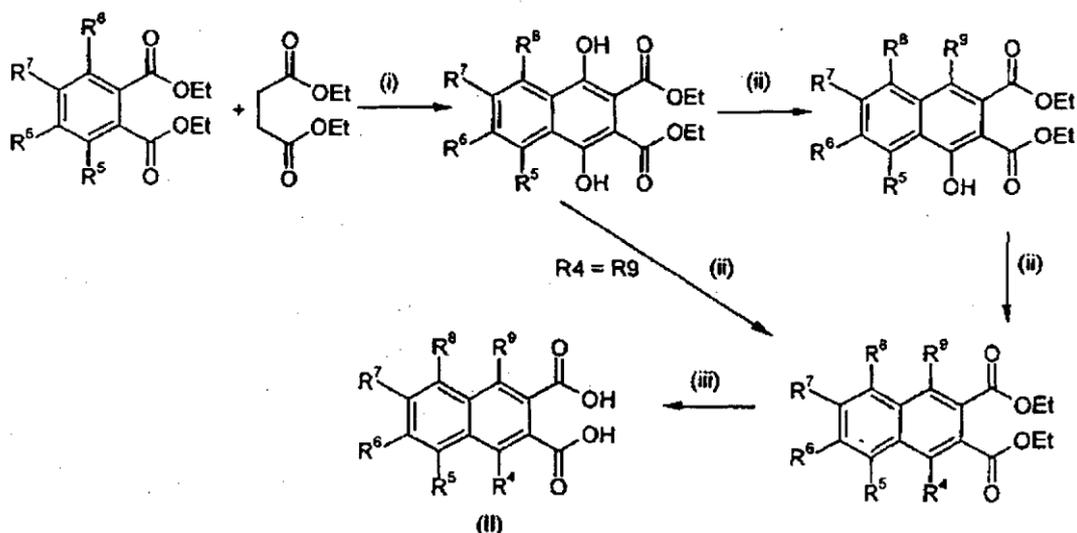
10

Los compuestos de fórmulas (II) a (IX) se pueden preparar por cualquier procedimiento en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

15 Compuestos de fórmula (II) pueden, por ejemplo prepararse de acuerdo con el Esquema 1 que sigue.

**Esquema 1**

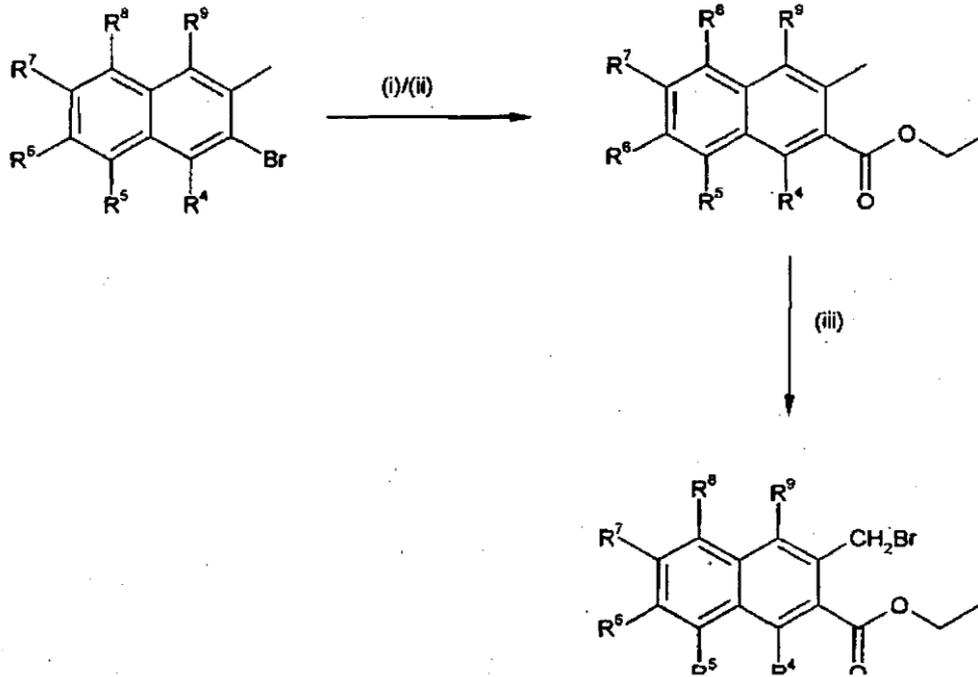
(i) NaOEt, EtOH; (ii) alquil C<sub>1-6</sub>-halógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona; (iii) NaOH 2N, EtOH.



20 Compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII) según se define anteriormente en presencia de ácido acético.

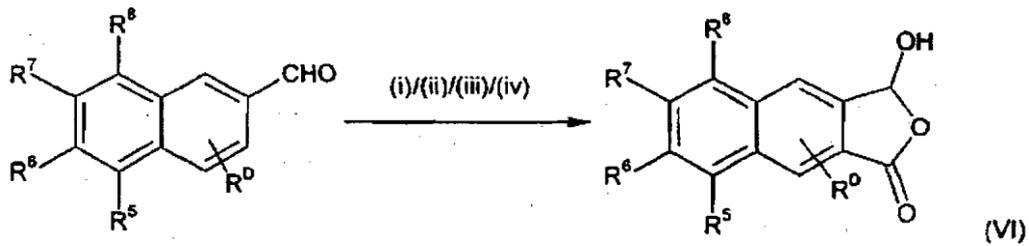
Compuestos de fórmula (V) pueden, por ejemplo, prepararse de acuerdo con Esquema 2 que sigue.

Esquema 2



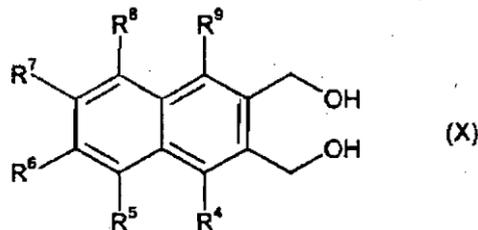
Compuestos de fórmula (VI) pueden, por ejemplo, prepararse de acuerdo con Esquema 3 que sigue.

Esquema 3



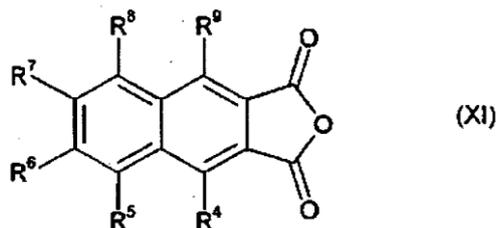
5

Compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X)



10 con tribromuro de fósforo en un disolvente de éter, por ejemplo una mezcla de éter dietílico y tetrahidrofurano.

Compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de Grignard  $R^3-MgBr$  en condiciones convencionales.



Compuestos de fórmulas (III) y (VII) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la preparación de compuestos análogos, por ejemplo, compuestos donde Q<sup>1</sup> es metilo se puede preparar por el procedimiento de Takahashi, I y cols. Heterocycles (1996), 43 (11), 2343-2346; compuestos donde Q<sup>1</sup> es etilo se pueden preparar por el procedimiento de Kirschenheuter, Gary P y cols. en EP465802; compuestos donde Q<sup>1</sup> es NHAc se pueden preparar por el procedimiento descrito en el documento US3479339; compuestos donde Q<sup>1</sup> es NH<sub>2</sub> se pueden preparar por el procedimiento de Herbert, Richard B y cols. J Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 109-13; compuestos donde Q<sup>1</sup> es MeO se pueden preparar a partir de los compuestos de nitro correspondientes preparados por el procedimiento de Tomioka, Hideo y cols. J. Am. Chem. Soc. (1990), 112 (21), 7692-702; compuestos donde Q<sup>2</sup> es Me o Q<sup>3</sup> es Cl se pueden preparar por el procedimiento descrito en el documento US 3860639 (Schultz, Everett M.); compuestos donde Q<sup>2</sup> es MeO se pueden preparar por el procedimiento de Nannini, G y cols., Arzneim-Forsch. (1973), 23 (8), 1090-100 por hidrólisis del éster etílico; compuestos donde Q<sup>2</sup> es Cl se pueden preparar por el procedimiento de Atkinson, Joseph G y cols. Tet Lett. (1979), (31), 2857- 60 por reducción del compuesto de nitro correspondiente; compuestos donde Q<sup>2</sup> es I se pueden preparar por el procedimiento de Sindelar, Karel y cols. Collect. Czech. Chem. Commun. (1978), 43 (2), 471-97 por reducción del compuesto de nitro correspondiente; compuestos donde Q<sup>2</sup> es Br se pueden preparar por el procedimiento de Sindelar, Karel y cols. Collect. Czech. Chem. Commun. (1978), 43 (2), 471-97; compuestos donde Q<sup>3</sup> es Me se pueden preparar por el procedimiento de Borck, Joachim y cols. en ZA 6804711; compuestos donde Q<sup>3</sup> es MeO se pueden preparar por el procedimiento de Gallacher, Gerard y cols. Biorg. Amines (1995), 11 (1), 49-62 por reducción del compuesto de nitro correspondiente; compuestos donde Q<sup>3</sup> es I se pueden preparar por el procedimiento de Boehm, Marcus F y cols. J Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (1), 52-3; compuestos donde Q<sup>3</sup> es Br pueden prepararse por el procedimiento de Figala, Georg y cols. en DE 2746067; compuestos donde Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup> son Me se pueden preparar por el procedimiento de Yost, Yul y cols. Org. Prep. Proced. Int. (1985), 17 (4-5), 239-49 a partir del ácido benzoico correspondiente usando la reacción de Arndt-Eistert.

Ciertos intermedios descritos anteriormente son compuestos novedosos y se entenderá que todos los intermedios novedosos en el presente documento forman aspectos adicionales de la presente invención. Compuestos de fórmula (II), (V), (VI), (VIII) y (IX) son intermedios clave y representen un aspecto particular de la invención. Ciertos intermedios, tales como compuestos de fórmula (IV), pueden ser profármacos de compuestos de fórmula (I).

Convenientemente, los compuestos de la invención se aíslan siguiendo tratamiento en forma de una base libre. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden preparar usando procedimientos convencionales.

Los solvatos (por ejemplo hidratos) de un compuesto de la invención pueden formarse durante el procedimiento de tratamiento de una de las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente.

Los siguientes ejemplos que no deberían considerarse como que constituyen una limitación a esto se proporcionan para ilustrar la invención.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se obtuvieron a 400 MHz en un espectrofotómetro Bruker DPX400. Los valores de J se dan en Hz. Los espectros de masas se obtuvieron en un EM de Micromass serie II (electropulverización positiva o negativa). Donde los tiempos de retención de HPLC se dan como una caracterización de intermedios o ejemplos esto se refiere a un HP 1050 o a un HP1100 funcionando un gradiente de 5,5 minutos:

Eluyentes: A - ácido fórmico al 0,1 % v/v + acetato de amonio 10 mmol B - MeCN al 95 % + ácido fórmico VN al 0,05 % Caudal: 3 ml/minuto

Columna: 3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno, 3pm ABZ+PLUS. Volumen de inyección: 5 µl. Temperatura: Temperatura ambiente.

Gradiente:

Tiempo	% de A	% de B
0,00	100	0,00
0,70	100	0,00
4,40	0,00	100
5,30	0,00	100
5,50	100	0,00

### Intermedio 1

#### 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de etilo

- 5 Se disolvió sodio (60 g, 2,6 mol) en etanol (1,2 l) y la mezcla se enfrió a 40 °C. Se añadió dietilftalato (960 ml, 4,83 mol) y la mezcla se calentó en nitrógeno hasta que la temperatura alcanzó 115 °C. Se añadió dietilsuccinato (211,3 g, 1,21 mol) gota a gota durante 45 minutos. La reacción se calentó a 115 °C durante 45 minutos adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1,2 l). Se añadió acetato de etilo (1 l) y se agitó, las fases se separaron y los productos orgánicos se extrajeron con solución de hidróxido de sodio (2N, 1 l). La fase acuosa combinada se acidificó a pH 3 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Los productos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (2 x 1,5 l), después con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando una columna de Biotage de 2,5 kg eluyendo con acetato de etilo al 5 %/hexano para dar 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de etilo como un sólido blanco, (60 g, al 16 %).

$\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 10,44, (2H, s), 8,34, (2H, m), 7,68, (2H, m), 4,37, (4H, c), 1,37, (6H, t).

### 15 Intermedio 2

#### 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxilato de etilo

- 20 Se agitaron 1,4-dihidroxi-2,3-naftalenodicarboxilato de etilo (30 g, 98,6 mmol) y carbonato de potasio (150 g, 1,09 mmol) en acetona (600 ml) en nitrógeno, se añadió yodoetano (150 g, 0,96 mol) y la mezcla se agitó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó para dejar un aceite marrón, que se disolvió en tolueno y se lavó con solución de hidróxido de potasio (al 5 %, 150 ml) y salmuera. Secar sobre sulfato de magnesio y evaporación del disolvente dio un sólido amarillo. La purificación usando una columna de Biotage de 800 g dio 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxilato de etilo como un sólido blanco (32 g, al 90 %).

$\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,16, (2H, m), 7,60, (2H, m), 4,40, (4H, c), 4,18, (4H, c), 1,50, (6H, t), 1,40, (6H, t).

### Intermedio 3

#### 25 Ácido 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxílico

- 30 Se añadió 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxilato de etilo (32 g, 89 mmol) a una solución de hidróxido de sodio (20 g) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) y se agitó durante 1,5 horas a 60 °C. La reacción se enfrió y la suspensión blanca espesa se filtró. El sólido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (800 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (2 M, 120 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente al vacío dio ácido 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxílico como un sólido blanco (25 g, al 92 %).

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 13,26, (2H, s), 8,15, (2H, m), 7,72, (2H, m), 4,13, (4H, c), 1,42, (6H, t).

### Intermedio 4

#### Anhídrido 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxílico

- 35 Se añadió ácido 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxílico (25 g, 82 mmol) a una solución de cloruro de tionilo (23,3 g) en cloroformo (150 ml) y se agitó a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se enfrió y se evaporó hasta sequedad. Se añadió cloroformo adicional y la evaporación se repitió dando 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxílico como un sólido amarillo (23,3 g, al 99 %).

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,42, (2H, m), 7,93, (2H, m), 4,53, (4H, c), 1,46, (6H, t).

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

5 Se sometió a reflujo anhídrido 1,4-dietoxi-2,3-naftalenodicarboxílico (23,3 g, 81,5 mmol) y (4-aminofenil)acetato de etilo (14,8 g, 82 mmol) en atmósfera de nitrógeno en ácido acético (160 ml) durante toda una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua (1 l). El sólido blanco se filtró, se lavó con agua y se disolvió en diclorometano (800 ml). La solución se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se secó al vacío dando [4-(4,9-dietoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo como un sólido blanquecino, 33 g, al 96 %.

10  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,40, (2H, m), 7,87, (2H, m), 7,42, (4H, s), 4,47, (4H, c), 4,12, (2H, c), 3,76, (2H, s), 1,45, (6H, t), 1,21, (3H, t).

**Intermedio 6****3-hidroxi-4-metoxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona**

15 Se disolvió N,N,N'-trimetiletilendiamina (0,82 ml, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y se enfrió a -20 °C. Se añadió n-butillitio (1,6 M en hexanos, 3,9 ml, 6,24 mmol) y la reacción se agitó a -20 °C durante 15 minutos. Se añadió 1-metoxi-2-naftaldehído (0,96 g, 5,9 mmol) seguido por n-butillitio (1,6 M en hexanos, 11,25 ml, 18 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se añadió dióxido de carbono sólido y la reacción se dejó hasta que se hubo sublimado el dióxido de carbono en exceso. La agitación continuó durante 15 minutos antes de la adición de ácido clorhídrico (2 N, 50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml, x3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo aceitoso se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por SPE (sílice, 10 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano para dar 3-hidroxi-4-metoxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (50 mg, al 3,7 %).

20  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,28, (2H, m), 8,18, (2H, m), 7,70, (2H, m), 7,16, (1H, s), 4,27, (3H, s).

**Intermedio 7****1,4-dimetoxi-2-metilnaftaleno-3-carboxilato de etilo**

25 Se añadió n-butillitio (1,6 M en hexanos, 4,1 ml, 6,56 mmol) gota a gota a 2-bromo-1,4-dimetoxi-3-metilnaftaleno (1,537 g, 5,47 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -50 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos a -50 °C antes de adición gota a gota de cloroformiato de etilo (1 ml, 10,46 mmol). La reacción se dejó calentar a 0 °C durante 18 horas, se desactivó por adición de ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por SPE (sílice, 10 g) eluyendo con acetato de etilo al 10 % en ciclohexano dando 1,4-dimetoxi-2-metilnaftaleno-3-carboxilato de etilo (1,33 g, al 89 %).

30  $\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,08, (2H, d), 7,53, (2H, m), 4,48, (2H, c), 3,99, (3H, s), 3,88, (3H, s), 2,38, (3H, s), 1,44, (3H, t).

**Intermedio 8****2,3-Bis(bromometil)-1,4-dietoxi-naftaleno**

35 Se disolvió [1, 4-dietoxi-3-(hidroximetil)-2-naftil]metanol (92 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de éter dietílico (1,5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) en nitrógeno a 0 °C y se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (0,035 ml, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, antes de inactivar con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó por cartucho de SPE (sílice), elución de gradiente de ciclohexano a ciclohexano al 75 %/diclorometano, para dar 2,3- bis(bromometil)-1,4-dietoxinaftaleno como un sólido blanco (92 mg, al 70 %).

40  $\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,07 (2H, dd, J = 6,5, 3,2), 7,54 (2H, dd, J = 6,5, 3,2), 5,02 (4H, s), 4,21 (4H, c, J = 7,0), 1,60 (6H, t, J = 7,0); tiempo de retención de CL 4,16 minutos.

**Ejemplo 1 (Procedimiento C)****Ácido [4-(4,9-dimetoxi-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

45 A una solución de 1,4-dimetoxi-2-metilnaftaleno-3-carboxilato de etilo (73 mg, 0,266 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (47 mg, 0,266 mmol) y dibencilperóxido (5 mg). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 45 minutos, iluminando con una lámpara de 200 W. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron ácido 4-aminofenilacético (40 mg, 0,266 mmol), trietilamina (74 ml, 0,53 mmol) y DMF (5 ml) y la reacción se agitó durante 48 horas. Se añadió ácido acético (glacial, 1 ml) a la reacción y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas en nitrógeno. Se añadió solución de metabisulfito de sodio (1 ml) y la reacción se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto se purificó parcialmente por SPE (NH<sub>2</sub>, 10 g) eluyendo con metanol después con ácido

50

acético al 5 % en metanol. Las fracciones que contienen producto se hicieron pasar a través de un lecho corto de sílice lavándose con ácido acético al 5 % en metanol. Después de evaporación de los disolventes al vacío, el residuo se somete a la acción de columna en una columna ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con un gradiente (acetato de etilo/ciclohexano 1:1 a metanol al 5 %, ácido acético al 1 % en acetato de etilo/ciclohexano 1:1) dando ácido

5 [4-(4,9-dimetoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético (15 mg, al 15 %).  
 $\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,40, (1H, d), 8,17, (1H, d), 7,90, (2H, d), 7,55, (1H, t), 7,59, (1H, t), 7,38, (2H, d), 5,02, (2H, s), 4,27, (3H, s), 4,08, (3H, s), 3,69, (2H, s). EM 378, [MH<sup>+</sup>] tiempo de retención de CL 3,28 minutos.

### Ejemplo 2-Etapa 1 (Procedimiento E)

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

10 Una solución de 2,3-bis(bromometil)-1,4-dietoxi-naftaleno (41 mg, 0,1 mmol) y éster etílico del ácido 4-aminofenilacético (20 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se calentó a 60 °C en nitrógeno durante 14 horas. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se llevó en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 8 % (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró *in vacuo*.  
 15 La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con ciclohexano al 90 %/acetato de etilo dio el producto como un sólido blanco (15 mg, al 36 %).

$\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,12 (2H, dd, J = 6,5, 3,2), 7,50 (2H, dd, J = 6,5, 3,2), 7,23 (2H, d, J = 8,5), 6,73 (2H, d, J = 8,5), 4,80 (4H, s), 4,17 (6H, m), 3,55 (2H, s), 1,56 (6H, m), 1,24 (3H, m); tiempo de retención de CL 4,25 minutos, EM 420, [MH<sup>+</sup>].

### Ejemplo 2-Etapa 2

#### Ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético.

20 Una solución de [4-(4,9-dietoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (10 mg, 0,024 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y una solución de hidróxido de litio (6 mg, 0,24 mmol) en agua (1 ml) se agitaron vigorosamente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *in vacuo* dando el producto como un sólido rojo (4 mg, al 43 %).  
 25

$\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,13 (2H, dd, J = 6,5, 3,2), 7,49, (2H, dd, J = 6,5, 3,2), 7,24 (2H, d, 8,3), 6,75 (2H, d, J = 8,3), 4,81 (4H, s), 4,19 (4H, c, J = 7,0), 3,69 (2H, s), 1,53 (6H, t, J = 7,0); tiempo de retención de CL 3,92 minutos, EM 392, [MH<sup>+</sup>].

### Metodología general

#### Procedimiento A

30 Una mezcla de 1,4-dihidroxi-2,3-naftalenodicarboxilato de etilo (1,0 g, 3,29 mmol), carbonato de potasio (5 g, 36,2 mmol) y el haluro de alquilo (3,25 mmol) en acetona (20 ml) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 8 horas. La reacción enfriada se filtró y el residuo se lavó con acetona y acetato de etilo. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se fraccionó entre ácido clorhídrico (2 N) y diclorometano. Se evaporó el extracto de diclorometano hasta sequedad al vacío. El producto se aisló por cromatografía en una columna ultrarrápida en gel de sílice que eluye con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (acetato de etilo al 0-10 %).  
 35

#### Procedimiento B

Una mezcla de material monoalquilado (170 mg, 0,49 mmol), carbonato de potasio (850 mg, 6,15 mmol) y el haluro de alquilo (1,0 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La reacción enfriada se filtró y el residuo se lavó con acetona y acetato de etilo. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano.  
 40

#### Procedimiento C

Una mezcla de 1,4-dihidroxi-2,3-naftalenodicarboxilato de etilo (2 g, 6,57 mmol), carbonato de potasio (10 g, 72,4 mmol) y el haluro de alquilo (64,1 mmol) en acetona (40 ml) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La reacción enfriada se filtró y el residuo se lavó con acetona y acetato de etilo. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano.  
 45

#### Procedimiento D

Una mezcla del diéster (13,87 mmol) y solución de hidróxido de sodio (2 N, 25 ml) en etanol (25 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución resultante se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío.  
 50

**Procedimiento E (Proceso A)**

Una mezcla de diácido (0,57 mmol) y ácido 4-aminofenilacético (1,32 mmol) en ácido acético glacial [5 ml] se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción enfriada se diluyó con agua, el precipitado formado se eliminó por filtración y se lavó con agua.

**5 Procedimiento F**

Una mezcla de diácido (0,56 mmol) y 4-aminofenilacetato de etilo (1,11 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción enfriada se diluyó con agua, el precipitado formado se eliminó por filtración y se lavó con agua.

**Procedimiento G (Proceso B-Etapa 1)**

- 10 El éster de ftalimida (0,32 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (4 ml) y se añadió polvo de cinc (malla 100, 300 mg, 4,59 mmol). La reacción se calentó a reflujo en nitrógeno durante 72 horas. La reacción caliente se filtró y el residuo se lavó con el ácido acético caliente. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron a sequedad al vacío. Se añadió metilamina (al 33 % en etanol, 2 ml) al sólido resultante y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de metilamina se evaporó al vacío y el residuo se purificó por SPE (sílice) eluyendo con un
- 15 gradiente de acetato de etilo/ciclohexano dando una mezcla de  $\gamma$ -lactamas isoméricas.

**Procedimiento H (Procesos B y D-Etapa 2)**

Las  $\gamma$ -lactamas (0-0,6 mmol) se mezclaron con carbonato de potasio (1,09 mmol) en etanol (2 ml) y agua (1 ml) y se calentaron a reflujo durante 4 horas. La solución enfriada se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (2 M), el precipitado se eliminó por filtración y se lavó con agua. Se secó a 40 °C al vacío.

- 20 Los siguientes compuestos se prepararon usando las metodologías generales anteriores:

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

Se preparó [4-(4,9-di-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 49 % a partir de ácido 1,4-di-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

- 25  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,41, (2H, m), 7,83, (2H, m), 7,42, (4H, s), 5,02, (2H, m), 4,12, (2H, c), 3,76, (2H, s), 1,3B, (12H, d), 1,22, (3H, t).

**Intermedio 10****[4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

Se preparó [4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 68 % a partir de ácido 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

- 30  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,35, (2H, m), 7,82, (2H, m), 7,37, (4H, s), 4,34, (4H, t), 4,07, (2H, c), 3,71, (2H, s), 1,83, (4H, m), 1,17, (3H, t), 1,01, (6H, t).

**Intermedio 11****[4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

- 35 Se preparó [4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 39 % a partir de ácido 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,39, (2H, m), 7,87, (2H, m), 7,42, (4H, s), 4,43, (4H, t), 4,12, (2H, c), 3,76, (2H, s), 1,85, (4H, m), 1,53, (4H, m), 1,22, (3H, t), 0,97, (6H, t).

**Intermedio 12**

- 40 **[4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

Se preparó [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo a partir de ácido 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,38, (2H, m), 7,86, (2H, m), 7,42, (4H, s), 4,41, (4H, t), 4,12, (2H, c), 3,76, (2H, s), 1,85, (4H, m), 1,49, (4H, m), 1,32, (8H, m), 1,21, (3H, t), 0,87, (6H, t).

**Intermedio 13****[4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

Se preparó [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo a partir de ácido 1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

5  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,36, (2H, m), 7,79, (2H, m), 7,37, (4H, s), 4,98, (1H, m), 4,42, (2H, c), 4,07, (2H, c), 3,71, (2H, s), 1,40, (3H, t), 1,31, (6H, d), 1,17, (3H, t).

**Intermedio 14****[4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

Se preparó [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo a partir de ácido 4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

10  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,35, (2H, m), 7,80, (2H, m), 7,37, (4H, s), 4,97, (1H, m), 4,34, (2H, t), 4,07, (2H, c), 3,71, (2H, s), 1,83, (2H, m), 1,31, (6H, d), 1,71, (3H, t), 1,01, (3H, t).

**Intermedio 15****4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

15 Se preparó [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo a partir de ácido 1-hexiloxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento F.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,31, (1H, m), 8,32, (1H, m), 7,80, (2H, m), 7,37, (4H, s), 4,97, (1H, m), 4,37, (2H, t), 4,07, (2H, c), 3,71, (2H, s), 1,81, (2H, m), 1,45, (2H, m), 1,35-1,26, (10H, m), 1,17, (3H, t), 0,82, (3H, t).

**Intermedio 16****Ácido 1,4-di-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico**

20 Se preparó ácido 1,4-diisopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,16, (2H, m), 7,67, (2 H, m), 4,43, (2H, m), 1,26, (12H, d).

**Intermedio 17****Ácido 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico**

25 Se preparó ácido 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,14, (2H, m), 7,71, (2H, m), 4,01, (4H, t), 1,83, (4H, m), 1,05, (6H, t).

**Intermedio 18****Ácido 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico**

30 Se preparó ácido 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,12, (2H, m), 7,12, (2H, m), 4,05, (4H, t), 1,80, (4H, m), 1,52, (4H, m), 0,97, (6H, t).

**Intermedio 19****Ácido 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxílico**

35 Se preparó ácido 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,39, (2H, m), 7,92, (2H, m), 4,46, (4H, t), 1,85, (4H, m), 1,49, (4H, m), 1,32, (8H, m), 0,88, (6H, t).

**Intermedio 20****Ácido 1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico**

40 Se preparó ácido 1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-

dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,18, (1H, m), 8,12, (1H, m), 7,69, (2H, m), 4,40, (1H, m), 4,11, (2H, c), 1,41, (3H, t), 1,27, (6H, d).

#### Intermedio 21

##### Ácido 4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico

- 5 Se preparó ácido 4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,18, (1H, m), 8,11, (1H, m), 7,70, (2H, m), 4,41, (1H, m), 4,02, (2H, t), 1,83, (2H, m), 1,27, (6H, d), 1,06, (3H, t).

#### Intermedio 22

##### 10 Ácido 1-butoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico

Se preparó ácido 1-butoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1-butoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

$\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,18, (1H, m), 8,09, (1H, m), 7,69, (2H, m), 4,40, (1H, m), 4,05, (2H, t), 1,80, (2H, m), 1,52, (2H, m), 1,26, (6H, d), 0,97, (3H, t).

#### 15 Intermedio 23

##### Ácido 1-hexiloxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico

Se preparó ácido 1-hexiloxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico a partir de 1-hexiloxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo usando procedimiento D.

- 20  $\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,18, (1H, m), 8,09, (1H, m), 7,70, (2H, m), 4,40, (1H, m), 4,04, (2H, t), 1,81, (2H, m), 1,49, (2H, m), 1,34, (4H, m), 1,27, (6H, d), 0,90, (3H, t).

#### Intermedio 24

##### 1,4-di-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo

Se preparó 1,4-diisopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo a partir de 1,4-dihidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 2-yodopropano usando procedimiento C.

- 25  $\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,18, (2H, m), 7,73, (2H, m), 4,37, (2H, m), 4,28, (4H, c), 1,30, (6H, t), 1,25, (12H, d).

#### Intermedio 25

##### 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo

Se preparó 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo a partir de 1,4-dihidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 1-yodopropano usando procedimiento C.

- 30  $\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,16, (2H, m), 7,77, (2H, m), 4,29, (4H, c), 4,00, (4H, t), 1,83, (4H, m), 1,30, (4H, t), 1,04, (4H, t).

#### Intermedio 26

##### 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo

Se preparó 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo a partir de 1,4-dihidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 1-yodobutano usando procedimiento C.

- 35  $\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,15, (2H, m), 7,76, (2H, m), 4,29, (4H, c), 4,03, (4H, t), 1,79, (4H, m), 1,50, (4H, m), 1,30, (6H, t), 0,96, (6H, t).

#### Intermedio 27

##### 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo

- 40 Se preparó 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo a partir de 1,4-dihidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 2-yodohexano usando procedimiento C.

$\delta$  H [ $^2\text{H}_6$ ]-DMSO 8,14, (2H, m), 7,76, (2H, m), 4,29, (4H, c), 4,03, (4H, t), 1,81, (4H, m), 1,47, (4H, m), 1,38-1,21, (14H, m), 0,88, (6H, t).

**Intermedio 28****1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo**

Se preparó 1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo en rendimiento del 91 % a partir de 1-hidroxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y yodoetano usando procedimiento B.

- 5  $\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,22, (1H, m), 8,13, (1H, m), 7,59, (2H, m), 4,40, (5H, m), 4,18, (2H, c), 1,49, (3H, t), 1,43-1,38, (5H, m), 1,34, (6H, d).

**Intermedio 29****4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo**

- 10 Se preparó 4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo en rendimiento del 91 % a partir de 1-hidroxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y de 1-yodopropano usando procedimiento B.

$\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,22, (1H, m), 8,14, (1H, m), 7,60, (2H, m), 4,40, (5H, m), 4,07, (2H, t), 1,92, (2H, m), 1,40, (6H, m), 1,34, (6H, d), 1,10, (3H, t).

**Intermedio 30****1-butoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo**

- 15 Se preparó 1-butoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo a partir de 1-hidroxi-4-isopropoxi naftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 1-yodobutano usando procedimiento B.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,20, (1H, m), 8,12, (1H, m), 7,75, (2H, m), 4,38-4,25, (5H, m), 4,04, (2H, t), 1,80, (2H, m), 1,50, (2H, m), 1,30, (6H, t), 1,25, (6H, d), 0,96, (3H, t).

**Intermedio 31**

- 20 **1-hexiloxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo**

Se preparó 1-hexiloxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo con rendimiento de 80 a partir de 1-hidroxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 1-yodohexano usando procedimiento B.

$\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 8,21, (1H, m), 8,13, (1H, m), 7,59, (2H, m), 4,40, (5H, m), 4,10, (2H, t), 1,90, (2H, m), 1,53, (2H, m), 1,45-1,31, (16H, m), 0,92, (3H, t).

- 25 **Intermedio 32**

**1-etoxi-4-hidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo**

Se preparó 1-etoxi-4-hidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo a partir de 1,4-dihidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y yodoetano usando procedimiento A.

- 30  $\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,36, (1H, d), 8,06, (1H, d), 7,83, (1H, m), 7,72, (1H, m), 4,35, (4H, m), 4,03, (2H, c), 1,39, (3H, t), 1,32, (6H, m).

**Intermedio 33****1-hidroxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo**

Se preparó 1-hidroxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo en rendimiento del 36 % a partir de 1,4-dihidroxinaftaleno-2,3-dicarboxilato de etilo y 2-yodopropano usando procedimiento A.

- 35  $\delta$  H CDCl<sub>3</sub> 12,3, (1H, s), 8,45, (1H, d), 8,10, (1H, d), 7,65, (1H, m), 7,55, (1H, m), 4,42, (1H, m), 1,41, (6H, t), 1,32, (6H, d).

**Ejemplo 4-Etapa 1 (Procedimiento B)****[4-(4,9-di-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

- 40 Se preparó [4-(4,9-diisopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 16 % a partir de [4-(4,9-diisopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f] isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

$\delta$  H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,34, (1H, d), 8,16, (1H, d), 7,93, (2H, d), 7,68, (1H, t), 7,60 (1H, t), 7,34, (2H, d), 5,10, (2H, s), 5,01, (1H, m), 4,68, (1H, m), 4,10, (2H, c), 3,69, (2H, s), 1,40, (3H, d), 1,35, (3H, d), 1,19, (3H, t).

**Ejemplo 4-Etapa 2****Ácido [4-(4,9-diisopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4,9-diisopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético en rendimiento del 81 % a partir de [4-(4,9-diisopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento H.

- 5  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,34, (1H, d), 8,17, (1H, d), 7,91, (2H, d), 7,69, (1H, m), 7,61, (1 H, m), 7,34, (2H, d), 5,10, (2H, s), 5,02, (1H, m), 4,68, (1H, m), 3,59, (2H, s), 1,38, (6H, d), 1,34, (6H, d). EM 434, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,91 minutos.

**Ejemplo 5-Etapa 1 (Procedimiento B)****4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

- 10 Se preparó [4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 13 % a partir de [4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,32, (1H, d), 8,19, (1H, d), 7,93, (2H, d), 7,72, (1H, t), 7,65, (1H, t), 7,36, (2H, d), 5,19, (2H, s), 4,30, (2H, t), 4,22, (2H, t), 4,10, (2H, c), 3,69, (2H, s), 1,87, (4H, m), 1,20, (3H, t), 1,13-1,05, (6H, m).

**Ejemplo 5-Etapa 2**

- 15 **Ácido [4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético en rendimiento del 89 % a partir de [4-(4,9-dipropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento H.

- 20  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,32, (1H, d), 8,19, (1H, d), 7,91, (2H, d), 7,71, (1H, t), 7,65, (1H, t), 7,65, (2H, d), 5,19, (2H, s), 4,30, (2H, t), 4,22, (2H, t), 3,59, (2H, s), 1,89, (4H, m), 1,09, (6H, m). EM 434, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,97 minutos.

**Ejemplo 6-Etapa 1 (Procedimiento B)****[4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

Se preparó [4-(4,3-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 26 % a partir de [4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

- 25  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,22, (1H, d), 8,09, (1 H, d), 7,84, (2H, d), 7,63, (1H, t), 7,57, (1 H, t), 7,27, (2H, d), 5,10, (2H, s), 4,26, (2H, t), 4,17, (2H, t), 4,02, (2H, c), 3,60, (2H, s), 1,77, (4H, quintuplete), 1,49, (4H, m), 1,12, (3H, t), 0,91, (6H, c).

**Ejemplo 6-Etapa 2****Ácido [4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

- 30 Se preparó ácido [4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético en rendimiento del 98 % a partir de [4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento H.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,30, (1H, d), 8,18, (1H, d), 7,91, (2H, d), 7,71, (1H, t), 7,65, (1H, t), 7,35, (2H, d), 5,19, (2H, s), 4,34, (2H, t), 4,26, (2H, t), 3,59, (2H, s), 1,85, (4H, m), 1,57, (4H, m), 0,99, (6H, m). EM 462, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 4,25 minutos.

**Ejemplo 7-Etapa 1 (Procedimiento B)**

- 35 **[4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

Se preparó [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo en rendimiento del 28 % a partir de [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

- 40  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,19, (1H, d), 8,07, (1H, d), 7,82, (2H, d), 7,60, (1H, t), 7,54, (1H, t), 7,25, (2H, d), 5,08, (2H, s), 4,23, (2H, t), 4,15, (2H, t), 3,99, (2H, c), 3,58, (2H, s), 1,75, (4H, quintuplete), 1,50-1,36, (4H, m), 1,29-1,21, (8H, m), 1,09, (3H, t), 0,79, (6H, c).

**Ejemplo 7-Etapa 2****Ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético en rendimiento del 97 % a partir de [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento H.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,30, (1H, d), 8,17, (1H, d), 7,91, (2H, d), 7,71, (1H, t), 7,64, (1H, t), 7,34, (2H, d), 5,18, (2H, s), 4,33, (2H, t), 4,25, (2H, t), 3,59, (2H, s), 1,86, (4H, m), 1,54, (4H, m), 1,35, (8H, m), 0,90, (6H, m). EM 518, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 4,76 minutos.

#### Ejemplo 8-Etapa 1 (Procedimiento B)

5 **[4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

10 Se preparó una mezcla de [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (60:40) en rendimiento del 20 % a partir de [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,25, (1H, m), 8,09, (1H, m), 7,85, (2H, d), 7,64-7,58, (2H, m), 7,26, (2H, d), 5,09, (1,2H, s), 5,02, (0,8H, s), 4,90, (0,6H, m), 4,60, (0,4H, m), 4,32, (0,8H, c), 4,22, (1,2H, c), 4,01, (2H, c), 3,60, (2H, s), 1,38, (3H, m), 1,29, (2,4H, d), 1,24, (3,6H, d), 1,11, (3H, t).

#### Ejemplo 8-Etapa 2

15 **Ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético y ácido [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

20 Se preparó una mezcla de ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético y ácido [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético (60:40) en rendimiento del 98 % a partir de [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (60:40) usando procedimiento H.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,34, (1H, m), 8,18, (1H, m), 7,52, (2H, d), 7,70, (1H, t), 7,68, (1 H, t), 7,34, (2H, d), 5,18, (1,2H, s), 5,11, (0,8H, s), 5,01, (0,6H, m), 4,69, (0,4H, m), 4,40, (0,8H, c), 4,31, (1,2H, c), 3,59, (2H, s), 1,46, (3H, m), 1,37, (2,4H, d), 1,33, (3,6H, d). EM 420, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,73 minutos.

#### 25 Ejemplo 9-Etapa 1 (Procedimiento B)

**[4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

30 Una mezcla de [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (60:40) se preparó en rendimiento del 21 % a partir de [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,25, (1H, m), 8,10, (1H, m), 7,85, (2H, m), 7,62, (1H, m), 7,53, (1H, m), 7,27, (2H, d), 5,10, (1,2H, s), 5,02, (0,8H, s), 4,91, (0,6H, m), 4,58, (0,4H, m), 4,23, (0,8H, t), 4,13, (1,2H, t), 4,01, (2H, c), 3,60, (2H, s), 1,80, (2H, m), 1,29, (2,4H, d), 1,24, (3,6H, d), 1,11, (3H, t), 1,01, (3H, m).

#### 35 Ejemplo 9-Etapa 2

**Ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético y ácido [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

40 Se preparó una mezcla de ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético y ácido [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético (60:40) en rendimiento cuantitativo a partir de [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (60:40) usando procedimiento H.

45  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,34, (1H, m), 8,18, (1H, m), 7,92, (2H, m), 7,70, (1H, t), 7,63, (1H, m), 7,34, (2H, d), 5,18, (1,2H, s), 5,11, (0,8H, s), 5,01, (0,6H, m), 4,68, (0,4H, m), 4,32, (0,8H, c), 4,22, (1,2H, c), 3,59, (2H, s), 1,89, (2H, m), 1,37, (2,4H, d), 1,33, (3,6H, d), 1,10, (3H, m). EM 434, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,89 minutos.

#### Ejemplo 10-Etapa 1 (Procedimiento B)

**[4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

50 Se preparó una mezcla de [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (60:40) en rendimiento del

16 % a partir de [4-(4-hexiloxi-9-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento G.

5  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,33, (1H, m), 8,17, (1H, m), 7,94, (2H, m), 7,70, (1H, m), 7,64, (1H, m), 7,35, (2H, d), 5,18, (1,2H, s), 5,11, (0,8H, s), 5,00, (0,6H, m), 4,69, (0,4H, m), 4,35, (0,8H, t), 4,25, (1,2H, t), 4,10, (2H, c), 3,69, (2H, s), 1,87, (2H, m), 1,60-1,45, (2H, m), 1,37, (2,4H, d), 1,33, (3,6H, d), 1,20, (3H, t), 0,91, (3H, m).

#### Ejemplo 10-Etapa 2

**Ácido [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético y ácido [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

10 Se preparó una mezcla de ácido [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético y ácido [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético (60:40) en rendimiento del 78 % a partir de [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo y [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo (60:40) usando el procedimiento H.

15  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,35, (0,6H, d), 8,30, (0,4H, d), 8,17, (2H, m), 7,91, (2H, m), 7,70, (1H, t), 7,63, (1H, m), 7,34, (2H, d), 5,18, (1,2H, s), 5,10, (0,8H, s), 5,00, (0,6H, m), 4,68, (0,4H, m), 4,35, (0,8H, c), 4,25, (1,2H, c), 3,59, (2H, s), 1,87, (2H, m), 1,54, (2H, m), 1,35, (10H, m), 0,91, (3H, m). EM 476, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 4,32 minutos.

#### Ejemplo 11-Etapa 1 (Proceso D)

**[4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo**

20 Se agitaron 3-hidroxi-4-metoxinafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (50 mg, 0,22 mmol) y 4-aminofenilacetato de etilo (47 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (138 mg, 0,66 mmol) y la agitación continuó durante 24 horas. La reacción se ajustó a pH 14 con solución de hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con diclorometano (5 ml 3x). Los extractos combinados se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con ciclohexano/éter dando [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo como un sólido blanco (45 mg, al 54 %).

25  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,24, (1H, d), 8,16, (1H, d), 8,13, (1 H, s), 7,99, (2H, d), 7,64, (2H, m), 7,37, (2H, d), 5,44, (2H, s), 4,26, (3H, s), 4,10, (2H, c), 3,69, (2H, s), 9,20, (3H, t).

#### Ejemplo 11-Etapa 2

**Ácido [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

30 Se preparó ácido [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético en rendimiento cuantitativo a partir de [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f] isoindol-2-il)fenil]acetato de etilo usando procedimiento H.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,99, (1H, d), 8,09, (2H, m), 7,92, (2H, d), 7,59, (2H, m), 7,31, (2H, d), 5,39, (2H, s), 4,21, (3H, s), 3,56, (2H, s). EM 348, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,50 minutos.

#### Ejemplo 12

**Ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

35 Se preparó ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1,4-dietoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,35, (2H, m), 7,81, (2H, m), 7,36, (4H, s), 4,43, (4H, c), 3,62, (2H, s), 1,40, (6H, t). EM 420, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,58 minutos.

#### Ejemplo 13

40 **Ácido [4-(4,9-diisopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzol[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4,9-diisopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzol[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1,4-diisopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,41, (2H, m), 7,83, (2H, m), 7,41, (4H, s), 5,02, (2H, m), 3,66, (2H, s), 1,38, (12H, d). EM 448, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,74 minutos.

**Ejemplo 14****Ácido [4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4,9-dipropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1,4-dipropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

5  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,39, (2H, m), 7,87, (2H, m), 7,41, (4H, s), 4,39, (4H, t), 3,67, (2H, s), 1,87, (4H, m), 1,05, (6H, t). EM 448, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,89 minutos.

**Ejemplo 15****Ácido [4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1,4-dibutoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

10  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,39, (2H, m), 7,88, (2H, m), 7,41, (4H, s), 4,43, (4H, t), 3,67, (2H, s), 1,84, (4H, m), 1,52, (4H, m), 0,96, (6H, t). EM 476, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 4,15 minutos.

**Ejemplo 16****Ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

15 Se preparó ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1,4-dihexiloxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,38, (2H, m), 7,86, (2H, m), 1,41, (4H, s), 4,42, (4H, t), 3,67, (2H, s), 1,85, (4H, m), 1,49, (4H, m), 1,32, (8H, m), 0,87, (6H, t). EM 532, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 4,62 minutos.

**Ejemplo 17****Ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

20 Se preparó ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1-etoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,41, (2H, m), 7,84, (2H, m), 7,41, (4H, s), 5,03, (1H, m), 4,48, (2H, c), 3,67, (2H, s), 1,45, (3H, t), 1,36, (6H, d). EM 434, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,66 minutos.

**Ejemplo 18**

25 **Ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 4-isopropoxi-1-propoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

$\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,41, (2H, m), 7,84, (2H, m), 7,41, (4H, s), 5,02, (1H, m), 4,39, (2H, t), 3,66, (2H, s), 1,88, (2H, m), 1,36, (6H, d), 1,05, (3H, t). EM 448, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,81 minutos.

30 **Ejemplo 19**

**Ácido [4-(4-butoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético**

Se preparó ácido [4-(4-butoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético a partir de ácido 1-butoxi-4-isopropoxinaftaleno-2,3-dicarboxílico usando procedimiento E.

35  $\delta$  H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 8,42, (1H, m), 8,37, (1H, m), 7,85, (2H, m), 7,41, (4H, s), 5,02, (1H, m), 4,43, (2H, t), 3,66, (2H, s), 1,85, (2H, m), 1,53, (2H, m), 1,36, (6H, d), 0,97, (3H, t). EM 461, [MH<sup>+</sup>]. Tiempo de retención de CL 3,94 minutos.

**Datos biológicos**

La capacidad de los compuestos de la invención uniéndose a receptores EP4 se ha demostrado en el Ensayo de Proximidad de Centelleo de EP<sub>4</sub> Humano.

40 La cuantificación de unión de radioligando por ensayo de proximidad de centelleo (SPA) es un principio que lleva establecido largo tiempo. Brevemente, la afinidad de compuestos novedosos por un receptor se valora por la competición específica entre cantidades conocidas de ligando radiomarcado y compuesto novedoso para ese receptor. Concentraciones crecientes de compuesto novedoso reducen la cantidad de radiomarca que se une al receptor. Esto da lugar a una señal de centelleo que disminuye a partir de perlas de SPA revestidas con membranas que llevan el receptor. La señal puede detectarse con un contador de centelleo adecuado y los datos generados se

pueden analizar con un software de ajuste de curvas.

5 El ensayo de SPA de EP<sub>4</sub> humano (referido a continuación como 'el ensayo') utiliza membranas preparadas a partir de ovario de hámster chino (células CHO) infectadas con virus del bosque de Semliki (SFV). Se usaron partículas víricas SFV-1 manipuladas genéticamente conteniendo la secuencia genética del receptor EP4 humano infectando células CHO dando como resultado la expresión de la proteína receptora en membranas celulares. Las células lavadas libres de medios se homogeneizaron en un medio de pH tamponado conteniendo inhibidores de peptidasa. Un tampón adecuado es de la siguiente composición: HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, 25 µg/ml de bacitracina, leupeptina 100 mM, PMSF 1 mM, Pepstatina A 2 µM, pH ajustado a 7,4 con KOH. Tras la eliminación de restos celulares por una centrifugación a baja velocidad, se prepara un sedimento de membranas por una centrifugación a alta velocidad (48.000 g) del sobrenadante resultante. Se pueden almacenar suspensiones de membrana tales como aquella descrita a -80 °C hasta que se usan.

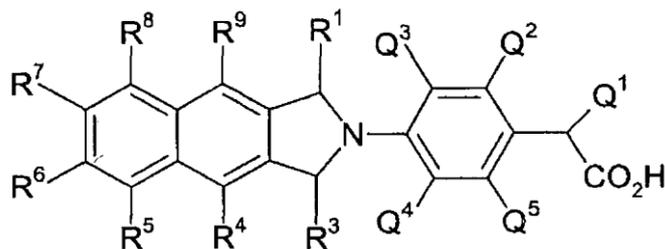
15 Para ensayo, se diluyen las membranas que expresan receptores EP<sub>4</sub> humanos en un medio de pH tamponado y se mezclan con perlas de SPA revestidas con una sustancia adecuada facilitando la adhesión de membranas a las perlas. Las concentraciones de proteína de membrana y de perlas de SPA escogidas deberían dar como resultado señal de unión de SPA de al menos 300 cuentas corregidas por minuto (CCPM) cuando el radioligando tritiado a una concentración cercana a su K<sub>d</sub> (valor de afinidad) se combina con la mezcla. La unión no específica (nsb) se puede determinar por competición entre el ligando radiomarcado y la concentración saturante de ligando radiomarcado. Con el fin de cuantificar la afinidad de los ligandos del receptor EP4 novedosos, los compuestos se diluyen de una manera por etapas a través de los pocillos de una placa de 96 pocillos. Se añaden después radioligando, compuesto novedoso y ligando radiomarcado a una placa de 96 pocillos para la medida de señales de unión de SPA antes de la adición de mezcla de perlas/membranas iniciando la reacción de unión. Se puede lograr equilibrio por incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de recuento de centelleo. Los datos así generados se pueden analizar por medio de una rutina de ajuste de curvas computerizada con el fin de cuantificar la concentración de compuesto que desplaza el 50 % de la unión de radioligando específica (CI<sub>50</sub>). La afinidad (pK<sub>i</sub>) del compuesto novedoso se puede calcular a partir de la CI<sub>50</sub> por aplicación de la corrección de Cheng-Prusoff. Los reactivos y protocolos adecuados son: tampón de reacción conteniendo HEPES 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH ajustado a 7,4 con KOH; perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo; [<sup>3</sup>H]-prostaglandina E<sub>2</sub> 1,25 nM como radioligando; prostaglandina E<sub>2</sub> 10 µM como ligando radiomarcado; es adecuada una serie de dilución triple de compuesto novedoso empezando a 10 µM y finalizando a 0,3 nM.

30 Los siguientes ejemplos tienen una pK<sub>i</sub> de 6,0 o mayor a receptores EP4 según se determina usando el procedimiento anteriormente mencionado:

1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 17.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

5 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son el mismo o diferentes y representan =O, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, dialquilo C<sub>1-6</sub>, =CH-alquilo C<sub>1-5</sub>, =S, o un arilo de 5- o 6-miembros;

R<sup>4</sup> a R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, O-ciclopropilo, OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo, NR<sub>2</sub><sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, OH, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o CF<sub>3</sub>; Q<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, dialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NHAc, NR<sub>2</sub><sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, difluoro, fluoro, =O, u OH;

10 Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son el mismo o diferentes y representan hidrógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, O-ciclopropilo, OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, S-alquilo, NR<sub>2</sub><sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, OH, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-6</sub>, CH<sub>2</sub>OH, o un arilo de 5- o 6-miembros;

15 con la condición de que los compuestos ácido [4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]-2-propiónico, sal sódica y ácido [4-(4,9-dietoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético estén excluidos; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es =O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R<sup>3</sup> es metilo, dimetilo, 2-furanilo, =O o hidrógeno.

20 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno hidrógeno, metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butiloxi o n-hexiloxi.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, bromo, yodo, NO<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>.

25 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que Q es hidrógeno, metilo, etilo, NHAc, NH<sub>2</sub> o metoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> son cada una hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, bromo, yodo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, o fenilo.

8. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1 seleccionado de ácido [4-(4,9-dimetoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4,9-dietoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4,9-dibutoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4-etoxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(9-etoxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(9-isopropoxi-4-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

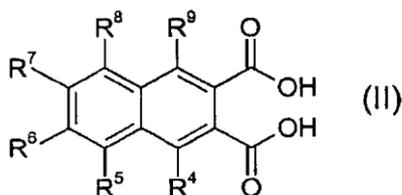
35 ácido [4-(4-isopropoxi-9-propoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4-hexiloxi-9-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético;

ácido [4-(9-hexiloxi-4-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido

[4-(4,9-dibutoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; ácido [4-(4,9-dihexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il) fenil] acético; y ácido [4-(4-butoxi-9-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il)fenil]acético; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

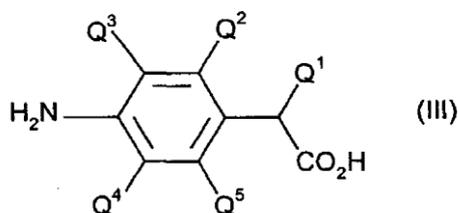
9. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende:

(A) en la que  $R^1$  y  $R^3$  son ambos =O y  $R^4$  y  $R^9$  son el mismo o diferentes y representan alcoxi  $C_{1-6}$ , haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



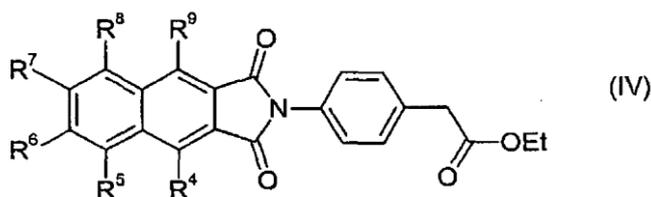
5

con un ácido 4-aminofenilacético de fórmula (III)



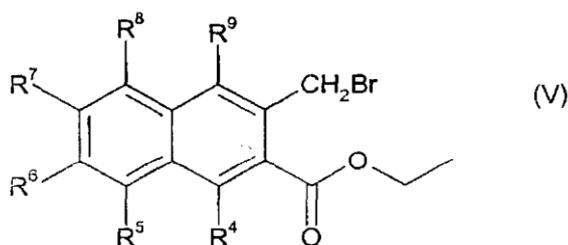
en ácido acético glacial a temperatura elevada;

10 (B) en la que uno de  $R^1$  y  $R^3$  es =O y el otro es hidrógeno y  $R^4$  y  $R^9$  son el mismo o diferentes y representan alcoxi  $C_{1-6}$ , reduciendo un compuesto de fórmula (IV)



con un agente reductor adecuado, seguido por separación de isómeros y desprotección;

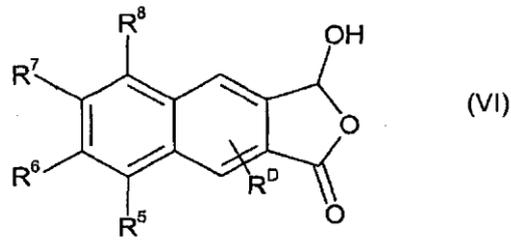
(C) en la que uno de  $R^1$  y  $R^3$  es =O y el otro es hidrógeno y  $R^4$  y  $R^9$  son el mismo o diferentes y representan alcoxi  $C_{1-6}$ , haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



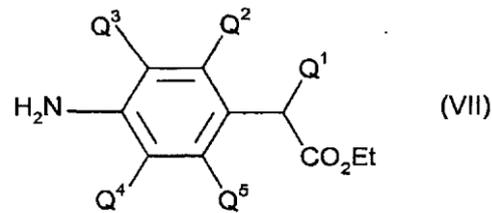
15

con un ácido 4-aminofenilacético de fórmula (III) según se define anteriormente en presencia de trietilamina y dimetilformamida, seguidos por desprotección;

(D) en la que uno de  $R^1$  y  $R^3$  es =O y el otro es hidrógeno y uno de  $R^4$  y  $R^9$  es alcoxi  $C_{1-6}$ , haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

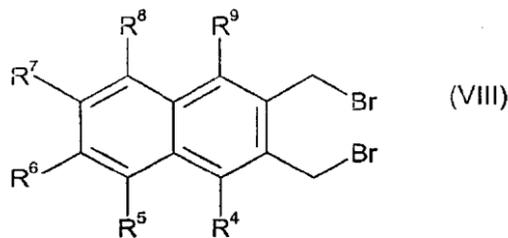


en la que R<sup>D</sup> está en la posición 4 o 9 y es alcoxi C<sub>1-6</sub>, con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII)



en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, seguido por desprotección;

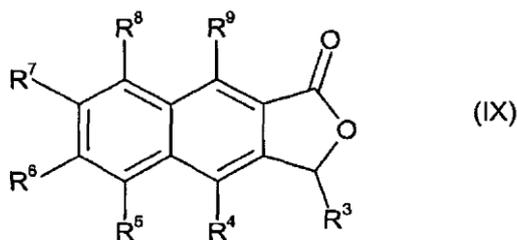
- 5 (E) en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son el mismo o diferentes y representan alcoxi C<sub>1-6</sub>, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII) según se describe anteriormente en un disolvente adecuado, a temperatura elevada seguida por desprotección;

- 10 (F) en la que R<sup>3</sup> es =CH-alquilo C<sub>1-5</sub>, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) según se define anteriormente con un reactivo de Grignard alquilo C<sub>1-6</sub>-MgBr en condiciones convencionales, seguidas por separación de isómeros y desprotección;

(G) en la que R<sup>3</sup> es dialquilo C<sub>1-6</sub>, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



15

con un 4-aminofenilacetato de fórmula (VII) según se define anteriormente en presencia de tricloruro de aluminio, seguido por desprotección; o

(H) convirtiendo compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con procedimientos (A) a (G), en otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos convencionales;

y opcionalmente convirtiendo compuestos de fórmula (I) preparados por uno cualquiera de los procedimientos (A) a (H) en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5    **10.** Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en medicina humana o veterinaria.
- 11.** El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que está mediada por la acción de PGE<sub>2</sub> en receptores EP4.
- 10   **12.** El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que la afección es migraña.
- 13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 mezclado con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.