

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 405**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2006 E 06841297 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1963322**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos bicíclicos como agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

09.12.2005 GB 0525143

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SANDHAM, DAVID ANDREW;
LEBLANC, CATHERINE y
BROWN, LYNDON NIGEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 436 405 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos bicíclicos como agentes antiinflamatorios

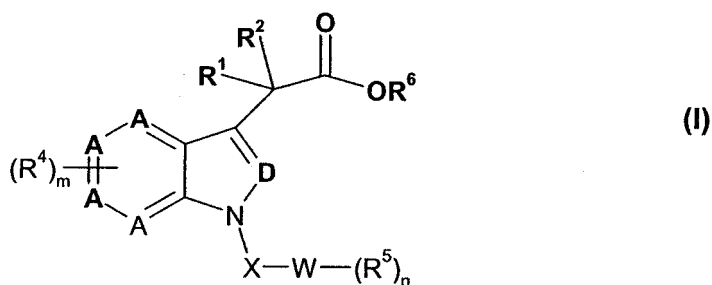
La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, su preparación y su uso como farmacéuticos.

La WO 2005/123731 describe compuestos antagonistas de CRTh2.

5 La WO 95/07910 describe derivados antivirales de indol.

La WO 2005/102338 describe compuestos antagonistas de CRTh2.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



en forma libre o de sal, en donde:

10 A se selecciona independientemente a partir de CH y por lo menos un nitrógeno;

D se selecciona independientemente a partir de CR³ y nitrógeno;

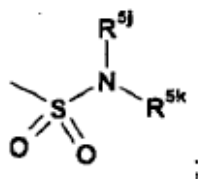
R¹ y R² son independientemente H, halógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono;

15 R³ se selecciona de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, ciano, hidróxilo, amino, aminoalquilo, amino(di)alquilo, un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

20 R⁴ se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, nitro, ciano, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, carboxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)amino, SO₂NH₂, (alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono)sulfonilo, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminosulfonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminocarbonilo y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros;

25 R⁵ se selecciona de



R^{5j} y R^{5k} se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o R^{5j} y R^{5k} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

R⁶ es H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

W es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

X es -SO₂-, -CH₂-, -CON(Y)-, -(V₁)-T-(V)-, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros o un enlace;

5 Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidróxilo, amino, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o amino(di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

V₁ es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidróxilo, amino, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o amino(di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

10 V es alquilo de 0 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidróxilo, amino, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o amino(di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

T es oxígeno o NR⁷;

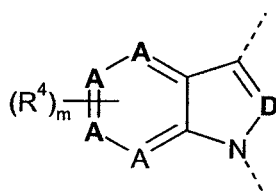
R⁷ es H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

15 en donde cada grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, a menos que se especifique otra cosa, está independiente y sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, hidróxilo, ciano, amino, nitro, carboxi, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, -SO₂NH₂, (alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono)-sulfonilo, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminosulfonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono y di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminocarbonilo, un grupo
20 carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidróxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino(hidróxilo)alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por aminocarbonilo;

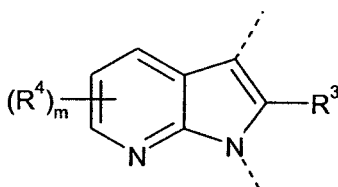
m es un entero de 0-3; y

25 n es 1

De acuerdo con la fórmula (I) el grupo



es de forma adecuada



30 en forma libre o de sal

De acuerdo con la fórmula (I), R¹ y R² son convenientemente en conjunto H.

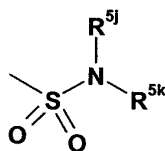
De acuerdo con la fórmula (I), R³ es convenientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia metilo.

De acuerdo con la fórmula (I), R^4 convenientemente no está presente.

De acuerdo con la fórmula (I), X es preferentemente $-CH_2-$.

De acuerdo con la fórmula (I), W es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo. En donde W es fenilo, está convenientemente 4-sustituido por R^5 .

5 De acuerdo con la fórmula (Ia), R^5 es convenientemente

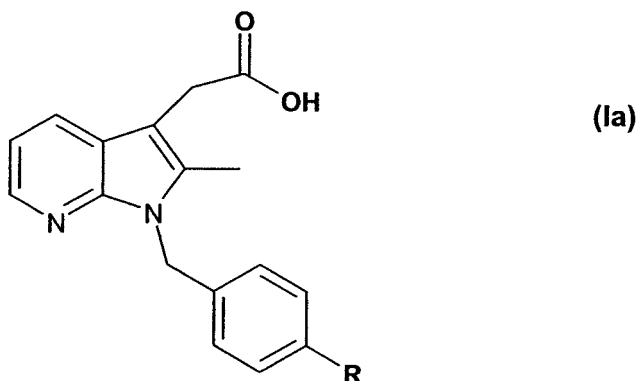


en donde R^{5j} y R^{5k} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo heterocíclico

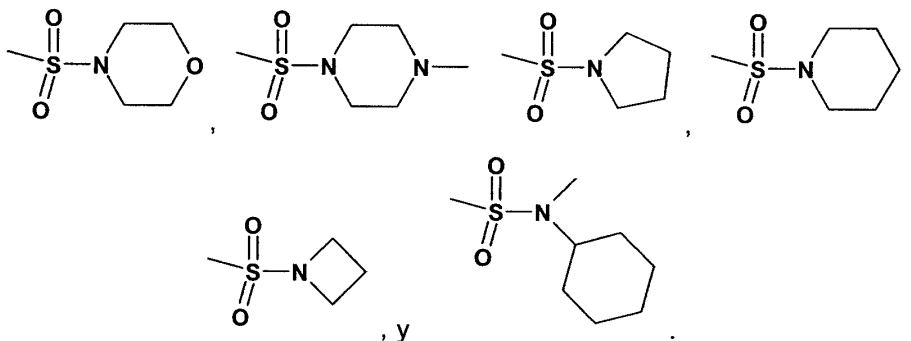
10 de 4 a 6 miembros, es decir, piperazina, azetidina, morfolina, piperidina, y pirrolidina. El grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros puede estar sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente metilo, o R^{5j} y R^{5k} se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente metilo o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, tal como ciclohexano.

De acuerdo con la fórmula (I), n es 1.

Una modalidad muy preferida de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia)



15 en donde R se selecciona de



Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

“Sustituido opcionalmente” como se utiliza en la presente, significa el grupo denominado para ser sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales listados más adelante.

“Halógeno” o “halo” puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

5 “Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono” denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, el cual puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo de cadena recta o ramificada, hexilo de cadena recta o ramificada, heptilo de cadena recta o ramificada u octilo de cadena recta o ramificada.

10 “Grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono en el anillo que está saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupo carbocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoililo, incluyendo indanilo e indenilo, y biciclodecilo.

15 “Grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos de 6 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencentrilo, naftilo, naftileno, naftalentrilo o antrileno.

20 “Alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono” denota alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi, pentoxi de cadena recta o ramificada, hexiloxi de cadena recta o ramificada, heptiloxi de cadena recta o ramificada u octiloxi de cadena recta o ramificada. De preferencia, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

25 “Haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono” y “haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono” denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferentemente uno, dos o tres átomos de halógeno, de preferencia átomos de flúor, bromo o cloro. Preferentemente, el haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor, bromo o cloro.

“Alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente enlazado a $-SO_2-$.

“Alquilsulfínilo de 1 a 8 átomos de carbono”, como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente, enlazado a $-SO-$.

30 “Aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono” y “aminoalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono” denotan amino unido a través de un átomo de nitrógeno a un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, $NH_2-(C_1-C_8)-$, o a alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, $NH_2-(C_1-C_8)-O-$, respectivamente, como se definió anteriormente.

35 “Amino-(hidroxi)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono” denota amino unido a través de un átomo de nitrógeno al alquilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxilo unido a través de un átomo de oxígeno al mismo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

“Carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono” y “carboxi-alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono” denota carboxi unido a través de un átomo de carbono al alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o al alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente, como se definió anteriormente.

40 “Alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono”, “alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono”, y “haloalquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono” denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono o haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono respectivamente, como se definió anteriormente unido a través de un átomo de carbono a un grupo carbonilo. “Alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono” denota alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde el oxígeno y el grupo alcoxi están unidos al átomo de carbonilo.

45 “Alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono” y di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)amino” denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente unido a través de un átomo de carbono a un grupo amino. Los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en el di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono) amino pueden ser iguales o diferentes.

"Alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono" y "di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminocarbonilo" denotan alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono y di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono) amino, respectivamente, como se definió anteriormente unido a través de un átomo de nitrógeno al átomo de carbono de un grupo carbonilo.

5 "Di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" y "di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)amino-alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono" denotan di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)amino como se definió anteriormente unido a través de un átomo de nitrógeno al átomo de carbono de un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente.

10 "Grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico de 4 a 14 miembros que contiene por lo menos un átomo heterogéneo de anillo seleccionado a partir del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). Ejemplos de grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros incluyen, pero no se limitan a furano, azetidina, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol o tiazol. El grupo
15 heterocíclico de 4 a 14 miembros puede estar no sustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, carboxi, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino(hidroxilo)alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por aminocarbonilo. Los sustituyentes especialmente
20 preferidos incluyen halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y amino(hidroxilo)alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un entero establecido o paso o grupo de enteros o pasos, pero no la exclusión de ningún otro entero o paso o grupos de enteros o pasos.

Cuando en la fórmula (I), m o n sean 2, los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Cuando m o n sean 3, dos o todos los sustituyentes pueden ser iguales o los tres pueden ser diferentes.

30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto en la fórmula (I) en cualquiera de las modalidades antes mencionadas, en forma libre o de sal, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Sales e Isómeros

35 Muchos de los compuestos representados por la fórmula (I) son capaces de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I) incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálidos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hipúrico, ácido
40 propiónico y ácido butírico; hidroxilo ácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido atípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido maleico, ácido masónico, ácido sebácico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido *p*-clorobenzoico o ácido nicotínico, hidroxilo ácidos aromáticos tales como ácido *o*-hidroxibenzoico, ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico o ácido 3-
45 hidroxinaftalen-2-carboxílico; y ácidos sulfónicos tales como ácido etansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietan-sulfónico, ácido metansulfónico, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico o ácido *p*-toluensulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (I) a través de procedimientos formadores de sal conocidos.

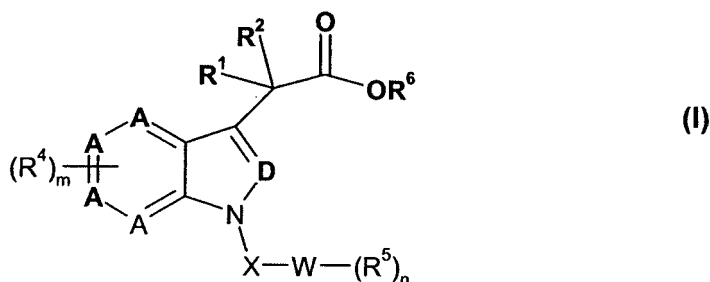
50 Los compuestos de la fórmula (I) los cuales contienen grupos ácidos, por ejemplo, carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular, bases farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas bien conocidas en la técnica; dichas sales adecuadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como sales de sodio, potasio, magnesio, calcio o zinc; o sales con amoniaco o aminos orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas, tales como benetamina, arginina, benzatina, dietanolamina, etanolamina, 4(2-hidroxietil)morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, *N*-metil glutamina, piperazina, trietanol-amina o
55 trometamina. Estas sales se pueden preparar a través de los compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

En aquellos compuestos en donde existe un átomo de carbono asimétrico o un eje de quiralidad, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como mezclas racémicas o diaestereoméricas. La presente invención abarca isómeros *R* y *S* tanto individuales como ópticamente activos, así como mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas o diaestereoméricas, de los mismos.

- 5 Los compuestos preferidos específicos de la fórmula (I) se describen más adelante en los Ejemplos.

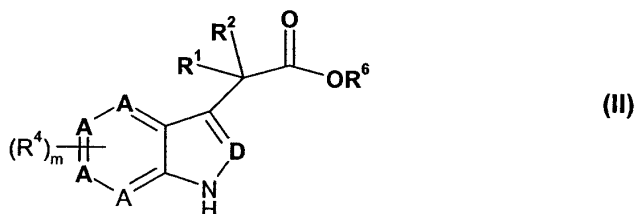
La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en forma libre o de sal, que comprende los pasos de:

(i) (A) para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 es H, la escisión del grupo éster –COOR⁶ en un compuesto de la fórmula (I),



10 en donde R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A , D , W , X , m , y n son como se definieron con anterioridad; o

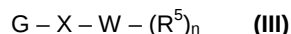
15 (B) para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



en donde

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono; y

20 R^1 , R^2 , R^4 , A , D y m son como se definieron con anterioridad con un compuesto de la fórmula (III)



en donde

G es una porción saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno; y

R^5 , W , X y n como se definieron con anterioridad; y

25 (ii) recuperar el compuesto resultante de la fórmula (I) en forma libre o de sal.

La variante (A) del procedimiento se puede realizar utilizando métodos conocidos (o análogamente como se describe más adelante en los Ejemplos) para la escisión de grupos éster carboxílicos y se puede realizar *in situ* después de la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I), en donde R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo carbocíclico

de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, el cual convenientemente está en solución en un solvente orgánico polar o una mezcla del mismo con agua, puede hacerse reaccionar con una base inorgánica acuosa, tal como NaOH para hidrolizar el grupo éster; en donde la base es NaOH, la reacción se puede realizar a una temperatura de 10-40°C, convenientemente a temperatura ambiente.

- 5 El procedimiento (B) se puede realizar utilizar procedimientos conocidos o análogamente como se describe más adelante en los Ejemplos. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un alquil halogenuro de la fórmula (III),

en donde

G es halógeno;

- 10 R^5 , W, X y n son como se definieron con anterioridad,

en presencia de una base orgánica, tal como NaH; la reacción se puede realizar en un solvente orgánico, por ejemplo, un solvente aprótico polar, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y se puede realizar a 10-40°C, convenientemente a temperatura ambiente.

- 15 Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o pueden ser obtenidos a través de métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en la Patente de E.U.A. No. 3,320,268, o análogamente como se describe aquí más adelante en los Ejemplos. Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos o se pueden obtener a través de métodos conocidos, o análogamente, como se describe más adelante en los Ejemplos.

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre pueden ser convertidos en la forma de sal y viceversa, en una forma convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden ser obtenidos en forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos de las fórmula (I) y (II) pueden ser recuperados de mezclas de reacción y purificados en forma convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como enantiómeros, en una forma convencional, por ejemplo, a través de cristalización fraccional, resolución de HPLC quiral o síntesis asimétrica de materiales de partida correspondiente y asimétricamente sustituido, por ejemplo, ópticamente activos.

- 25 Uso Farmacéutico y Ensayos

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, de aquí en adelante denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como farmacéuticos. En particular, los compuestos tienen una buena actividad modeladora del receptor CRTh2 y pueden ser probados en los siguientes ensayos.

- 30 Protocolo de ensayo de unión de filtración

- La unión de moduladores CRTh2 se determinó utilizando membranas preparadas a partir de células de Ovario de Hámster Chino que expresan CRTh2 humanos (CHO.K1-CRTh2). Para producir las membranas de células, se cultivaron células CHO.K1-CRTh2 en botellas giratorias y se cosecharon un regulador de pH de disociación de célula (Invitrogen). Las células se formaron en pellas a través de centrifugación (167 g, 5 minutos). La pella de 35 células se incubó en un regulador de pH hipotónico (15 mM Tris-OH, 2 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1x Complete™ tableta) a 4°C durante 30 minutos. A 4°C, las células se homogenizaron utilizando Polytron® (IKA Ultra Turrax T25) durante 5 reventamientos de 1 segundo. El homogenato se centrifugó (Beckman Optima TM TL Ultracentrifuge, 48000 g, 30 minutos a 4°C). El sobrenadante se desechó y la pella de membrana se volvió a suspender en regulador de pH de homogenización (75 mM Tris-OH, 12.5 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 40 250 mM Sacarosa, tableta 1x Complete™. Las preparaciones de membrana se hicieron en alícuota y se almacenaron a 80°C. El contenido de proteína se estimó utilizando el colorante de ensayo de proteína Bradford Protein Assay Dye (Bio Rad).

- La unión de [³H]-PGD₂ (157 Ci/mmoles) a membranas CHO.K1-CRTh2 se determinó en ausencia (unión total) y en presencia (unión no específica) de PGD₂ no marcado (1 μM). La sustracción de las cpm (cuentas por minuto) de la 45 unión de [³H]-PGD₂ en presencia de PGD₂ no marcado en exceso a partir de aquella observada en ausencia de PGD₂ no marcado en exceso se definió como la unión específica. Los moduladores CRTh2 activos son capaces de competir con [³H]-PGD₂ para la unión al receptor CRTh2 y se identifican en una reducción en el número de unión de cpm.

- El ensayo se realizó en placas de 96 celdas con fondo en forma de U de Greiner, en un volumen final de 100 μl por 50 celda. Se diluyeron las membranas CHO.K1-CRTh2 en regulador de pH de ensayo (10mM HEPES-KOH (pH 7.4), 1

mM EDTA y 10 mM MnCl₂) y se agregaron 10 µg a cada celda. Se diluyó [³H]-PGD₂ en regulador de pH de ensayo y se agregó a cada celda a una concentración final de 2.5 nM. Para determinar la unión no específica, la unión de [³H]-PGD₂ al receptor CRTh2 compitió con PGD₂ a una concentración de celda final de 1 µM. El experimento se realizó por triplicado, los agentes se agregaron a las celdas como sigue:

- 5 - 25 µL de regulador de pH de ensayo para la unión total o
 - 25 µL PGD₂ para determinar la unión no específica
 - 25 µL [³H]PGD₂
 - 50 µL de membranas
 - 25 µL del compuesto de prueba en DMSO/regulador de pH de ensayo.
- 10 Las placas se incubaron a temperatura ambiente en un agitador durante 1 hora, y después se cosecharon sobre placas GF/C utilizando regulador de pH de lavado (Tomtec Harvester 9600) (10 mM HEPES-KOH, pH 7.4) La placa se secó durante 2 horas, antes de la adición de Micro-Scint 20™ (50 µL), y se selló con TopSeal-S™. Las placas después se contaron utilizando un instrumento contador de Packard Top Count, las placas después se leyeron en un contador de Packard Topcount con el programa de Cintilación 3H (1 minuto por celda).
 - 15 Se reportaron valores de K_i (constante de disociación para la inhibición) para los moduladores CRTh2. Se determinaron los valores de K_i utilizando el software Sigma Plot™, utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = IC_{50} / 1 + [S]/K_d$$

en donde S es la concentración del radioligando y K_d está constantemente en disociación

Protocolo de ensayo funcional CRTH2 cAMP

- 20 Este ensayo se condujo en células de CHO.K1-CRTh2. Se generó cAMP en la célula estimulando las células con 5 µM forskolin, un activador de adenilato-ciclasa. Se agregó PGD₂ para activar el receptor CRTh2, lo cual dio como resultado la atenuación de la acumulación de cAMP inducida por forskolin. Se probaron antagonistas de CRTh2 potenciales para su habilidad para inhibir la atenuación mediada por PGD₂ de la acumulación de cAMP inducida por forskolin en células CHO.K1-CRTh2.
- 25 Para cada valor de concentración en la curva de dosis-respuesta, se prepararon compuestos de prueba en regulador de pH de estimulación de ensayo (HBSS, 5 mM HEPES, 10 µM IBMX ± 0.1% albúmina de suero humano) conteniendo DMSO (3% vol/vol) y se agregaron 5 µL/celda a una placa de ensayo (placa blanca de 384 celdas).
- 30 Las células CHO.K1-CRTh2 cultivadas en matraces de cultivo de tejido se lavaron con PBS y se cosecharon con regulador de pH de disociación. Las células se lavaron con PBS y se volvieron a suspender en regulador de pH de estimulación a una concentración de 0.4 x 10⁶/mL y se agregaron a la placa de ensayo (10 µL/celda).
- La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente en un agitador durante 15 minutos.
- Se preparó una mezcla de agonista (10 nM Prostaglandina D₂) y 5 µM de forskolin en regulador de pH de estimulación de ensayo y se agregaron a la placa de ensayo (5 µL/celda).
- 35 Además, un estándar de cAMP se diluyó en serie en regulador de pH de estimulación de ensayo y se agregó para separar las celdas vacías en la placa de ensayo (20 µL/celda). El estándar de cAMP permite la cuantificación de cAMP generado en células CHO.K1-CRTh2.
- La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente en un agitador durante 60 minutos.
- 40 Se agregó regulador de pH de lisis de células (regulador de pH de lisis: Milli-Q H₂O, 5 mM HEPES, 0.3% Tween-20, 0.1% de albúmina de suero humano) a una mezcla de cuenta (conteniendo cuentas de aceptor anti-cAMP de Alphascreen™, 0.06 unidades/µL, cuentas donadoras cubiertas con estreptavidina 0.06 unidades/µL, cAMP biotinilada 0.06 unidades/µL, 10 µM IBMX) se preparó bajo condiciones en la oscuridad durante 60 minutos antes de la adición a la placa de ensayo. La mezcla de lisis resultante se agregó a todas las celdas de la placa de ensayo (40 µL/celda).

La placa de ensayo se selló con Topseal-S™ y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente en un agitador durante 45 minutos. La placa después se contó utilizando un instrumento Packard Fusion™.

Las cuentas por minuto resultantes se convirtieron a nM de cAMP utilizando la curva estándar de cAMP preparada. Después se determinaron los valores de IC₅₀ (concentración del antagonista de CRTh2 requerido para inhibir un 50% de la atenuación mediada por PGD₂ de la acumulación de cAMP inducida por forskolin en células CHO.K1-CRTh2) utilizando el software Prism™.

Los compuestos de los Ejemplos que se presentan más adelante generalmente tienen valores de Ki en el ensayo de unión SPA por debajo de 1 μM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4 y 6 tienen valores de Ki de 0.030, 0.034, 0.240 y 0.002 μM respectivamente.

Los compuestos de los Ejemplos que se presentan más adelante generalmente tienen valores de IC₅₀ en el ensayo funcional por debajo de 1 μM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4 y 6 tienen valores de IC₅₀ de 0.060, 0.083, 0.042 y 0.018 μM respectivamente.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) en forma libre o de sal, son moduladores del receptor quimioatrayente acoplado a la proteína G CRTh2, expresado en células Th2, eosinófilos y basófilos. PGD₂ es el ligando natural para CRTh2. De esta manera, los moduladores que inhiben la unión de CRTh2 y PGD₂ son útiles en el tratamiento de condiciones alérgicas y antiinflamatorias. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico. "Moduladores" como se utiliza en la presente pretende abarcar antagonistas, agonistas, antagonistas parciales y/o agonistas parciales. De preferencia, los modulares son antagonistas. Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, la reducción de daño de tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención, incluyen asma de cualquier tipo o género, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma severa, bronquitis-asma, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de infección bacteriana. El tratamiento del asma también se debe entender que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, menores de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de silbidos jadeantes que se diagnostican o se pueden diagnosticar como "infantes silbantes", una categoría de paciente establecida de gran preocupación médica y ahora por lo regular identificada como incipiente o asmáticos de fase temprana. (Para conveniencia, esta condición asmática particular se denomina como "síndrome de infante silbante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por frecuencia reducida o severidad de ataque sintomático, por ejemplo, de ataque asmático o bronquiopulmonar, mejora en la función de pulmones o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar a través de requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para o que pretende restringir o abordar el ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo, antiinflamatorio (por ejemplo, corticoesteroides) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma, en particular, puede ser evidente en sujetos propensos a "gotear por las mañanas". El "goteo matutino" es un síndrome asmático reconocido, común para un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizados por un ataque de asma, por ejemplo, entre las 4-6 a.m., es decir, en un momento normal y sustancialmente lejos de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias y condiciones en las cuales la presente invención es aplicable incluyen daño agudo de pulmón (ALI), síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármaco, en particular, otra terapia de fármaco inhalado. La mención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o género incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral cruposa, crónica o fenoide. Además las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales la presente invención es aplicable incluyen neumoconiosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente ocupacional, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o género, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular, con relación a la activación de inhibición de eosinófilo, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias, por ejemplo, que involucre infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares incluyendo hipereosinofilia y que afecta las vías respiratorias y/o pulmones, así como, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilo de las vías respiratorias de consecuencia o concomitante con el síndrome de Löfller; neumonía eosinofílica; infestación de parásitos, en particular, metazoarios, incluyendo eosinofilia tropical; aspergilosis bronquiopulmonar; poliarteritis nodosa incluyendo

el síndrome de Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; y trastornos relacionados con eosinófilo que afectan las vías respiratorias ocasionadas por reacción a fármacos.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, soriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitíligo, angitis hipersensitiva, urticaria, pemfigoide buloso, lupus eritematoso, pemfigus, epidermolisis bulosa adquirida y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades y condiciones, en particular, enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y condiciones de los ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral; enfermedades que afectan la nariz, incluyendo rinitis alérgica; y enfermedades inflamatorias, en donde quedan implicadas reacciones autoinmunes o que tiene un componente autoinmune o etiología, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes, por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática; lupus sistémico eritematoso; policondritis; escleroderma; granulomatosis de Wegener; dermatomiositis; hepatitis activa crónica; miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson; purito idiopático; enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino, por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis; neumonitis hipersensitiva crónica; esclerosis múltiple; cirrosis biliar primaria; uveitis (anterior y posterior); queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral; fibrosis intersticial de pulmón; artritis psoriática; y glomerulonefritis, con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo el síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal.

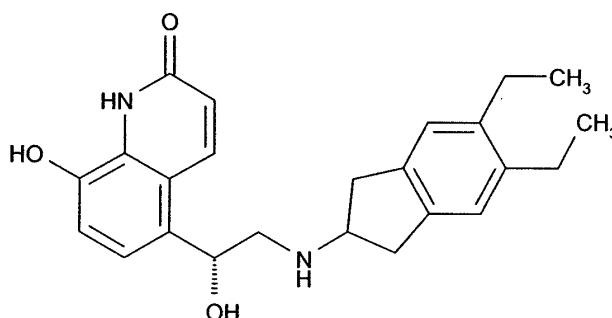
Otras enfermedades o condiciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen choque séptico; artritis reumatoide; osteoartritis; enfermedades proliferativas, tales como cáncer; mastocitosis, aterosclerosis; rechazo de aloinjerto después de transplante; ataques; obesidad; restenosis; diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus de tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus de tipo II; enfermedades diarreicas; daños isquémicos/reperfusión; retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico; y condiciones caracterizadas por una presión intraocular elevada o sujeción del humor acuoso ocular, tal como glaucoma. Otras enfermedades o condiciones que pueden ser tratadas con los agentes de la invención incluyen dolor neuropático como se describe en WO 05/102338.

La efectividad de un agente de la invención para inhibir condiciones inflamatorias, por ejemplo, en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo de animal, por ejemplo, un modelo de ratón o de rata, de condiciones de inflamación de las vías respiratorias u otras condiciones inflamatorias, por ejemplo, como se describe por Szarka et al., *J Immunol Methods*, Vol. 202, pp. 49-57 (1997); Renzi et al., *Am Rev Respir Dis*, Vol. 148, pp. 932-939 (1993); Tsuyuki et al., *J Clin Invest*, Vol. 96, pp. 2924-2931 (1995); Cernadas et al., *Am J Respir Cell Mol Biol*, Vol. 20, pp. 1-8 (1999); y Williams and Galli, *J Exp Med*, Vol. 192, pp. 455-462 (2000).

Los agentes de la invención también son útiles como agente co-terapéuticos para utilizar en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o efectos laterales potenciales de dichos fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado en forma separada, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describió aquí anteriormente con una sustancia de fármaco antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica antitusiva, dicho agente de la invención y dicha sustancia de fármaco siendo la misma composición farmacéutica o una diferente.

Dichos fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de ciclesodina o mometasona; o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 y WO 03/07592; receptor agonista glucocorticoide no esteroide, tal como se describe en WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195 y WO 04/005229; antagonistas de LTB₄, tales como aquellos descritos en la Patente de E.U.A. No. 5,451,700; antagonistas de LTD₄, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID™ CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), así como aquellos descritos en WO 98/18796 y WO 03/39544; agonistas de A_{2a}, tales como aquellos descritos en EP 1052264, EP 1241176, EP 409594A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449,

WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 y WO 03/086408; antagonistas de A2b, tales como aquellos descritos en WO 02/42298; y agonistas de beta (β)-2-adrenoceptor, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de WO 00/75114, dicho documento se incorpora aquí por referencia, preferentemente los compuestos de sus Ejemplos, en especial un compuesto de la fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, aquí como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) de WO 04/16601. Otros agonistas de β -2-adrenoreceptor incluyen compuestos tales como aquellos descritos en WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 2004/011416 y US 2002/0055651.

Dichos fármacos broncodilatadores incluye agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), pero también aquellos descritos en WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 0424021, US 5171744 y US 3714357.

Dichas sustancias de fármaco antihistamínico co-terapéutico incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenilhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y esteroides, agonistas de β -2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4 por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Las combinaciones de los agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas de receptor de dopamina o antagonista de LTB4 también se pueden utilizar, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 Y CXCR5; particularmente útiles con los antagonistas de CCR-3, tales como aquellos descritos en WO 2002/026723, especialmente 4-{3[(S)-4-(3,4-diclorobencil)-morfolina-2-ilmetil]-ureidometil}-benzamida y aquellos descritos en WO 2003/077907, WO 2003/07939 y WO 2002/102775.

También especialmente útiles son los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas de Takeda, tales como cloruro de *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-aminio (TAK-770); y antagonistas de CCR-5, descritos en US 6166037, WO 00/66558 y WO 00/66559.

Los agentes de la invención pueden ser administrados a través de cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo en forma intravenosa; a través de inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener una gente co-

terapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio broncodilatador o antihistamínico como se describe anteriormente. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. De esta manera, las formas de dosis orales pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tener la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmicos, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones de polvo seco.

5

10

15

Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, preferentemente contiene, por ejemplo, un propulsor de hidro-fluoro-alcano (HFA), tales como HFA 134a o HFA227 o una mezcla de estos, y pueden contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta 20% por peso); y/o uno o más agentes tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitan; y/o uno o más agentes proporcionadores de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, preferentemente contiene, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) teniendo un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro de funcionamiento de producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferentemente contiene, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) ya sea disuelto o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente tal como etanol o glicol propilénico, y un estabilizador, el cual puede ser un agente tensoactivo.

La invención incluye:

20

(a) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo, en una composición en aerosol u otra composición atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo, forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende dicho agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación conteniendo un agente de la invención en forma inhalable.

25

Las dosis de los agentes de la invención empelados en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo de por ejemplo, la condición particular que será tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosis diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0.01-100 mg/kg.

La invención se ilustra a través de los siguientes Ejemplos

EJEMPLOS

30 Condiciones Generales

Se registraron LCMS en un sistema Agilent 1100 LC con una columna de Waters Xterra MS C18 4.6 x 100 5 μ M, eluyendo con 5-95% de 10 mM de bicarbonato de amonio acuoso en acetonitrilo durante 2.5 minutos, con ionización de electroaspersión de ión negativo o 5-95% de agua + 0.1% de TFA en acetonitrilo con ionización de electroaspersión de ión positivo. $[M+H]^+$ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

35 Abreviaturas

DMF N,N-dimetilformamida

EtOAc acetato de etilo

Et₂O éter dietílico

HCl ácido clorhídrico

40 MgSO₄ sulfato de magnesio

NaH hidruro de sodio

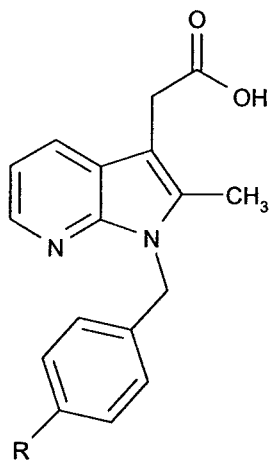
NaOH hidróxido de sodio

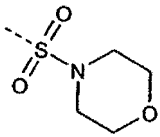
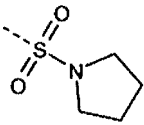
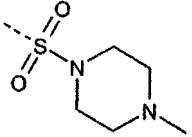
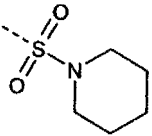
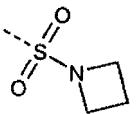
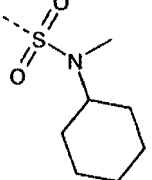
THF tetrahidrofurano

MeOH metanol

TFA ácido trifluoroacético

Los siguientes ejemplos han sido preparados utilizando el procedimiento aquí descrito



Ejemplo	R	[M+H] ⁺
1		430
2		414
3		443
4		428
5		400
6		456

Ejemplo 1**Preparación de ácido [2-metil-1-{4-(morfolin-4-sulfonil)-bencil}1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il]acético****a) 4-(4-bromometil-bencensulfonil)-morfolina:**

- 5 A una solución agitada de cloruro de 4-bromometil-bencensulfonilo comercialmente disponible (1.0 g, 3.71 mmoles) en (8 ml) de diclorometano a 0°C bajo una atmósfera de argón, se agregó trietilamina (0.575 ml, 4.1 mmoles), en una porción, seguido por morfolina (0.359 ml, 4.1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con 2N HCl ac. (40 ml) y se extrajo con (20 ml) de diclorometano, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad *in vacuo* para el compuesto del título. Se utilizó crudo en el siguiente paso.

b) Éster metílico del ácido {2-metil-1-[4-morfolina-4-sulfonil]-bencil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-acético

- 15 Se agregó NaH (46 mg, 1.14 mmoles) como una dispersión al 60% en aceite mineral, a una solución de éster metílico del ácido (2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il-acético (212 mg, 1.04 mmoles) en (10 ml) de DMF a 0°C bajo argón. Después de 1 hora se agregó 4-(bromometil-bencensulfonil)morfolina (400 mg, 1.25 mmoles), seguido por yoduro de sodio (188 mg, 1.25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó permitiendo un calentamiento lento a temperatura ambiente a 20 horas. La mezcla de reacción después se vació en (100 ml) de agua y se extrajo con 1:1 EtOAc:Et₂O (40 ml), se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación a sequedad *in vacuo* proporcionó el producto crudo, el cual se purificó

a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo en 8:1 de iso-hexano:EtOAc, incrementando la polaridad a 1:1 iso-hexano:EtOAc para eluir el producto. [M+H]⁺+444.

c) Ácido {2-metil-1-[4-morfolina-4-sulfonilo]-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético

- 5 A una solución del éster metílico del ácido {2-metil-1-[4-morfolina-4-sulfonil]-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético (310 mg, 0.70 mmoles) en 1:1 THF:MeOH (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó 1N NaOH ac. (3 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 20 horas, después los solventes de reacción se removieron *in vacuo*, se agregaron (5 ml) de agua y el producto se precipitó mediante el tratamiento con 1N HCl acuoso a un pH de 2-3. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó al vacío. [M+H]⁺+430.

Ejemplo 2

10 Preparación de ácido {2-metil-1-[4-pirrolidina-1-sulfonil-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1 reemplazando morfolina con pirrolidina para dar ácido {2-metil-1-[4-pirrolidina-1-sulfonil-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético. [M+H]⁺+414.

Ejemplo 3

Ácido {2-metil-1-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1 reemplazando morfolina con N-metilpiperazina para dar ácido {2-metil-1-[4-N-metilpiperazina-4-sulfonil)-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético. [M+H]⁺+443

Ejemplo 4

Ácido {2-metil-1-[4-piperidin-1-sulfonil-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético

- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1 reemplazando morfolina con piperidina para dar ácido {2-metil-1-[4-piperidina-4-sulfonil-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético. [M+H]⁺+428.

Ejemplo 5

Ácido {1-[4-(acetidin-1-sulfonil)-bencil]-2-metil-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1 reemplazando morfolina con azetidina para dar ácido {2-metil-1-[4-azetidina-4-sulfonil)-bencil]-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético. [M+H]⁺+400.

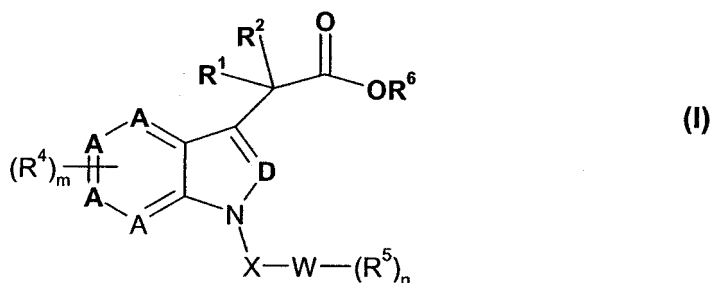
25 Ejemplo 6

Ácido {1-[4-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-bencil]-2-metil-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1 reemplazando morfolina con N-metilciclohexilamina para dar ácido {1-[4-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-bencil]-2-metil-1H-pirrol-2,3-b}piridin-3-il}acético. [M+H]⁺+ 456.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en forma libre o de sal, en donde:

5 A se selecciona independientemente a partir de CH y por lo menos un nitrógeno;

D se selecciona independientemente a partir de CR³ y nitrógeno;

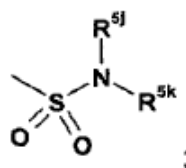
R¹ y R² son independientemente H, halógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono;

10 R³ se selecciona de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, ciano, hidróxilo, amino, aminoalquilo, amino(di)alquilo, un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

15 R⁴ se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono, nitro, ciano, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, carboxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)amino, SO₂NH₂, (alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono)sulfonilo, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminosulfonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminocarbonilo y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros;

20 R⁶ se selecciona de



R^{5j} y R^{5k} se seleccionan independientemente de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carboxílico de 3 a 15 átomos de carbono,

o R^{5j} y R^{5k} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

25 R⁶ es H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

W es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

X es -SO₂-, -CH₂-, -CON(Y)-, -(V₁)-T-(V)-, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros o un enlace;

Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidróxilo, amino, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o amino(di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

V_1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidróxilo, amino, amino, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino(di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

5 V es alquilo de 0 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, oxo, hidróxilo, amino, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino(di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono);

T es oxígeno o NR^7 ;

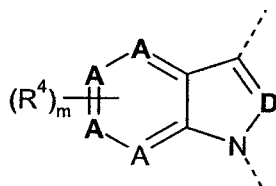
R^7 es H o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

10 en donde cada grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros y cada grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, a menos que se especifique otra cosa, está independiente y sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, carboxi, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-SO_2NH_2$, (alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono)-sulfonilo, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminosulfonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono y di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminocarbonilo, un grupo
15 carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, ciano-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino(hidroxilo)alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por aminocarbonilo;

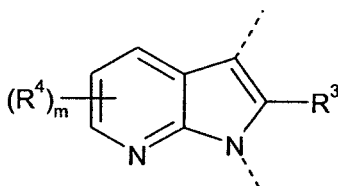
m es un entero de 0-3; y

20 n es 1.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o de sal, en donde:



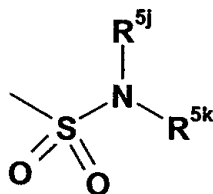
es



25 R^1 y R^2 son H;

R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^5 se selecciona de



R^{5j} y R^{5k} se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono,

o R^{5j} y R^{5k} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

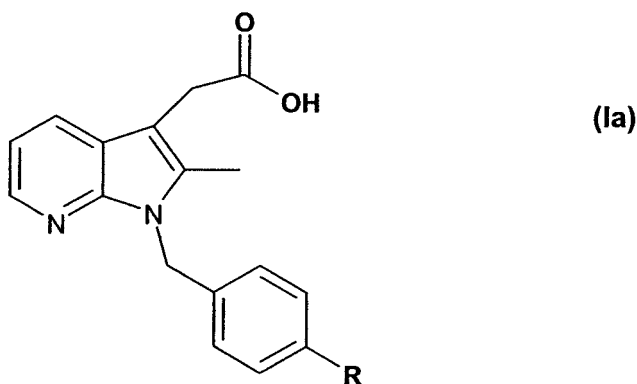
W es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros;

5 X es $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CON}(\text{Y})-$;

Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

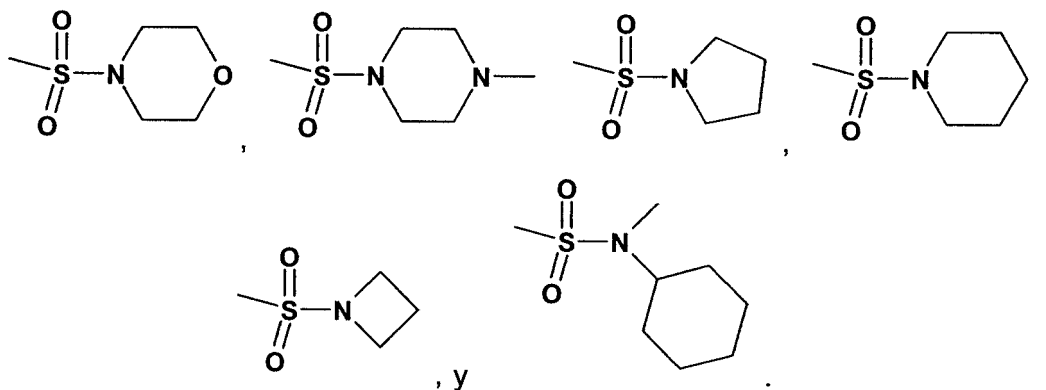
n es 1.

3. Un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia)



10

en donde R se selecciona de



4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizarse como un fármaco.

15 5. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

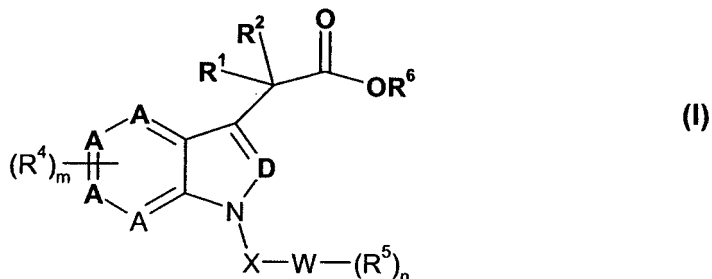
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de CRTh2.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de dolor neuropático.

20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

9. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, el cual comprende los pasos de:

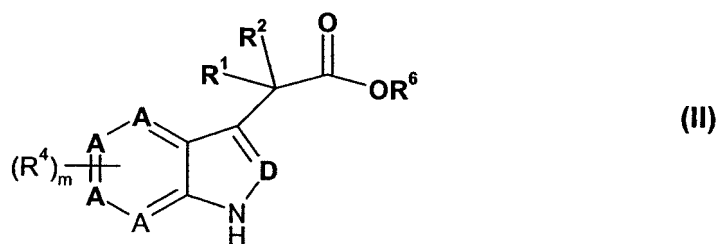
(i) (A) para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 es H, la escisión del grupo éster $-COOR^6$ en un compuesto de la fórmula (I),



5

en donde R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A , D , W , X , m , y n son como se definieron con anterioridad; o

10 (B) para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

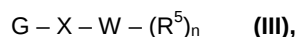


(II)

en donde

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono; y

15 R^1 , R^2 , R^4 , A , D y m son como se definieron con anterioridad con un compuesto de la fórmula (III)



en donde

G es una porción saliente, y

R^5 , W , X y n como se definieron con anterioridad; y

20 (ii) recuperar el compuesto resultante de la fórmula (I) en forma libre o de sal.