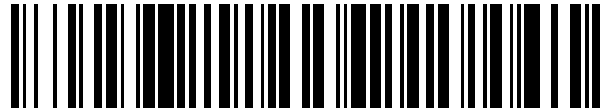


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 523**

51 Int. Cl.:

C07D 295/18 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2008 E 08776164 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2173730**

54 Título: **Compuestos nuevos 951: un ácido bifeniloxipropanoico como modulador de CRTh2 e intermedios**

30 Prioridad:

05.07.2007 US 948012 P

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

12.02.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BONNERT, ROGER VICTOR;
LUKER, TIMOTHY JON;
PATEL, ANIL y
RIGBY, AARON**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 523 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 nuevos 951: un ácido bifeniloxipropanoico como modulador de CRTh2 e intermedios.

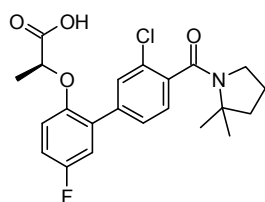
La presente invención se refiere a indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar trastornos respiratorios, composiciones farmacéuticas que los contienen y los procesos para su preparación.

- 5 WO2004/089885 y WO 2006/021759 revelan una serie de compuestos que incluyen compuestos basados en amidas que son activos en el receptor CRTh2 y se espera que sean útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluidas el asma y la EPOC.

10 Se ha descubierto que una amida biarílica que no se divulga en las solicitudes anteriores es activa en el receptor CRTh2 y presenta propiedades biológicas particularmente beneficiosas. El compuesto de la invención combina una potencia elevada frente a CRTh2 con una semivida larga y una velocidad de recambio metabólico baja cuando se miden en hepatocitos humanos.

En un primer aspecto, la invención proporciona, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) o un solvato o sal farmacéuticamente aceptada de este o un solvato de una sal.

- 15 En una realización de la invención, el compuesto (I) está sustancialmente en forma de enantiómero (S). En una realización de la invención, el compuesto (I) está presente en forma de al menos un 90% de enantiómero (S), en otra realización al menos un 95% de enantiómero (S) y en otra realización al menos un 99% de enantiómero (S).



(I)

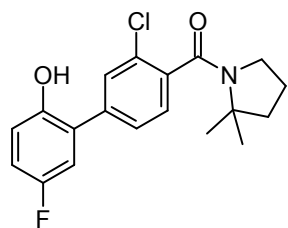
- 20 El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de otras formas estereoisoméricas. Los tautómeros y mezclas de estos, también constituyen un aspecto de la presente invención. Se sobreentenderá que cabe esperar que otros isómeros de los compuestos de fórmula (I), específicamente el ácido (2R)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico, presenten actividad frente a CRTh2, así como también las mezclas de isómeros (R) y (S). En una realización de la invención, el compuesto (I) está sustancialmente en forma de enantiómero (S). En una realización de la invención, el compuesto (I) está presente en forma de al menos un 90%
- 25 de enantiómero (S), preferentemente al menos un 95% de enantiómero (S) y más preferentemente al menos un 99% de enantiómero (S).

- El compuesto de fórmula (I) anterior se puede convertir en un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de una sal, preferentemente una sal de adición de base, tal como amonio sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dieranolamina, etanolamina, meglumina, trometamina, 2-
- 30 metilpropan-2-amina o procaína.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) está en forma de la sal de 2-metilpropan-2-amina.

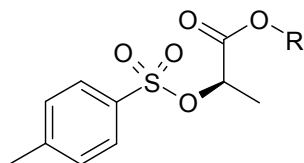
- Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se describen posteriormente en los ejemplos. Como alternativa, los compuestos se pueden preparar como una mezcla de enantiómeros que se pueden separar y purificar posteriormente empleando técnicas de uso común en la materia para dar el isómero (S) puro o sustancialmente puro, por ejemplo, empleando cromatografía. Como otra alternativa,
- 35 se pueden separar los isómeros de compuestos intermedios, tales como el compuesto (1f). Los compuestos intermedios de las fórmulas (1a), (1c), (1d) y (1f), como los definidos en los ejemplos de la presente, son nuevos y cada uno de ellos constituye una realización de la invención. En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

- 40 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1d):



(1d)

con un compuesto de fórmula (1e):



(1e)

5 seguido de la desesterificación del derivado resultante y con la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, la reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente adecuado a temperatura elevada empleando las condiciones que se especifican en los ejemplos de la presente.

El compuesto de la invención, o una sal/solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede utilizarse en el tratamiento de:

10 1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluidas el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por aspirina y por AINE) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todo tipo de gravedad, y otros causantes de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas con este; neumonía por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis criptogénica fibrosa, neumonía idiopática intersticial, complicaciones debidas al tratamiento antineoplásico de fibrosis e infección crónica, incluidas la tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones debidas a trasplantes de pulmón; vasculitis y afecciones trombóticas de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluido el tratamiento de tos crónica asociada a enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y de tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluidas la rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis perenne y estacional incluida la nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluidos el resfriado común y la infección debida a virus sinticial respiratorio, influenza, coronavirus (incluido el SRAG) y adenovirus;

25 2. hueso y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, dolor lumbar y de cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluidas la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías, y trastornos óseos relacionados con infección como tuberculosis, incluida la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluida la gota por urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio e inflamación de tendón, sinovial y bursitis relacionadas con apatita de calcio; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias incluidas la dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluidas las artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular y los síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluida la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbago; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre de Hibernia familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías;

40 3. dolor y remodelación del tejido conjuntivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedades: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otra enfermedad articular (como degeneración de disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías o periodontopatía (como periodontitis);

4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitides, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; 5 celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluida en erupciones fijas por fármacos;
5. Ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluida la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis incluida la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las virales, micóticas y bacterianas; 10
6. aparato digestivo: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluido el reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluida la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome del colon irritable y alergias relacionadas con la alimentación que pueden tener efectos lejos de los intestinos (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
7. abdominal: hepatitis, incluidas la autoinmunitaria, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis y pancreatitis tanto aguda como crónica; 15
8. genitourinario: nefritis, incluidas intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluidas la cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el receptor; 20
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que causan demencia, incluidos CJD (Creutzfeldt-Jakob) y nvCJD (nueva variante de Creutzfeldt-Jakob); amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; 25 aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluidos el dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor óseo y articular, dolor que surge de la invasión del cáncer y tumoral, síndromes de dolor neuropático, incluidos el dolor diabético, posherpético y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;
11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido; 30
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluidos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;
13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, 35 cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluida la sarcoidosis miocárdica; lesiones por reperfusión e isquemia; endocarditis, valvulitis y aortitis, incluidas las infecciosas (por ejemplo, sifilíticas); vasculitides; trastornos de las venas proximales y periféricas, incluidas la flebitis y trombosis, incluida la trombosis de venas profundas y las complicaciones de venas varicosas;
14. oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluidos los de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, 40 intestino y colon, estómago, tumores de piel y cerebro, y neoplasias que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluida la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas de tumores, y síndrome paraneoplásicos; y
15. aparato digestivo: enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, 45 colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del colon irritable, síndrome del colon irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con la alimentación que tienen efectos lejos de los intestinos, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.
16. enfermedades asociadas con niveles incrementados de PGD₂ o sus metabolitos.

Así pues, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente, para usar en terapia.

Preferentemente, los compuestos de la invención se emplean para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocinas pertenece a la subfamilia de los receptores de CRTh2.

- 5 Entre las afecciones particulares que se pueden tratar con los compuestos de la invención se encuentran el asma, la rinitis, EPOC y otras enfermedades asociadas a niveles incrementados de PGD₂ o sus metabolitos. Se prefiere emplear los compuestos de la invención para tratar el asma, la rinitis o EPOC.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia combinado con fármacos empleados para tratar el asma, la rinitis o EPOC (tales como esteroides inhalados y orales, agonistas de los receptores de β₂ inhalados y antagonistas de los receptores de leucotrienos orales).

La invención se refiere además a terapias combinadas en las que un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra simultánea o consecutivamente, o como un preparado combinado con otro uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

- 20 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, tales como (pero sin limitarse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, se pueden combinar los compuestos de la invención con los agentes que se indican a continuación.

25 Agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo sucesivo, AINE), incluidos los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 de aplicación tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como el naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como el ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como la fenilbutazona, salicilatos tales como la aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de la ciclooxigenasa (CINOD);
30 glucocorticosteroides (administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otros preparados de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico, y suplementos nutricionales, como la glucosamina.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una citocina o un agonista o antagonista de la función de citocina, (incluidos los agentes que actúan sobre los sistemas de transducción de señales de citocinas tales como los moduladores del sistema SOCS) incluidos los interferones alfa, beta y gamma; el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); interleucinas (IL), incluidas de la IL1 a la 17, y antagonistas o inhibidores de interleucinas tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) tales como los anticuerpos
40 monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF incluidas moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

45 Además la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un modulador de la función del receptor de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelisinias, las colagenasas y las gelatinasas, así como también la agreganasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), la

colagenasa-2 (MMP-8), la colagenasa-3 (MMP-13), la estromelina-1 (MMP-3), la estromelina-2 (MMP-10) y la estromelina-3 (MMP-11), y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes como la doxiciclina.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa (FLAP) como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una *N*-tiofen-2-alquilsulfonamida sustituida en la posición 5; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftalénico sustituido con piridinilo como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolínico como L-746,530; o un compuesto indólico o quinolínico como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4 seleccionado del grupo conformado por fenotiazin-3-onas tales como L-651,392; compuestos amidínicos tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina, incluidas la teofilina y la aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluidos un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

25 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la bomba de protones (como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y agentes anticolinérgicos incluido un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzapina o telenzepina.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agonista de los receptores adrenérgicos beta (incluidos los subtipos 1-4 de los receptores beta) como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol o pirbuterol, o un enantiómero quiral de estos.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cromona, como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

45 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona, ciclesónida o furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula un receptor nuclear de hormonas como los PPAR.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una inmunoglobulina (Ig) o un preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; e inmunomoduladores tales como tiopurinas, y corticosteroides tales como budesónida.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un antibiótico tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un antiviral incluidos aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidófovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa como nevirapina o efavirenz.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente cardiovascular como un bloqueador de los canales del calcio, un bloqueador de los receptores adrenérgicos beta, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un antagonista del receptor de angiotensina 2; un hipolipemiente como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente del SNC como un antidepresivo (por ejemplo, sertralina), un antiparkinsoniano (como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

25 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un analgésico para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico que actúa a nivel central o periférico (por ejemplo, un opioide o uno de sus derivados), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otros antidepresivos, paracetamol, o un antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anestésico local aplicado tópica o parenteralmente (incluido inhalado) como lignocaína o uno de sus derivados.

35 También se puede emplear un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antiosteoporosis incluido un agente hormonal como el raloxifeno o un bifosfonato como el alendronato.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluidos los antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de cinasas tal como un inhibidor de la tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo, Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK) o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores quinina-B1. - o B.sub2. (x) agente antigota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) capsaicina en crema; (xix) antagonista del receptor de la taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) inhibidor de P38; (xxiv) agente modulador de la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxv) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvi) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS.

También se puede emplear un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

- 5 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, como los empleados en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5 fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinosida citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide, tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, teniposida, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- 10 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un agonista de LHRH o un antagonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasterida;
- 15 (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del plasminógeno tipo urocinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo anti-factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina cinasa o un inhibidor de la serina/treonina cinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la familia de tirosina cinasas EGFR como 25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib) o 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 30 (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354) o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente que produce un efecto dañino vascular como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- 35 (vii) un agente empleado en la terapia antisentido, por ejemplo, uno dirigido a uno de los objetivos indicados previamente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente empleado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo, enfoques para reemplazar los genes aberrantes, tales como p53 aberrante, o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia mediante la activación enzimática de profármacos dirigida por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina cinasa 40 o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tal como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o
- (ix) un agente usado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia 45 de linfocitos T, enfoques que emplean células inmunitarias transfectadas como las células dendríticas transfectadas con genes de citocinas, enfoques que emplean líneas celulares tumorales transfectadas con genes de citocinas y enfoques que emplean anticuerpos antiidiotípicos.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente para utilizar en la 50 fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las cuales la modulación de la actividad de los receptores CRTh2 es beneficiosa.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" se deben interpretar según corresponda.

5 La invención proporciona además un método de tratamiento de enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos donde el prostanoides se une a su receptor (especialmente CRTh2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

10 La invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente psoriasis, en un paciente que padece o corre el riesgo de contraer dicha enfermedad que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

La dosificación administrada variará para los usos terapéuticos mencionados precedentemente, por supuesto, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

15 La dosificación administrada variará para los usos terapéuticos mencionados precedentemente, por supuesto, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

20 El compuesto de fórmula (I), sus profármacos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos se pueden usar como tales pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato (principio activo) está en asociación con una adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre 0,05 y 99% en peso (por ciento en peso), más preferentemente entre 0,05 y 80% en peso, aún más preferentemente entre 0,10 y 70% en peso, e incluso aún más preferentemente entre 0,10 y 50% en peso de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en el total de la composición.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente en la presente, asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente, (p. ej., al pulmón y/o a las vías respiratorias o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, p. ej., mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente. El compuesto de la invención se administra preferentemente por vía oral.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique algo diferente:

35 (i) los compuestos del título y del subtítulo de los ejemplos y los métodos se nombraron utilizando el programa ACD labs/name (versión 8.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

(ii) a menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa en fase inversa (RPHPLC) se realizó utilizando una columna de sílice en fase inversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra;

(iii) cromatografía en columna flash se refiere a cromatografía de sílice en fase normal;

(iv) los solventes se secaron con $MgSO_4$ o Na_2SO_4 ;

40 (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotaria al vacío y los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales como los agentes de secado por filtración;

(vi) a menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 10-40 °C y en una atmósfera de gas inerte tal como argón o nitrógeno;

(vii) los rendimientos se dan a efectos meramente ilustrativos y no son necesariamente el máximo alcanzable;

45 (viii) las estructuras de los productos finales de fórmula (I) se confirmaron mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y espectros de masas; las multiplicidades de los picos se expresan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; c, cuatriplete, quin,

quintuplete. Los datos de ^1H RMN se presentan en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) respecto a un patrón interno de tetrametilsilano (TMS).

(ix) los intermedios se caracterizaron mediante un análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojo (IR) o RMN;

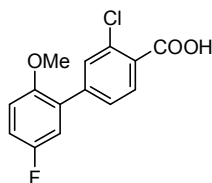
- 5 (x) espectros de masas (MS): generalmente, si se dan, solo se presentan los iones que indican la masa original; MM = MultiModo;

(xi) se utilizan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	Acetato de etilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidinona
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
THF	Tetrahidrofurano
TA	Temperatura ambiente

Ejemplo 1: Ácido (2*S*)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico

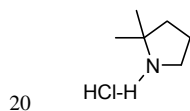
10 a) Ácido 3-cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico



- 15 Se suspendieron el ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1.1 g) y el ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (0.94 g) en tolueno (20 mL) y etanol (20 mL). Se añadieron una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (16 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g) y la reacción se calentó a 95 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (que se desechó). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2M, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del subtítulo como un sólido color crema (1.25 g).

MS: APCI(-ve) 279

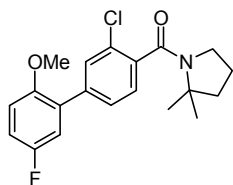
b) Sal clorhidrato de 2,2-dimetilpirrolidina



Se agitó el *N*-óxido de 5,5-dimetil-1-pirrolina (2 g) en etanol (40 mL) que contenía Pd/C al 10% (0.5 g) en atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante la noche. La mezcla se purgó con nitrógeno, se filtró a través de celita y el filtrado se trató con HCl 4M en dioxano (5 mL). La solución se concentró a presión reducida y se formó un azeótropo con tolueno (x2) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanquecino (2.10 g).

- 25 ^1H RMN: δ (CDCl₃) 9.52 (2H, s a), 3.46-3.37 (2H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.91-1.85 (2H, t), 1.55 (6H, s).

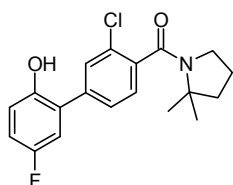
c) 1-[(3-Cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonil]-2,2-dimetilpirrolidina



Se trató el producto del paso a) (1.25 g) en DCM (20 mL) con cloruro de oxalilo (0.44 mL) y una gota de DMF. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo, el cual formó un azeótropo con tolueno. Este cloruro de ácido se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con el producto de b) (0.60 g) seguido de trietilamina (0.4 mL) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La capa orgánica se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del subtítulo como un sólido color crema (0.6 g).

MS: APCI(+ve) 362

d) 3'-Cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-ol

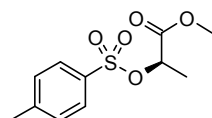


El producto del paso c) (0.6 g) en DCM (10 mL) se trató con tribromuro de boro 1.0 M en DCM (5 mL) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua helada, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del subtítulo como un sólido (0.5 g).

MS: APCI(-ve) 346

1H RMN (300 MHz, D₆-DMSO) δ 7.69 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.05 (1H, td), 6.95 (1H, dd), 3.17 (2H, t), 1.87 - 1.71 (4H, m), 1.52 (6H, s).

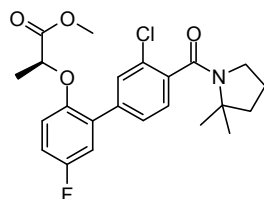
e) (2R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonil]oxi)propanoato de metilo



Se disolvió el éster metílico de 2-hidroxiopropanoico (6.66 g) en MeCN (34 mL) y la solución se enfrió hasta 5 °C. Se añadió trietilamina (9.8 mL) seguida de clorhidrato de trimetilamina (0.62 g). Se añadió una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (11.6 g) en MeCN (34 mL) (se sometió a ultrasonidos hasta su completa disolución) en el transcurso de 20 min manteniendo la temperatura de reacción inferior a 5 °C. La reacción se filtró a través de celita y se lavó con más MeCN. El filtrado se concentró casi a sequedad (baño a 30°C) y se particionó entre éter dietílico y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y los solventes se eliminaron para dar el producto del subtítulo como un aceite amarillo que solidificó en el congelador (13.71g).

1H RMN: δ (CDCl₃) 7.82 (2H, d), 7.35 (2H, d), 4.95 (1H, c), 3.67 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.51 (3H, d).

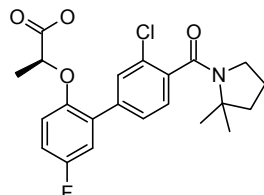
f) (2S)-2-({3'-Cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il)oxi)propanoato de metilo



El intermedio del paso d) (2.83 g) se disolvió en MeCN (30 mL). Se añadieron el producto del paso e) (2.11 g) y carbonato de potasio (2.25 g) y la mezcla se calentó hasta 65 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta TA y se extrajo con éter dietílico (x2), se secó (MgSO₄) y concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía flash en columna sobre sílice utilizando isohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (2.29 g).

MS: APCI(+ve) 434

g) Ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico

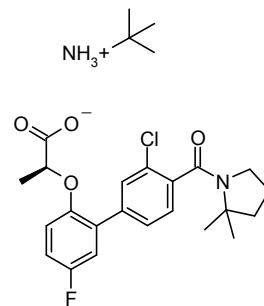


El producto del paso e) se trató con una solución de hidróxido sódico 2M (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico (que se desechó). La capa orgánica se acidificó con ácido clorhídrico 2M, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó por HPLA prep en fase inversa (columna Xterra utilizando un gradiente de un 25-95% de MeCN en TFA acuoso al 0.2% como eluyente) para dar el producto del título como un sólido blanco (1.70 g).

MS: APCI(-ve) 418

¹H RMN: δ (D6-DMSO) 7.81 (1H, s), 7.66-7.63 (1H, d), 7.42-7.14 (3H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 4.93-4.86 (1H, c), 3.19-3.15 (2H, m), 1.86-1.73 (4H, m) 1.52 (6H, s), 1.45-1.42 (3H, d).

Ejemplo 2: Sal del ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-amina



Se disolvió el producto del paso g) del ejemplo 1 (1.20 g) en acetato de etilo, se añadió *tert*-butilamina (1 eq) y los volátiles se eliminaron al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en MeCN (30 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco cristalino (0.51 g).

MS: APCI(-ve) 418

¹H RMN: δ (D6-DMSO) 8.04 (1H, m ancho), 7.73 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.07 (1H, td), 6.88 (1H, dd), 4.42-4.40 (1H, c), 3.18 (2H, t), 1.84-1.75 (4H, m) 1.51 (6H, s), 1.33 (3H, d), 1.19 (9H, s).

Datos farmacológicos

Ensayos de unión de ligandos

Se adquirió [³H]PGD₂ de Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Los demás productos químicos eran de grado analítico.

Se mantuvieron de forma rutinaria células HEK que expresaban rhCRTh2 / Gα16 en DMEM que contenía un 10% de suero fetal bovino (HyClone), 1 mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y un 1% de aminoácidos no esenciales. Para la preparación de membranas, las células HEKc transfectadas adherentes se cultivaron para confluir en cámaras de cultivo tisular bicapa (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Los niveles máximos de expresión del receptor se indujeron mediante la adición de butirato sódico 500mM durante las últimas 18 horas del cultivo. Las células adherentes se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS, 50 ml por cámara celular) y se separaron por adición de 50 ml por cámara celular de tampón de homogeneización de membranas helado [HEPES 20 mM (pH 7.4), ditiotreititol 0.1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0.1 mM y 100 µg/ml de bacitracina]. Se formaron pellets con las células por centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4°C, se volvieron a suspender en la mitad del volumen original de tampón de homogeneización de membranas nuevo y se separaron utilizando un homogenizador Polytron durante 2 descargas de 20 segundos manteniendo el tubo en hielo en todo momento. Las células que no se hayan separado se eliminaron por centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4°C y se formó un pellet con la fracción membranal por centrifugación a 90000xg durante 30 minutos a 4°C. El pellet final se volvió a suspender en 4 ml de tampón de homogeneización de membranas por cámara celular empleada y se determinó el contenido proteico. Las membranas se mantuvieron a -80 °C en alícuotas adecuadas.

Todos los ensayos se realizaron en placas NBS Coming de fondo transparente blancas de 96 pocillos (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de las células HEK que contienen CRTh2 se aplicaron como recubrimiento sobre microesferas de SPA PVT WGA (Amersham). Para el recubrimiento, las membranas se incubaron con microesferas, normalmente con una proporción de 25 µg de proteína de membrana por mg de microesferas a 4 °C con agitación constante durante la noche. (Las concentraciones de recubrimiento óptimas se determinaron para cada lote de membranas). Se formaron pellets con las microesferas por centrifugación (800xg durante 7 minutos a 4 °C), se lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7.4 que contenía cloruro de magnesio 5mM) y finalmente se volvieron a suspender en tampón de ensayo con una concentración de microesferas de 10mg/ml.

Cada ensayo contenía 20µl de [³H]PGD₂ 6.25 nM, 20 µl de microesferas SPA saturadas con membranas tanto en tampón de ensayo como en 10 µl de solución del compuesto o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de la unión no específica, compañía Cayman chemical).

Se disolvieron los compuestos y DK-PGD₂ en DMSO y se diluyeron en el mismo solvente hasta 100x la concentración final requerida. Se añadió tampón de ensayo para obtener una concentración final de un 10% de DMSO (los compuestos poseían en ese momento a una concentración 10x la concentración final requerida) y esta fue la solución que se añadió a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a TA durante 2 horas y se contó en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (1 minuto por pocillo).

El compuesto de fórmula (I) posee un pCl₅₀ de 8.4.

Determinación de la depuración intrínseca metabólica (CLint) empleando hepatocitos humanos

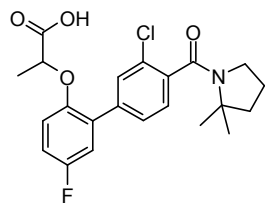
Se prepararon patrones de compuesto en sulfóxido de dimetilo con una concentración de incubación de 100 veces (100 µM). Se añadieron 10 µl de este patrón de 100 µM a un vial que contenía 490 µl de tampón de suspensión de hepatocitos (sin suero). Un vial que contenía hepatocitos humanos con una concentración de 2 millones de células viables/ml se preincubó durante 5 min en un baño de agua agitado (80 oscilaciones/min) a 37 °C junto con el vial que contenía la mezcla de fármaco/tampón.

Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 500 µl de suspensión de hepatocitos a los 500 µl de la mezcla de fármaco/tampón (para dar una concentración final de sustrato de 1 µM con un 1 % v/v de sulfóxido de dimetilo). Se extrajeron alícuotas (40 µl) pasados 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 min y las reacciones se desactivaron en 80 µl de metanol helado.

Posteriormente, las mezclas se congelaron durante 1 h a -20 °C y después se centrifugaron a 2000 g durante 20 min a 4 °C. Los sobrenadantes se eliminaron y se analizaron por MS/MS y se calculó la CLint a partir de la pendiente de la representación del Log natural de de la respuesta de MS/MS frente al tiempo. Empleando factores de escala fisiológicos que tienen en cuenta la hepatocelularidad y el peso del hígado en el humano (Ito y Houston, 2004), se predijo la depuración sanguínea prehepática (Clh) usando el método resumido por Riley *et al.*, 2005. Los fármacos de ácidos típicos que presentaban un valor de depuración intrínseca en este ensayo de <2 µl/min/e⁶ células presentan semividas resistentes en el ser humano conforme con intervalos de dosis diarios de una vez al día. Ejemplo 1: CLint= <1 µl/min/e⁶ (n=3).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

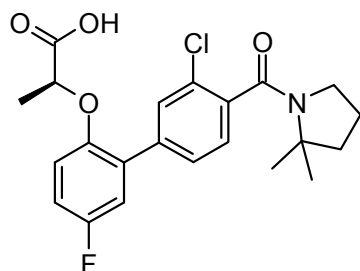
5 como una mezcla de ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y ácido (2R)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico,

o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico está presente al menos en un 95%.

10 3. Una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la que el ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y el ácido (2R)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico están en forma de la sal de 2-metilpropan-2-amina.

4. Un compuesto que es el ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico de fórmula (I):

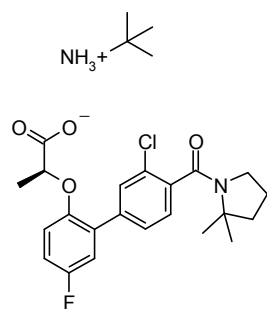


(I)

15 o un solvato farmacéuticamente aceptable de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 en forma de una sal de amina.

20 6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 5 que es la sal del ácido (2S)-2-({3'-cloro-4'-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-5-fluorobifenil-2-il}oxi)propanoico y 2-metilpropan-2-amina:



7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6 en forma cristalina que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en al menos uno de los siguientes valores de 2-theta medidos utilizando radiación CuK α : 14.6, 17.4 y 21.1.

5 8. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6 en forma cristalina que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo como el que se muestra en la Figura 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en forma cristalina que está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en forma cristalina que está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo como el que se muestra en la Figura 3.

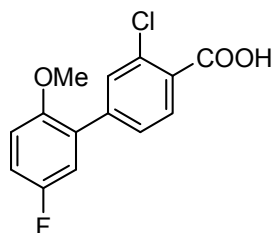
10 11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en terapia.

12. Un compuesto de fórmula (I) o un solvato farmacéuticamente aceptable, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de una sal, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

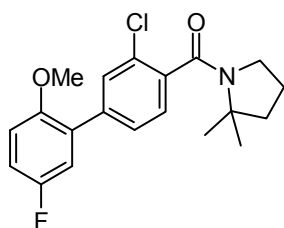
15 13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de un trastorno respiratorio.

14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento del asma, la rinitis o la EPOC.

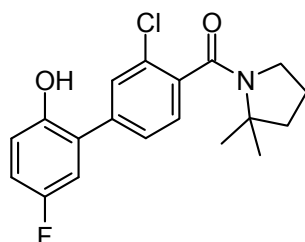
15. Un compuesto de fórmula (1a):



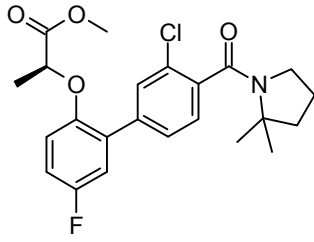
20 16. Un compuesto de fórmula (1c):



17. Un compuesto de fórmula (1d):

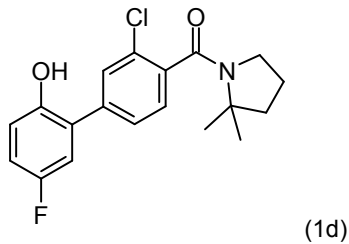


18. Un compuesto de fórmula (1f):

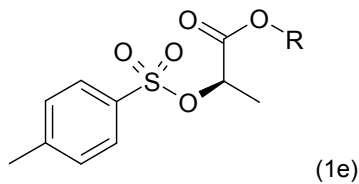


19. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1d):



5 con un compuesto de fórmula (1e):



en la cual R es un grupo que forma ésteres, seguido de la desesterificación del derivado resultante y con la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal.

10 20. Un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo el cual es un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos otro principio activo seleccionado entre uno o más de:

- un inhibidor de PDE4;
- un agonista selectivo del receptor adrenérgico β 2;
- un modulador de la función del receptor quimocinas;
- 15 - un inhibidor de la función de la cinasa p38;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico y
- un antagonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

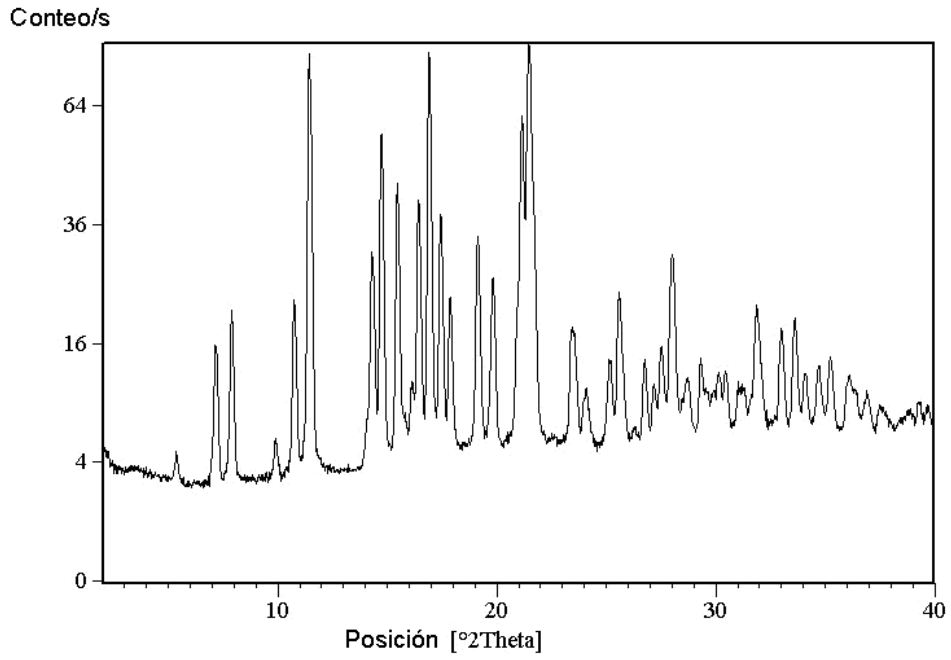


Figura 1: DRXP para el Polimorfo A del Ejemplo 2

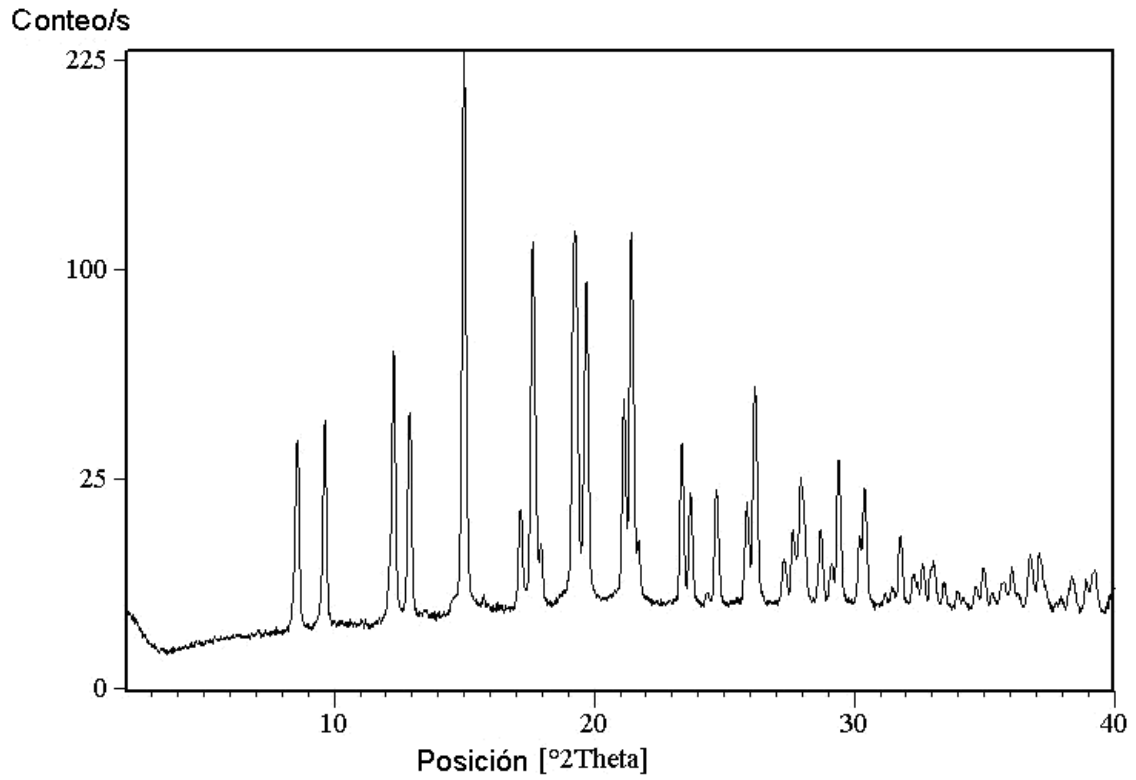


Figura 2: DRXP para el Polimorfo A del Ejemplo 4

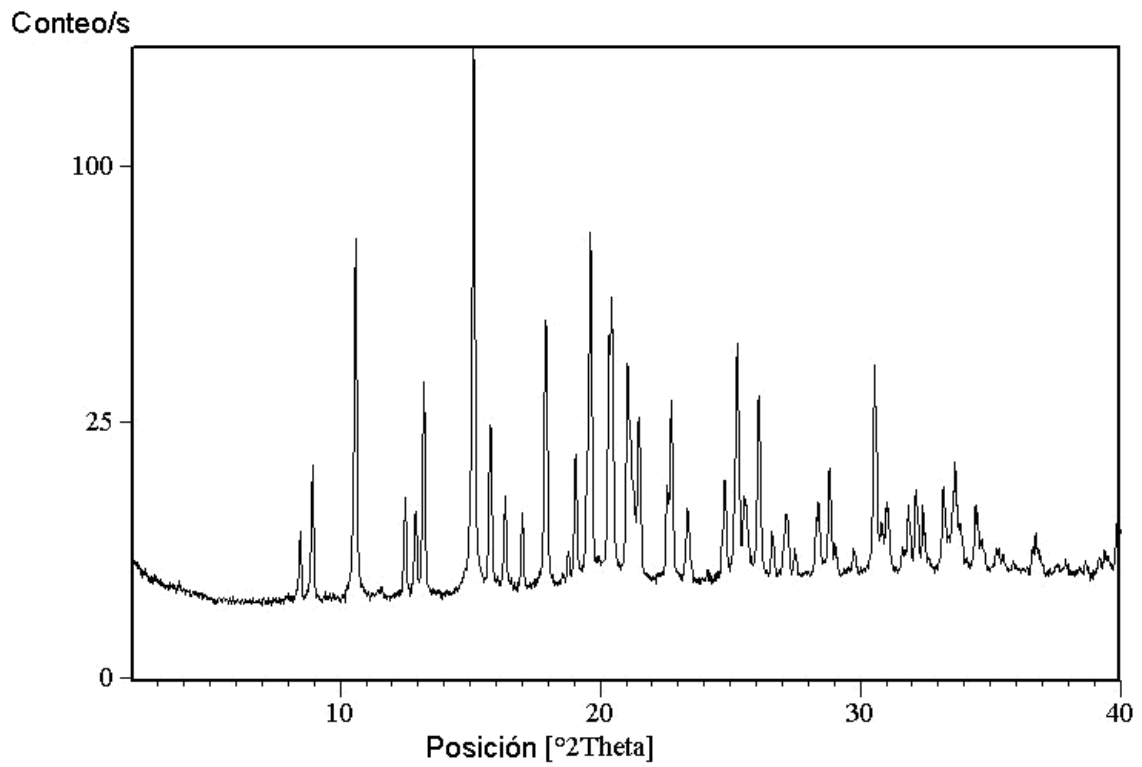


Figura 3: DRXP para el Polimorfo B del Ejemplo 4