

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 919**

51 Int. Cl.:

C07C 311/21 (2006.01)

C07C 311/29 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08867490 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2231595**

54 Título: **Derivados de ácido fenilacético como moduladores de inflamación**

30 Prioridad:

19.12.2007 US 8433 P

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

27.06.2014

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**GRILLO, MARK;
LI, AN-RONG;
LIU, JIWEN;
MEDINA, JULIO C.;
SU, YONGLI;
WANG, YINGCAI;
JONA, JANAN;
ALLGEIER, ALAN;
MILNE, JACQUELINE;
MURRY, JERRY;
PAYACK, JOSEPH F. y
STORZ, THOMAS**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 471 919 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido fenilacético como moduladores de inflamación

5 Los receptores acoplados a proteínas G desempeñan importantes papeles en diversos procesos de señalización, incluyendo los implicados en mecanismos de defensa del huésped. Las respuestas inmunitarias a enfermedades infecciosas, lesión, tumores y trasplante de órganos y en enfermedades y estados tales como asma, alergia, artritis reumatoide y neoplasia se han relacionado con la regulación de GPCR. Respuestas inmunitarias exageradas o mal dirigidas son responsables de muchas enfermedades inflamatorias y de hipersensibilidad que, si se dejan sin tratar, pueden dar como resultado daño de tejidos u órganos, dolor y/o pérdida de función. La inflamación de tejidos está enormemente implicada en la patogenia de tales enfermedades, de las que el asma y las enfermedades alérgicas se encuentran entre las mejor caracterizadas. Los mecanismos subyacentes a la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias son similares a los subyacentes a la inflamación alérgica en otros tejidos, tales como la piel y el intestino.

15 Las prostaglandinas son mediadores inflamatorios derivados de lípidos que reclutan macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos de sangre periférica a tejidos dañados o inflamados. Además, las prostaglandinas pueden, dependiendo del tipo de célula diana, inducir o inhibir la movilización de Ca^{2+} intracelular, la producción de AMPc, la agregación de plaquetas, la agregación de leucocitos, la proliferación de células T, la migración de linfocitos y la quimiotaxia de células Th2, la secreción de IL-1a e IL-2 y la contracción del músculo liso vascular y avascular en células que responden. Las prostaglandinas se han implicado en la fiebre, diversas enfermedades alérgicas, relajación del músculo liso vascular y avascular, percepción de dolor, sueño, agregación de plaquetas y procesos reproductivos. Las prostaglandinas ejercen sus efectos interaccionando con GPCR específicos.

20 La prostaglandina D_2 (PGD_2) es el principal mediador inflamatorio liberado por mastocitos activados, que se encuentran normalmente cerca de las superficies de la piel, membranas mucosas y vasos sanguíneos, tras la exposición inmunológica (Lewis *et al.* (1982) *J. Immunol.* 129:1627-1631). Durante asma y respuestas alérgicas, se libera PGD_2 en grandes cantidades. El papel de PGD_2 en el inicio y el mantenimiento de la inflamación alérgica se ha establecido bien en modelos de ratón de asma. Por ejemplo, se ha demostrado que la sobreproducción de PGD_2 *in vivo* por PGD_2 sintasa agrava la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de ratón de asma (Fujitani *et al.* (2002) *J. Immunol.* 168:443-449).

25 Se ha identificado un receptor selectivo de PGD_2 , designado como DP, (Boie *et al.* (1995) *J. Biol. Chem.* 270:18910-18916). En seres humanos, DP se expresa en músculo liso, plaquetas, intestino delgado y cerebro, y su expresión en epitelio pulmonar se induce mediante la exposición alérgica. La activación del receptor induce la producción de AMPc y la movilización de Ca^{2+} intracelular, y se cree que inhibe la agregación de plaquetas y la migración celular e induce la relajación de diversos músculos lisos. DP se acopla principalmente a la proteína $G_{\alpha s}$.

30 Significativamente, en un modelo de asma inducido por OVA, ratones $DP^{-/-}$ mostraron síntomas de asma reducidos, por ejemplo, infiltración celular reducida de eosinófilos y linfocitos en líquido BAL, niveles reducidos de citocinas Th2 en líquido BAL e hiperreactividad reducida de las vías respiratorias debida a acetilcolina (Matsuoka *et al.* (2002) *Science* 287:2013-2019). La infiltración celular aumentada en tejido pulmonar y secreción mucosa por células epiteliales de las vías respiratorias características de asma en seres humanos y observada en ratones silvestres no se observó en ratones deficientes en DP.

35 Recientemente, se ha identificado un receptor selectivo de PGD_2 adicional, designado como molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th2, o CRTH2 (Hirai *et al.* (2001) *J. Exp. Med.* 193(2):255-261). El receptor se denominaba previamente GPR44 o DL1R. Entre los linfocitos T de sangre periférica, CRTH2 humana se expresa selectivamente en células Th2, y se expresa altamente en tipos de célula asociados con la inflamación alérgica tales como eosinófilos, basófilos y células Th2. Se ha mostrado que la activación de CRTH2 induce la movilización de Ca^{2+} intracelular y la infiltración de células Th2, eosinófilos y basófilos.

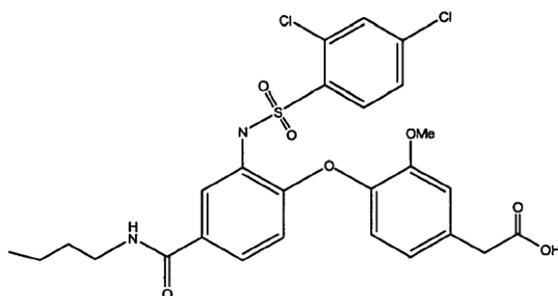
40 El análisis de la secuencia de proteína indica que CRTH2 no tiene una homología significativa con DP, sino que más bien, se refiere a miembros de la subfamilia de receptores de N-formil-péptidos (FPR) (Nagata *et al.* (1999) *J. Immunol.* 162:1278-1286). A diferencia de DP, CRTH2 ha mostrado que se acopla principalmente con la proteína $G_{\alpha i}$.

45 Estas observaciones sugieren que CRTH2 y DP pueden funcionar independientemente para regular aspectos de la inflamación alérgica.

50 La incidencia creciente de asma, enfermedades alérgicas y enfermedades inmunológicas a nivel mundial subraya la necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir eficazmente estas enfermedades. El descubrimiento de pequeñas moléculas que modulan CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD_2 es útil para el estudio de procesos fisiológicos mediados por CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD_2 y el desarrollo de agentes terapéuticos para asma, enfermedades alérgicas y otras enfermedades inmunológicas. Se describen compuestos novedosos que presentan tal actividad deseable en el presente documento.

El documento WO 04/058164 da a conocer determinados compuestos de ácido carboxílico sustituidos con

arilsulfonamida como moduladores de asma y de la inflamación alérgica. De la clase de compuestos dados a conocer en el documento WO 04/058164, se seleccionó AMG 009 como el compuesto más preferido para avanzar en los ensayos clínicos. Se proporciona a continuación la estructura de AMG 009.



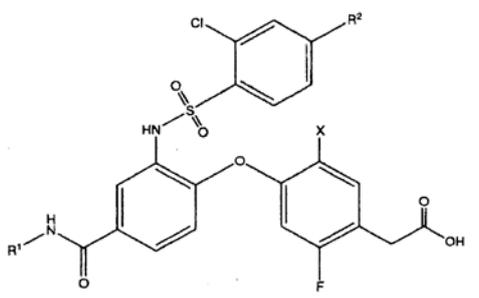
AMG 009

- 5 Cuando se sometieron a prueba en el modelo de respuesta de vías respiratorias de oveja, tal como se describe en *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73:191, AMG 009 (1) inhibe la respuesta tardía de las vías respiratorias (LAR, *late airway response*) inducida por antígeno; (2) bloquea el desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR, *airway hyper-reactivity*) inducida por antígeno frente a carbacol; y (3) bloqueó el reclutamiento inducido por alérgeno de células inflamatorias al pulmón (BAL) (véanse las figuras 1, 2 y 3, respectivamente).
- 10 El desarrollo de AMG 009 se suspendió tras observarse aumentos no previstos en los niveles de ALT/AST hepáticas en voluntarios sanos que habían recibido AMG 009. No estaban previstos cambios en la función hepática a partir de los estudios de seguridad preclínicos con AMG 009. Estudios de metabolismo *in vitro* revelaron que AMG 009 puede activarse metabólicamente para dar productos intermedios reactivos químicamente que pueden formar aductos covalentes con proteínas. La propensión del metabolismo de AMG 009 para generar metabolitos reactivos se llevó a
- 15 cabo en estudios para evaluar la unión covalente *in vitro* a proteína mediante métodos normalizados (Day, *et al.*, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.*, 52, 278-285 (2005)). Estos estudios mostraron que equivalentes radiactivos de [¹⁴C]AMG 009 se unieron covalentemente a proteína tras incubaciones con microsomas de hígado de rata y humano en presencia del cofactor NADPH a un nivel de ~50 equivalentes de pmol/mg de proteína. La unión covalente de [¹⁴C]AMG 009 a proteína en microsomas fue en el mismo intervalo que un punto de corte objetivo para la unión
- 20 covalente aceptable en microsomas (50 equivalentes de pmol/mg de proteína) tal como se notifica en la bibliografía (Evans, *et al.* *Chem. Res. Toxicol.*, 17, 3-16 (2004)).
- El número de uniones covalentes objetivo de 50 equivalentes de pmol del residuo de fármaco por mg de proteína es un valor de uniones covalentes objetivo, pero no es un umbral. El número de 50 equivalentes de pmol del residuo de fármaco/mg de proteína no se dedujo arbitrariamente, sino que procedía de una búsqueda metódica en la
- 25 bibliografía de los niveles de unión covalente a proteínas hepáticas en animales a los que se les dosificaron hepatotoxinas conocidas, por ejemplo bromobenceno (Monks, T. J. *et al.*, (1982) *Life Sci.*, 30, 841-848), isoniazida (Nelson, S.D. *et al.*, (1978) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 206, 574-585), y paracetamol (Matthews, A.M. *et al.*, (1997) *Toxicol. Lett.*, 90, 77-82), en condiciones en las que estos fármacos indujeron hepatotoxicidad (Evans, D.C. *et al.*, (2004) *Chem. Res. Toxicol.*, 17, 3-16).
- 30 Cuando se midieron los valores de unión covalente a proteína para estos fármacos, los niveles eran de hasta 1000 a 2000 equivalentes de pmol/mg de proteína hepática. Por tanto, el objetivo de unión covalente adoptado por Merck Research Laboratories (Evans, D. C. *et al.*, (2004) *Chem. Res. Toxicol.*, 17, 3-16) es aproximadamente 20 veces menor que el que provocan muchos de estos fármacos hepatotóxicos modelo.
- Muchos expertos en la técnica consideran actualmente los metabolitos reactivos químicamente como una
- 35 característica no deseada de cualquier fármaco o candidato a fármaco (Baillie, T. A. (2007) *Chem. Res. Toxicol.* 4 de dic. de 2007 [publicación electrónica antes de la impresión]). Por tanto, un objetivo en el descubrimiento de fármacos es eliminar, o al menos minimizar, la propensión a la activación metabólica de candidatos a fármaco porque podría ayudar a conducir a un aumento de la probabilidad de que se desarrollen satisfactoriamente fármacos más seguros (Baillie, T. A. *et al.*, (2001) *Adv. Exp. Med. Biol.*, 500, 45-51; Park, B. K., *et al.* (2005) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 177-202; Baillie, T. A. (2006) *Chem. Res. Toxicol.*, 19, 889-893; Doss, G. A. y Baillie, T. A. (2006) *Drug Metab. Rev.*, 38, 641-649; Kalgutkar, A. S. y Soglia, J. R. (2005) *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 1, 91-142).
- 40 La dosis clínica de un compuesto farmacéutico también es un factor importante, puesto que ha habido muy pocos fármacos que se hayan retirado del mercado por motivos toxicológicos cuando la dosis diaria era inferior a 10 miligramos (Utrecht, J. P. (1999) *Chem. Res. Toxicol.*, 12, 387-395).
- 45 Los compuestos de la presente invención muestran una potencia de DP mejorada inesperadamente, y adicionalmente muestran un equilibrio mejorado de potencias de CRTH2 y DP en comparación con los compuestos más cercanos dados a conocer en el documento WO 04/058164, así como en comparación con el compuesto más

preferido dentro de esa clase, AMG 009. Se esperaría que esta mejora permitiese una dosis clínica menor que la usada para AMG 009. Además, se espera que distinciones estructurales entre los compuestos de la presente invención y AMG 009 bloqueen el metabolismo en los sitios metabólicos hallados en AMG 009, que pueden ayudar adicionalmente a evitar los problemas de unión covalente que se encontraron con AMG 009.

- 5 La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de estados y trastornos asociados con procesos de inflamación alérgica. En particular, la invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de asma, enfermedades alérgicas, estados inflamatorios y cáncer.

La presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula I



- 10 y sales del mismo según la reivindicación 1.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I, o sales de los mismos junto con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir asma, rinitis alérgica, EPOC, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria del intestino y cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o sales del mismo.

- 20 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir un estado o trastorno que responde a la modulación de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o sales del mismo.

- 25 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir un estado o trastorno mediado por CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o sales del mismo.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para modular CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de fórmula I, o sales del mismo.

- 30 La invención también prevé un método de preparación de compuestos de fórmula I, así como compuestos preparados mediante los procedimientos reivindicados.

- Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

La figura 1 ilustra datos obtenidos que demuestran la eficacia de AMG 009 (cuando se dosifica a una única dosis de 7,5 mg/kg) en el modelo de asma de respuesta de las vías respiratorias de oveja.

- 35 La figura 2 ilustra datos obtenidos que demuestran la eficacia de AMG 009 (cuando se dosifica a una única dosis de 15 mg/kg) en el modelo de asma de respuesta de las vías respiratorias de oveja.

La figura 3 ilustra datos obtenidos que demuestran la eficacia de AMG 009 (cuando se dosifica a múltiples dosis de 7,5 mg/kg) en el modelo de asma de respuesta de las vías respiratorias de oveja.

La figura 4 ilustra datos adicionales del modelo de oveja que demuestran que AMG 009 era eficaz en el bloqueo del reclutamiento de diversas células inflamatorias a los pulmones de oveja.

- 40 La figura 5 ilustra datos del modelo de cobaya que muestran que el compuesto de ejemplo 14 proporciona una

respuesta dependiente de la dosis cuando los animales objeto se pretratan con PGD₂ aerosolizado a unas dosis de hasta 0,625 mg/ml.

La figura 6 ilustra datos que comparan la eficacia de AMG 009 y el compuesto de ejemplo 14 en el modelo de cobaya de constricción de las vías respiratorias.

5 La figura 7 ilustra datos de difracción de rayos X de polvo obtenidos por el polimorfo de forma I del compuesto de ejemplo 14.

La figura 8 ilustra datos de difracción de rayos X de polvo obtenidos por el polimorfo anhidro de forma II del compuesto de ejemplo 14.

10 La figura 9 ilustra datos de difracción de rayos X de polvo obtenidos por el polimorfo de forma III del compuesto de ejemplo 14.

La figura 10 ilustra datos de difracción de rayos X de polvo obtenidos por el polimorfo de forma IV del compuesto de ejemplo 14.

La figura 11 ilustra datos de difracción de rayos X de polvo obtenidos por el polimorfo de forma V del compuesto de ejemplo 14.

15 La figura 12 ilustra datos de difracción de rayos X de polvo obtenidos por el polimorfo de forma VI del compuesto de ejemplo 14.

La figura 13 ilustra un termograma DSC obtenido por el polimorfo de forma I del compuesto de ejemplo 14, que muestra dos transiciones térmicas (una transición exotérmica a aproximadamente 183,41°C y una transición endotérmica a aproximadamente 203,19°C).

20 La figura 14 ilustra un termograma DSC obtenido por el polimorfo anhidro de forma II del compuesto de ejemplo 14, que muestra una única transición térmica (una transición endotérmica a aproximadamente 203,21°C).

La figura 15 ilustra un termograma DSC obtenido por el polimorfo de forma III del compuesto de ejemplo 14, que muestra tres transiciones térmicas (una transición endotérmica a aproximadamente 142,11°C, una transición exotérmica a aproximadamente 174,05°C y una transición endotérmica a aproximadamente 202,35°C).

25 La figura 16 ilustra un termograma DSC obtenido por el polimorfo de forma IV del compuesto de ejemplo 14, que muestra dos transiciones térmicas (una transición endotérmica a aproximadamente 116,18°C, y una transición endotérmica a aproximadamente 202,77°C).

30 La figura 17 ilustra un termograma DSC obtenido por el polimorfo de forma V del compuesto de ejemplo 14, que muestra dos transiciones térmicas (una transición endotérmica a aproximadamente 131,45°C, y una transición endotérmica a aproximadamente 202,22°C).

La figura 18 ilustra un termograma DSC obtenido por el polimorfo de forma VI del compuesto de ejemplo 14, que muestra dos transiciones térmicas (una transición endotérmica a aproximadamente 141,77°C, y una transición endotérmica a aproximadamente 202,07°C).

35 Los modelos de oveja y cobaya empleados en el presente documento se dan a conocer en publicaciones tales como Abraham, W.M., Sheep Models of Allergic Bronchoconstriction (en *Allergy and Allergic Disease* 2:1045 1977); Isenberg-Feig, H *et al.* Animal Models of Allergic Asthma (en *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3:70-78); Abraham, W.M., *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* vol. 159. págs. 1205-1214, 1999; Abraham, W.M. *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med* vol. 169. págs. 97-104, 2004; y Jones, T.R. *et al.* *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73: 191-201 1995.

Abreviaturas y definiciones

40 Las abreviaturas usadas en el presente documento son convencionales, a menos que se definan de otro modo.

Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir aliviar o suprimir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y aliviar o erradicar la causa de la propia enfermedad.

45 Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un método de retardar o impedir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, evitar que un sujeto adquiera una enfermedad o reducir el riesgo que corre un sujeto de adquirir una enfermedad.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico.

50 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del estado o

trastorno que esté tratándose. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero que vaya a tratarse.

El “sujeto” se define en el presente documento para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “CRTH2” se refiere a una proteína CRTH2 o variante de la misma que puede mediar en una respuesta celular a PGD₂ *in vitro* o *in vivo*. Las variantes de CRTH2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a CRTH2 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o de manera no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de CRTH2). La secuencia de aminoácidos de la variante de CRTH2 preferiblemente es idéntica en al menos aproximadamente el 80% con respecto a una CRTH2 nativa, más preferiblemente idéntica en al menos aproximadamente el 90%, y lo más preferiblemente idéntica en al menos aproximadamente el 95%.

Tal como se usa en el presente documento, el término “otro receptor de PGD₂”, y similar se refiere a una proteína receptora de prostanoides distinta a CRTH2, o variante de la misma, que puede mediar en una respuesta celular a PGD₂ *in vitro* o *in vivo*. Otro receptor de PGD₂ puede ser selectivo para PGD₂ (por ejemplo, DP) u otros uno o más de otros prostanoides (por ejemplo, EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄, FP, IP y TP). Otras variantes de receptor de PGD₂ incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un receptor de prostanoides nativo correspondiente distinto a CRTH2, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o de manera no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de otro receptor de PGD₂). La secuencia de aminoácidos de otras variantes de receptor de PGD₂ preferiblemente es idéntica en al menos aproximadamente el 80% a los otros receptores de PGD₂ nativos, más preferiblemente idéntica en al menos aproximadamente el 90%, y lo más preferiblemente idéntica en al menos aproximadamente el 95%.

Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función y/o expresión de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, en los que tal función puede incluir actividad reguladora de la transcripción y/o unión a proteínas. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*. La modulación, tal como se describe en el presente documento, incluye la inhibición, el antagonismo, el antagonismo parcial, la activación, el agonismo o el agonismo parcial de una función o característica asociada con CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, o bien directa o bien indirectamente, y/o la regulación por incremento o la regulación por disminución de la expresión de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, o bien directa o bien indirectamente. En una realización preferida, la modulación es directa. Los inhibidores o antagonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, inhiben, retardan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Los activadores o agonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, activan, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para inhibir la función de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ puede demostrarse en un ensayo bioquímico, por ejemplo, ensayo de unión, o un ensayo basado en células, por ejemplo, un ensayo de transfección transitoria.

El término “cantidad de modulación de CRTH2” se refiere a aquella cantidad de un compuesto que es necesaria para producir un efecto deseado en uno cualquiera de los ensayos basados en células, ensayos bioquímicos o modelos animales descritos en el presente documento. Normalmente, una cantidad de modulación de CRTH2 de un compuesto será al menos aquella cantidad que muestra una CE₅₀ en un ensayo basado en células de gen indicador (con relación a un control no tratado).

Tal como se usa en el presente documento, los términos “estado o trastorno que responde a CRTH2”, “estado o trastorno con respuesta a CRTH2” y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno asociado con una actividad de CRTH2 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal, y al menos parcialmente que responde a o se ve afectada por la modulación de CRTH2 (por ejemplo, un antagonista o agonista de CRTH2 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes). La actividad funcional de CRTH2 inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de CRTH2 en células que normalmente no expresan CRTH2, aumento de la expresión de CRTH2 o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con el sistema inmunitario) o disminución de la expresión de CRTH2. Un estado o trastorno asociado con CRTH2 puede incluir un estado o trastorno mediado por CRTH2.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “estado o trastorno mediado por CRTH2” y expresiones y términos relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por actividad de CRTH2 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. La actividad funcional de CRTH2 inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de CRTH2 en células que normalmente no expresan CRTH2, aumento de la expresión de CRTH2 o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con el sistema inmunitario) o disminución de la expresión de CRTH2. Un estado o trastorno mediado por CRTH2 puede estar mediado completa o parcialmente por la actividad funcional de CRTH2 inapropiada. Sin embargo, un

estado o trastorno mediado por CRTH2 es uno en el que la modulación de CRTH2 da como resultado algún efecto sobre el estado o trastorno subyacente (por ejemplo, un antagonista o agonista de CRTH2 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

5 El término “cantidad de modulación del receptor de PGD₂” y términos y expresiones relacionados se refiere a aquella cantidad de un compuesto que es necesaria para producir un efecto deseado en uno cualquiera de los ensayos basados en células, ensayos bioquímicos o modelos animales descritos en el presente documento. Normalmente, una cantidad de modulación del receptor de PGD₂ de un compuesto será al menos aquella cantidad que muestra una CE₅₀ en un ensayo basado en células de gen indicador (con relación a un control no tratado).

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “estado o trastorno que responde a otro PGD₂ receptor” y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno asociado con la actividad inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal de otro receptor de PGD₂ y al menos parcialmente que responde a o se ve afectada por la modulación de otro receptor de PGD₂ (por ejemplo, un antagonista o agonista de otro receptor de PGD₂ da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de otro receptor de PGD₂ podría surgir como resultado de la expresión de otro receptor de PGD₂ en células que normalmente no expresan el receptor, el aumento de la expresión de otro receptor de PGD₂ o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con el sistema inmunitario) o la disminución de la expresión de otro receptor de PGD₂. Un estado o trastorno asociado con otro receptor de PGD₂ puede incluir un estado o trastorno mediado por otro receptor de PGD₂.

20 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “estado o trastorno mediado por otro receptor de PGD₂” y expresiones y términos relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por la actividad inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal, de otro receptor de PGD₂. La actividad funcional inapropiada de otro receptor de PGD₂ podría surgir como resultado de la expresión de otro receptor de PGD₂ en células que normalmente no expresan el receptor, el aumento de la expresión de otro receptor de PGD₂ o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con el sistema inmunitario) o la disminución de la expresión de otro receptor de PGD₂. Un estado o trastorno mediado por CRTH2 puede estar mediado completa o parcialmente por la actividad funcional inapropiada de otro receptor de PGD₂. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por otro receptor de PGD₂ es uno en el que la modulación de otro receptor de PGD₂ da como resultado algún efecto sobre el estado o trastorno subyacente (por ejemplo, otro receptor de PGD₂ antagonista o agonista da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

35 El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, una cadena lineal o ramificada, o combinación de las mismas, que está totalmente saturada. Grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 8 átomos de carbono (es decir C₁-C₈). Grupos alquilo más preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono (es decir C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, homólogos y similares.

El término “heteroalquilo” se refiere a grupos alquilo en los que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 Los términos “alcoxilo”, y “haloalcoxilo” se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo, y grupos haloalquilo, unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

45 El término “cicloalquilo” por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se establezca de otro modo, versiones cíclicas de “alquilo”. Grupos cicloalquilo preferidos tienen de 3 a 8 átomos de carbono (es decir C₃-C₈). Grupos cicloalquilo más preferidos tienen de 3 a 6 átomos de carbono (es decir C₃-C₆). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares.

50 Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como “haloalquilo”, pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila entre uno y (2m'+1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término “haloalquilo (C₁-C₄)” pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye monoalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y (2m'+1) átomos de halógeno). El término “perhaloalquilo” significa, a menos que se establezca de otro modo, alquilo sustituido con (2m'+1) átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término “perhaloalquilo (C₁-C₄)”, pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

El término “arilo” significa, a menos que se establezca de otro modo, un sustituyente hidrocarbonado poliinsaturado, normalmente aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se condensan entre

sí o se unen covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s). Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-thienilo, 3-thienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazol, carbazol, α -carbolina, β -carbolina, γ -carbolina, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo.

Preferiblemente, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que no está sustituido o está sustituido. Preferiblemente, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, thienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, quinolilo o quinolilo que no está sustituido o está sustituido.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, ariltioxilo, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que se une un grupo arilo a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique de otro modo. Se proporcionan a continuación sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Sustituyentes para los radicales alquilo (así como aquellos grupos denominados alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, halógeno, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR''-SO_2NR'R''$, $-NR''CO_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR''C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, en un número que oscila entre cero y tres, prefiriéndose particularmente aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R' , R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C_1-C_8) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tioalcoxilo no sustituidos, o grupos aril-alquilo (C_1-C_4). Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes en la presente invención. Más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido o estará monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido. A partir del análisis anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$).

Sustituyentes preferidos para los radicales alquilo se seleccionan de: $-OR'$, $=O$, $-NR'R''$, $-SR'$, halógeno, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''CO_2R'$, $-NR''-SO_2NR'R''$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. Sustituyentes preferidos adicionales se seleccionan de: $-OR'$, $=O$, $-NR'R''$, halógeno, $-OC(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''CO_2R'$, $-NR''-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: halógeno, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR''-C(O)NR'R''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR''C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, perfluoroalcoxilo (C_1-C_4), y perfluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromático; y en los que R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C_1-C_8), arilo y heteroarilo no sustituido, (aril no sustituido)-alquilo (C_1-C_4), y (aril no sustituido)oxi-alquilo (C_1-C_4).

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en la que T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t$, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'$. El sustituyente R' en $-NR'-$ y $-S(O)_2NR'$ se selecciona de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

no sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

5 El término "catalizador de metal de transición", tal como se usa en el presente documento, comprende dos componentes: una fuente de metal de transición y un ligando. El ligando puede o bien complejarse junto con la fuente de metal de transición, o bien el ligando puede introducirse independientemente en el recipiente de reacción con la fuente de metal de transición. La forma activa del catalizador de metal de transición no está bien caracterizada. Por tanto, se contempla que el término "catalizador de metal de transición", tal como se usa en el presente documento, incluirá cualquier metal de transición catalítico y/o precursor de catalizador tal como se introduce en el recipiente de reacción y que se convierte, si es necesario, *in situ* en la forma activa, así como la forma activa del catalizador que participa en la reacción. En general, puede usarse cualquier metal de transición (es decir, seleccionado de los grupos 3-12 de la tabla periódica o de la serie de los lantánidos) para formar el catalizador. Sin embargo, en realizaciones preferidas, el metal se seleccionará del grupo de los últimos metales de transición, preferiblemente de los grupos 5-12, y más preferiblemente de los grupos 7-11. Metales de transición preferidos incluyen platino, paladio, hierro, níquel, rutenio, rodio y cobre. Metales de transición más preferidos incluyen níquel, paladio y cobre. El paladio es el metal de transición más preferido.

10 Los catalizadores de metal de transición adecuados incluyen complejos solubles o insolubles de platino, paladio, níquel y cobre. Los complejos adecuados incluyen Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, tris(dibencilidenacetona)dipaladio [Pd₂(dba)₃], bis(dibencilidenacetona)paladio [Pd(dba)₂], cloruro de alilpaladio (II) [(η³-C₃H₅)₂Pd₂Cl₂], ClCuI, Ni(acac)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂], Ni(1,5-ciclooctadieno)₂, Ni(1,10-fenantrolina)₂, Ni(dppf)₂, NiCl₂(dppf), NiCl₂(1,10-fenantrolina), níquel Raney y similares, en los que "acac" representa acetilacetato.

15 El término "ligando", tal como se usa en el presente documento, incluye ligandos quelantes, tales como, a modo de ejemplo, derivados de alquilo y arilo de fosfinas y bifosfinas, aminas, diaminas, iminas, arsinas e híbridos de los mismos, incluyendo híbridos de fosfinas con aminas. Se prefieren iones de estabilización débilmente o no nucleófilos para evitar reacciones secundarias no deseadas que impliquen al contraíón. En realizaciones preferidas, el ligando incluye uno o más ligandos de fosfina o aminofosfina. Los ligandos de fosfina están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las fosfinas pueden ser ligandos de fosfina monodentados (tales como trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina, triisopropilfosfina, tributilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina ("PCy₃"), tri(o-tolil)fosfina, fosfito de trimetilo, fosfito de trietilo, fosfito de tripropilo, fosfito de triisopropilo, fosfito de tributilo, fosfito de triciclohexilo, fosfito de trifenilo, tri(o-tolil)fosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xantheno ("Xantphos"), t-butil-2-di-tercbutilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo ("t-Bu-X-Phos"), y similares), o ligandos de fosfina bidentados (tales como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 1,2-bis(dimetilfosfino)etano, 1,2-bis(dietilfosfino)etano, 1,2-bis(dipropilfosfino)etano, 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, 1,2-bis(dibutilfosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano, 1,4-bis(diisopropilfosfino)butano, 2,4-bis(diciclohexilfosfino)pentato, y similares), o ligandos tales como los dados a conocer en Organic Letters 2000, Vol. 2, N.º 8, págs. 1101-1104, y en Journal of the American Chemical Society 2002, Vol. 124, págs. 6043-6048, o análogos similares dentro del conocimiento de expertos en la técnica de la síntesis química. Ligandos preferidos incluyen Xantphos, PCy₃, t-Bu-X-Phos, y similares.

20 Los ligandos adecuados pueden incluir además heteroarilfosfinas tales como 2-(di-terc-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1H-indol, 2-(di-terc-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol, 1-(2-metoxifenil)-2-metil-1H-pirrol, 5-(di-terc-butilfosfino)-1-(1,3,5-trifenil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol, y análogos similares.

El término "base" tal como se usa en el presente documento incluye fluoruros, aminas, hidróxidos, carbonatos, fosfatos, alcóxidos, amidas metálicas y carbaniones. Bases preferidas incluyen carbonatos (especialmente carbonato de cesio) y fosfatos (especialmente fosfato de potasio).

25 El término "ácido" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que son donadores de hidrógeno, tales como ácido acético, ácido clorhídrico, fluoruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido tríflico, ácido trifluoroacético ("TFA"), y similares.

30 El término "reductor" pretende abarcar compuestos que tienen potencial de reducción para escindir el enlace C-O y producir H₂. El término reductor incluye borano, boruro de hidrógeno, organosilanos, organogermanos, organoestannanos, fosfitos, hipofosfito, sulfitos, tiosulfato, bisulfito, hidrosulfito, formiatos. El término está destinado a la reducción electroquímica.

El término "sal de yoduro de metal" pretende referirse a una sal que comprende una combinación estequiométrica de anión de yodo (I⁻) y catión de metal, en el que el metal se selecciona de la familia de o bien los metales alcalinos o bien los alcalinotérreos. Sales de yoduro de metal preferidas incluyen yoduro de sodio.

35 "Temperatura elevada" se refiere a temperaturas superiores a 25°C.

"Atmósfera inerte" se refiere a condiciones de reacción llevadas a cabo bajo nitrógeno que se suministra al recipiente de reacción con presión positiva.

Las referencias a los datos obtenidos usando "DSC" o "calorimetría diferencial de barrido" se refieren a mediciones de DSC obtenidas usando una velocidad de calentamiento de 10°C por minuto en condiciones estándar consideradas generalmente aceptables por los expertos habituales en la técnica.

5 Una "transición térmica" observada en experimentos de DSC incluye tanto transiciones endotérmicas como transiciones exotérmicas.

Las referencias a los valores de "2-theta" obtenidos de espectroscopía de difracción de rayos X de polvo, se refieren a valores obtenidos cuando se usa la radiación $K\alpha$ del cobre como la fuente de radiación, en condiciones consideradas generalmente aceptables por los expertos en la técnica.

10 El término "aproximadamente" cuando se usa junto con "°C" pretende proporcionar un margen de error de $\pm 0,25$. El término "aproximadamente" cuando se usa junto con los valores de 2-theta en patrones de difracción de rayos X de polvo pretende proporcionar un margen de error de $\pm 0,1$.

15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como los ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sus sales de adición de base o ácido.

20 Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la invención.

35 Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la invención. Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y pretenden estar dentro del alcance de la invención.

40 Determinados compuestos de la invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales pretenden estar todos abarcados dentro del alcance de la invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse de manera asimétrica usando métodos convencionales para volver los isómeros "ópticamente puros", es decir, sustancialmente libres de sus otros isómeros.

45 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de CRTH2, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la invención.

Realizaciones de la invención

55 Se ha descubierto una clase de compuestos que modulan CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD_2 . Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de célula, estado patológico del huésped, etc.), estos compuestos pueden activar o inhibir las acciones de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD_2 (por ejemplo, unión de ligandos). Al activar o inhibir CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD_2 , los compuestos encontrarán uso como agentes terapéuticos que pueden modular enfermedades y estados que responden a la

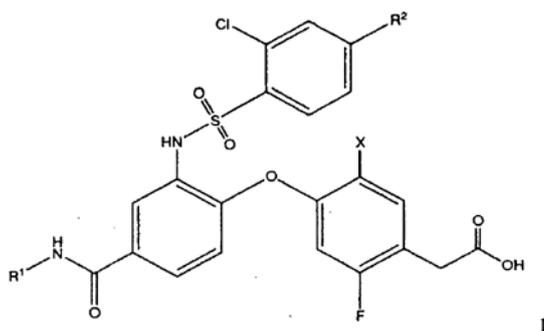
5 modulación de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ y/o mediados por CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂. Tal como se indicó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y estados incluyen asma, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria del intestino y cáncer. Adicionalmente, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular).

10 Aunque se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos mediante la interacción con CRTH2, el mecanismo de acción mediante el cual actúan los compuestos no es una realización limitativa de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden interactuar con subtipos de receptor de PGD₂ distintos a CRTH2, por ejemplo, receptor DP, y/o otros receptores de prostanoïdes, por ejemplo, receptor de tromboxano A₂ (TXA₂). En efecto, tal como se aludió anteriormente, la presente invención contempla específicamente el uso de los compuestos dados a conocer para modular uno o más receptores de PGD₂ distintos a CRTH2.

Los compuestos contemplados por la invención incluyen los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

15 *Compuestos*

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



y sales del mismo

en la que

20 R¹ es alquilo o cicloalquilo;

R² es halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o cicloalquilo; y

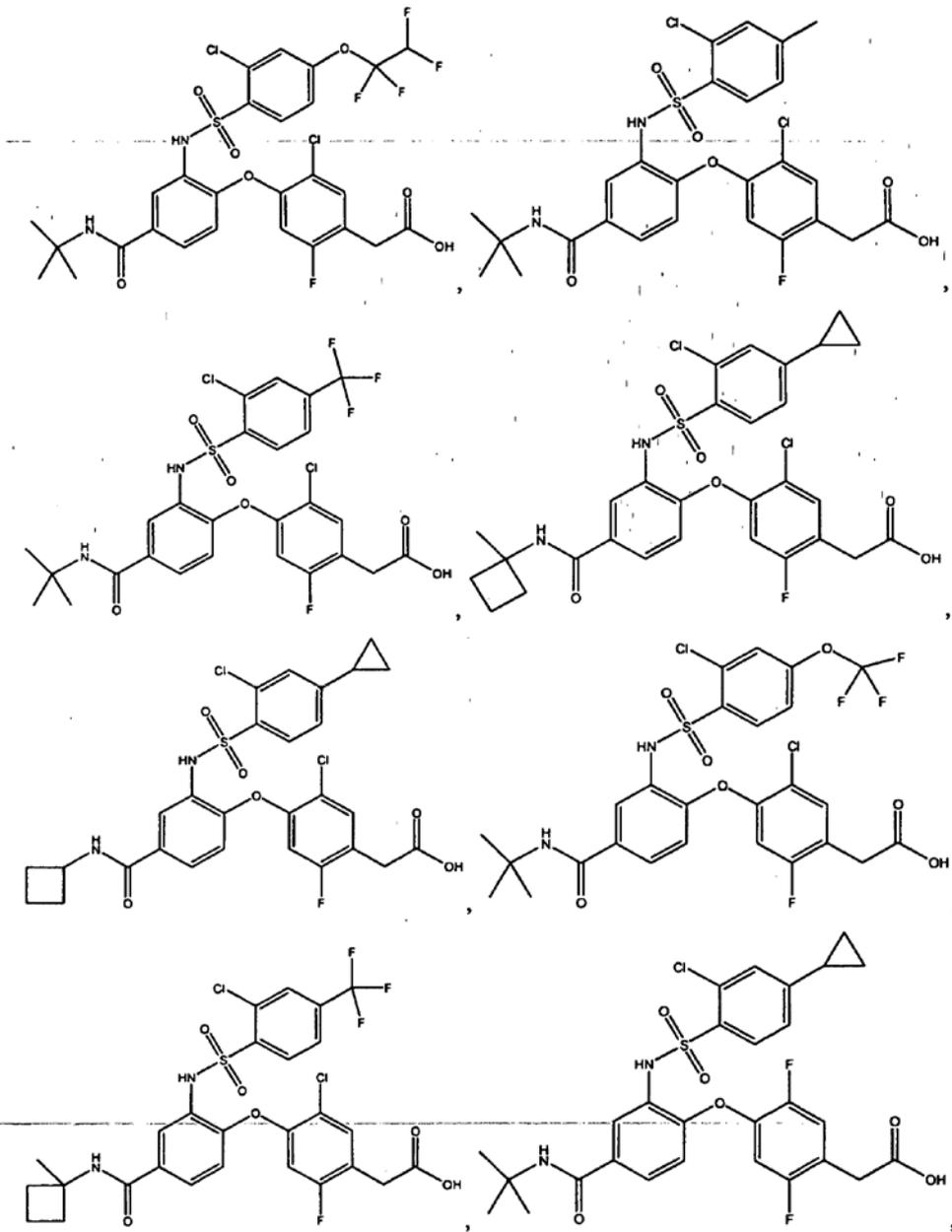
X es cloro o fluoro.

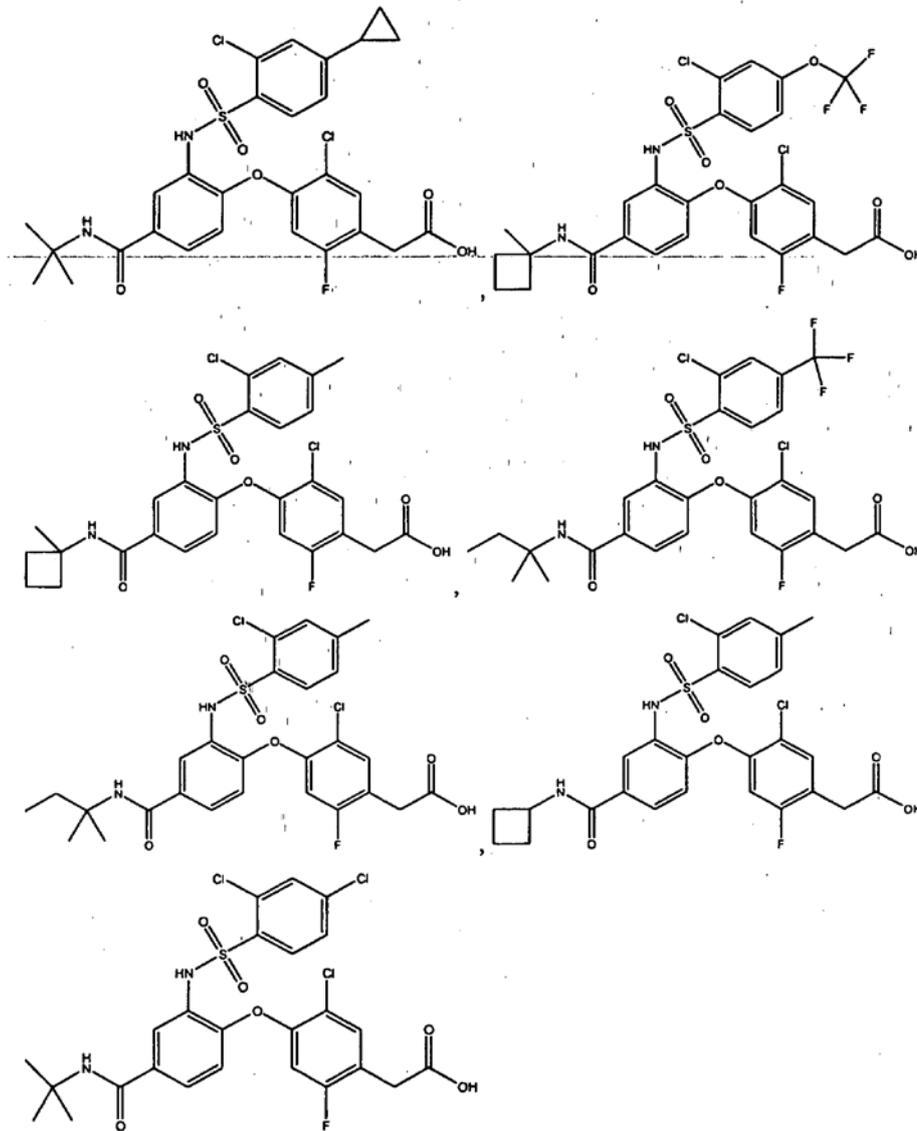
Compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que X es cloro.

25 Compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen además compuestos en los que R¹ es alquilo, (alquilo C₁-C₅ más preferido) (t-butilo lo más preferido).

Compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen además compuestos en los que R² es cicloalquilo, (cicloalquilo C₃-C₅ más preferido) (ciclopropilo especialmente preferido).

Compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen los siguientes compuestos:





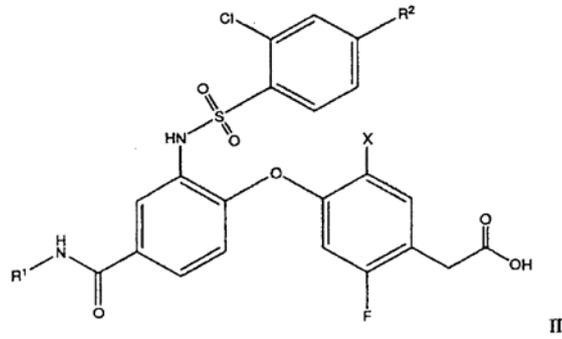
y sales de los mismos.

Preparación de los compuestos

5 En los ejemplos se describen rutas de síntesis para los compuestos proporcionados en el presente documento. Un experto en la técnica entenderá que las rutas de síntesis pueden modificarse para usar diferentes materiales de partida y/o reactivos alternativos para lograr las transformaciones deseadas.

Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de determinados compuestos y será consciente de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado.

10 La presente invención incluye un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula II



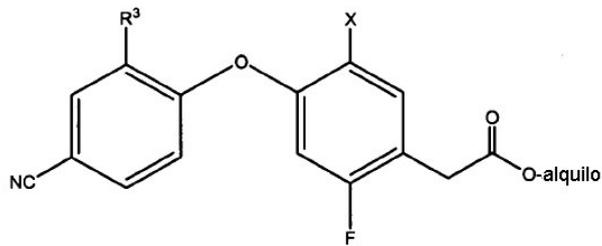
en la que

R¹ es t-butilo;

5 R² es alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o cicloalquilo (en los que grupos R² preferidos son los mismos que se enumeraron para los grupos R² en la fórmula I); y

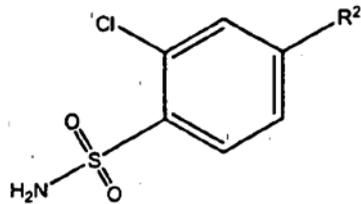
X es cloro o fluoro;

que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula A



en la que R³ es cloro, bromo, yodo, -OS(O)₂-alquilo o -OS(O)₂-arilo;

10 con un compuesto de fórmula B

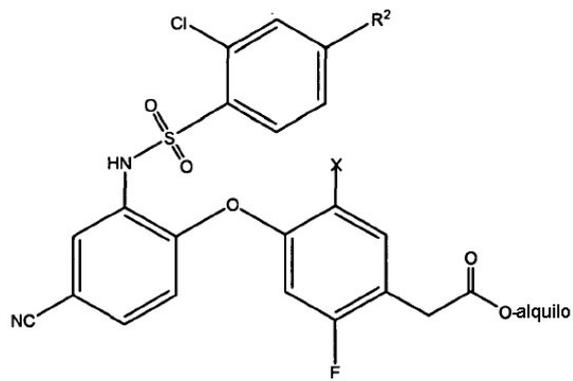


en presencia de

a) un catalizador de metal de transición; y

b) una base; y

15 para formar un compuesto de fórmula C

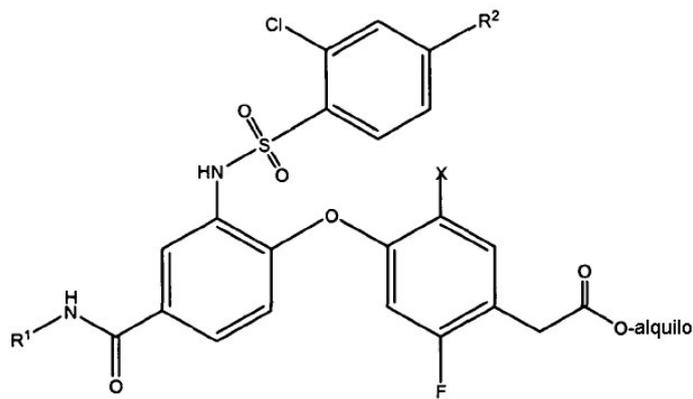


C.

La presente invención incluye además un procedimiento en el que el compuesto de fórmula C se pone en contacto además con un compuesto de fórmula D



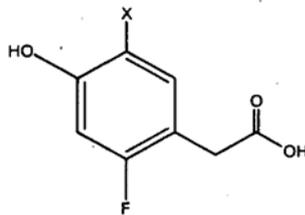
5 en presencia de un ácido para formar un compuesto de fórmula E



E

en el que el compuesto de fórmula E se hidroliza posteriormente para formar un compuesto de fórmula II.

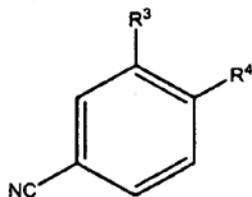
La presente invención incluye además un procedimiento en el que el compuesto de fórmula A se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula F



F

10

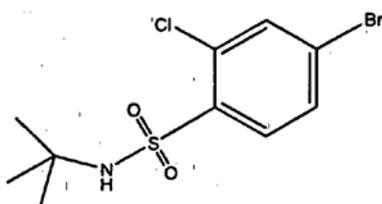
con un compuesto de fórmula G



G

en la que R⁴ es halógeno u OTs; en presencia de una base.

La presente invención incluye además un procedimiento en el que el compuesto de fórmula B se prepara mediante un procedimiento que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula H



H

5

con un compuesto seleccionado de R²-BY y R²-M-X¹

en los que Y es -(OR)₂, -F₃, o R'₂;

R es independientemente H, alquilo, arilo o arilalquilo;

o los dos grupos R pueden combinarse para formar pinacol o catecol;

10

R' es alquilo, o los dos grupos R' pueden combinarse para formar 9-borabicyclononano (9-BBN);

M es Zn o Mg; y

X¹ es Cl, Br o I;

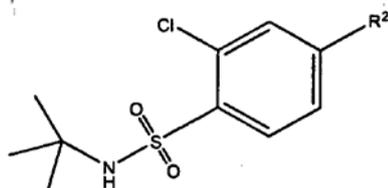
en presencia de

a) un catalizador de metal de transición; y

15

b) una base;

para formar un compuesto de fórmula J

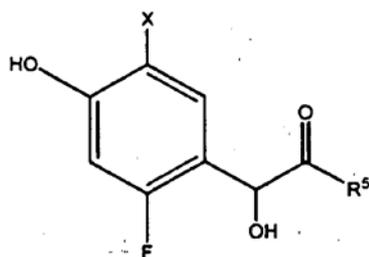


J

Los ejemplos adecuados de R²-BY y R²-M-X¹ incluyen R²ZnCl, R²ZnBr, R²ZnI, R²MgCl, R²MgBr, R²MgI, R²B(OH)₂, R²B(pinacol), R²B(catecol), R²B(OiPr)₂, R²BF₃K y R²-9-BBN).

20

La presente invención incluye además un procedimiento en el que el compuesto de fórmula F se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula K



K

en la que R⁵ es CN, -C(=O)OH o -C(=O)O-alquilo

con cualquiera de

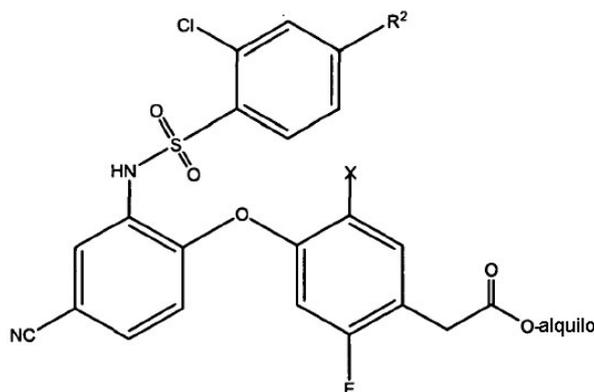
(1) yoduro de hidrógeno acuoso o una sal de yoduro de metal en presencia de un ácido fuerte; o

5 (2) un reductor en presencia de un ácido.

Condiciones de reacción preferidas incluyen el uso de temperaturas elevadas y atmósfera inerte.

Productos intermedios

La presente invención incluye además productos intermedios novedosos de fórmula C útiles para preparar un compuesto de fórmula II



C.

10

Composiciones

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para uso farmacéutico que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se pretende que el portador o excipiente sea compatible con los demás componentes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

20 La formulación puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de membrana) de un compuesto de la invención (denominado en el presente documento el principio activo). Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el principio activo en asociación de manera uniforme e íntima con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos y entonces, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras el proceso o estado de enfermedades.

25

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y gustosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxi-etileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral gustosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes

aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean de manera convencional aceites fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

5 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mediante mezclado del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales con manteca de cacao y polietilenglicoles.

10 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos.

15 Las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se indica en el presente documento, útiles en el tratamiento de asma, enfermedades alérgicas, estados inflamatorios y cáncer y patologías asociadas con los mismos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular) u otro adyuvante. En muchos casos, las composiciones que incluyen compuestos de la invención y un agente alternativo tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran.

Métodos de uso

20 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un estado asociado con CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ mediante la administración a un sujeto que tiene un estado o una enfermedad de este tipo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención. En un grupo de realizaciones, pueden tratarse enfermedades y estados, incluyendo enfermedades crónicas de seres humanos u otras especies, con moduladores, o antagonistas, de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂. Estas enfermedades y estados incluyen (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como anafilaxia sistémica y trastornos de hipersensibilidad, EPOC, dermatitis atópica, urticaria, 25 alergias a fármacos, alergias por picaduras de insectos, alergias alimenticias (incluyendo celiaquía y similares) y mastocitosis, (2) enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vasculitis, síndrome de Behcet, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria, patologías cutáneas virales tales como las derivadas del virus del papiloma humano, infección por VIH o VLR, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y otras parasitarias y 30 lupus eritematoso cutáneo, (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares, (6) enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis (incluyendo reumatoides y psoriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, glomerulonefritis y similares, (7) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto 35 contra huésped), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, rechazo de trasplantes de médula ósea, (8) fiebre, (9) trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, reestenosis y estenosis vascular, (10) trastornos cerebrovasculares tales como lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma, (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovarios, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad bucal, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema 40 linfático, (12) fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis, (13) estados del aparato genital y reproductor tales como disfunción eréctil, (14) trastornos gastrointestinales tales como gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, (16) trastornos del sueño tales como 45 insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y síndrome de Pickwick, (17) dolor, (18) trastornos renales, (19) trastornos oculares tales como glaucoma, y (20) enfermedades infecciosas tales como VIH.

50 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno que responde a la modulación de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ que comprende administrar a un sujeto que tiene una enfermedad o un trastorno de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno mediado por CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ que comprende administrar a un sujeto que tiene un estado o una enfermedad de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

55 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de modulación de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ que comprende poner en contacto una célula con uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

Dependiendo de la enfermedad que vaya a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden

administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de unidad de dosificación adecuadas que contienen portadores farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que se libera el principio activo a lo largo de un periodo de tiempo definido.

En el tratamiento o la prevención de asma, EPOC, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer u otros estados o trastornos asociado con CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que pueden administrarse en dosis única o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que vaya a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad del estado particular, y el huésped que se somete a terapia.

Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o los estados para los que son útiles los compuestos de la invención, incluyendo asma, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer y las patologías indicadas anteriormente.

Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse por una vía y en una cantidad usadas comúnmente para los mismos, simultáneamente o de manera secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de la invención.

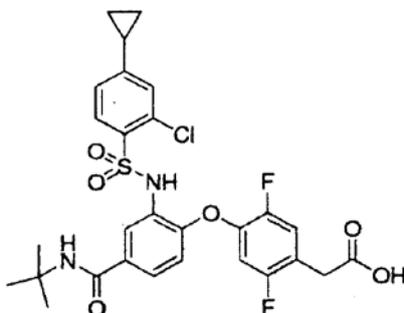
Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, o bien administrados por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune[®], Neoral[®]), tacrolímús (FK-506, Prograf[®]), rapamicina (sirolímús, Rapamune[®]) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept[®]); (d) antihistamínicos (antagonistas de H1-histamina) tal como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiastmáticos no esteroideos tales como β 2-agonistas (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol) y combinaciones de β 2-agonista-corticosteroide (por ejemplo, salmeterol-fluticasona (Advair[®]), formoterol-budesonida (Symbicort[®])), teofilina, cromolín sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileutón, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acetaminofeno, alclofenaco, clidnaco, diclofenaco, fenclorfenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g)

5 inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex[®]) y rofecoxib (Vioxx[®]); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de receptores de PGD₂, especialmente antagonistas de DP; (j) analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; (k) agentes hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico, o niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados de ácido fibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno sintetasa; (l) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β-bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β-adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de la ACE y vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilat); (m) agentes antidiabéticos tales como insulina e insulinoanálogos, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage[®]), inhibidores de α-glucosidasa (acarbose), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia[®]), troglitazona (Rezulin[®]), ciglitazona, pioglitazona (Actos[®]) y englitazona; (n) preparaciones de interferón beta (interferón β-1α, interferón β-1β); (o) compuestos de oro tales como auranofina y aurotioglucosa, (p) inhibidores de TNF, por ejemplo, etanercept (Enbret[®]), terapias con anticuerpos tales como Orthoclone (OKT3), daclizumab (Zenapax[®]), basiliximab (Simulect[®]), infliximab (Remicade[®]) y anticuerpo frente a TNF D2E6, (q) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de la vitamina D₃ (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex[®])), PUVA, antralina (Drithrocreme[®]), etretinato (Tegison[®]) e isotretinoína; (r) agentes terapéuticos contra la esclerosis múltiple tales como interferón β-1β (Betaseron[®]), interferon β-1α (Avonex[®]), azatioprina (Imurek[®], Imuran[®]), acetato de glatirámico (Capoxone[®]), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida; (s) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; (t) agentes alquilantes de ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, un antagonista de folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), disruptores de microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), intercalantes de ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis de ADN tales como hidroxiurea, agentes de reticulación de ADN, por ejemplo, mitomicina C, terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y flutamida), y agentes citostáticos, por ejemplo, imatinib (STI571, Gleevec[®]) y rituximab (Rituxan[®]). La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la invención se combina con un AINE, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferiblemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

40 Ejemplos

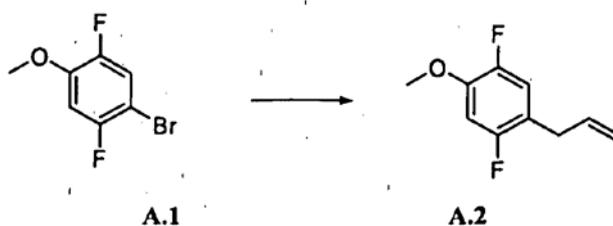
Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración únicamente. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que podrían cambiarse o modificarse para producir resultados esencialmente similares.

EJEMPLO 1

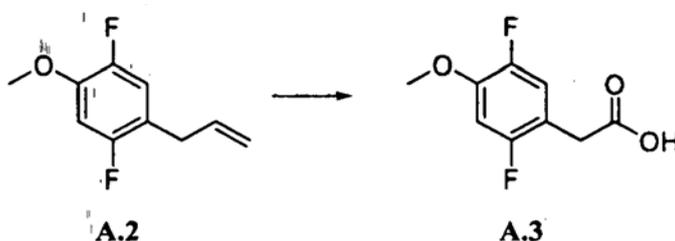


45

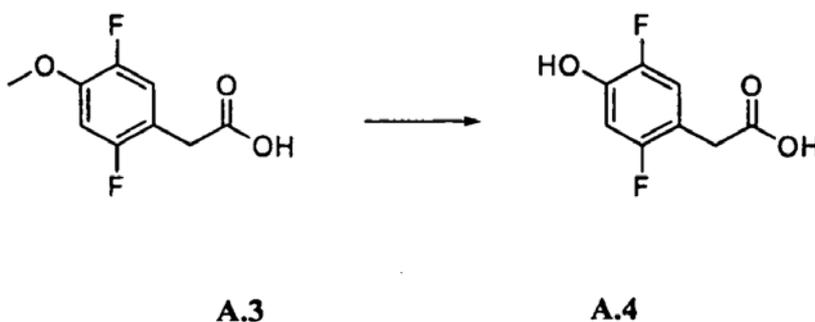
Ácido 2-(4-(4-(terc-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilsulfonamido)fenoxi)-2,5-difluorofenil)acético (A).



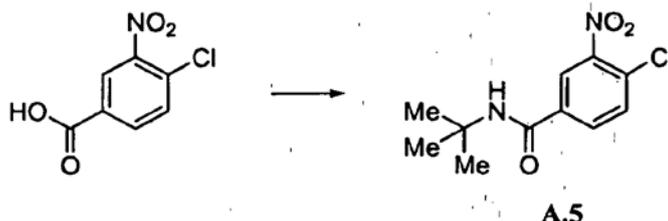
- 5 1-Alil-2,5-difluoro-4-metoxibenceno (A.2). Bajo atmósfera de argón, se agitó la mezcla de compuesto A.1 (5 g, 22,4 mmol) y aliltributilestaño (8,91 g, 27 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (2,59 g, 2,24 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a 110°C durante 4 horas. Se diluyó la disolución con acetato de etilo y luego se filtró. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente del 100% de hexano) dando el compuesto A.2 (4,0 g, 97%). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,30 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 5,87-5,97 (m, 1H); 5,07-5,12 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,33 (d, J = 6,45 Hz, 2H)



- 10 Ácido 2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)acético (A.3). A una disolución de compuesto A.2 (4,0 g, 22 mmol) en un disolvente mixto (CCl₄:CH₃CN:H₂O = 1:1:1,5, 350 ml), se le añadieron NaIO₄ (23,25 g, 22 mmol) y RuCl₃.H₂O (0,68 g, 3,3 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se vertió en agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 veces), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando el compuesto A.3 (2,7 g, 56%). CL-EM ESI (neg.) m/z: 201,1 (M-H).
- 15

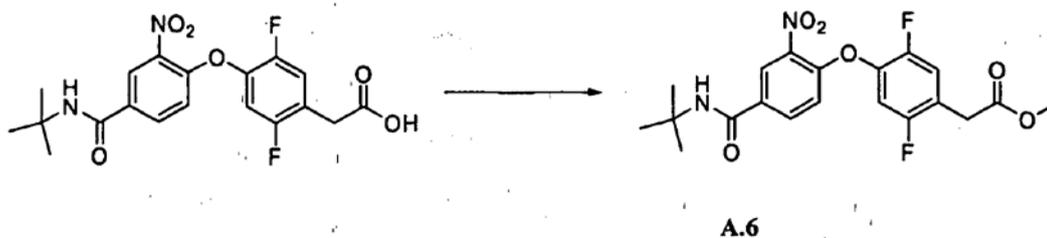
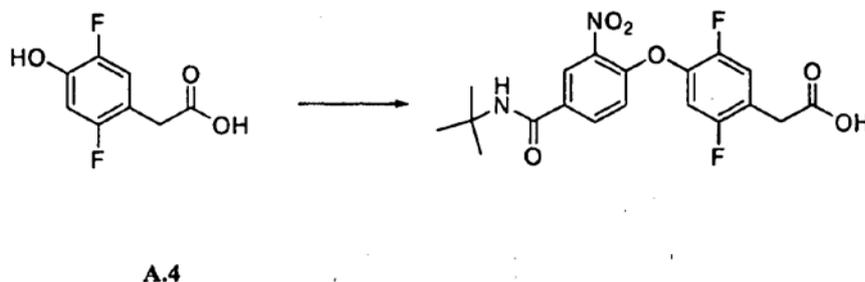


- 20 Ácido 2-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)acético (A.4). Bajo N₂, a una disolución de compuesto A.3 (2,7 g, 13,4 mmol) en DCM (60 ml) a -78°C, se le añadió una disolución de BBr₃ en diclorometano (1 M, 38 mmol) gota a gota a lo largo de 1 hora. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y entonces se vertió en hielo con agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 veces), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando el compuesto A.4 (2,5 g, 97%). CL-EM ESI (pos.) m/z: 188,9 (M+H). ¹H-RMN (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,14 (dd, J = 11,0, 7,2 Hz 1H); 6,74 (dd, J = 11,0, 7,2 Hz, 1H); 3,49 (s, 2H).



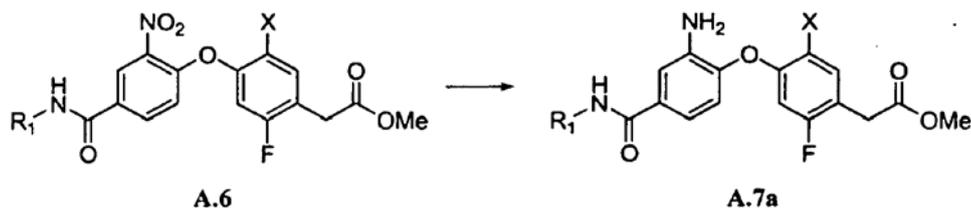
5 N-terc-butil-4-cloro-3-nitrobenzamida (A.5). A una disolución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (56,17 g, 255 mmol) disuelto en 325 ml de THF enfriado mediante un baño de hielo se le añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos una disolución de tert-butilamina (26,9 ml, 255 mmol) y 39,1 ml de trietilamina en 75 ml de THF. Se equilibró la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 5 horas, se retiraron los sólidos mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el sólido resultante entre 250 ml de cada uno de acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N. Se lavó la fase orgánica con 4x150 ml de disolución saturada de bicarb. seguido por 100 ml de cada una de agua y salmuera. Se agitó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío proporcionando un sólido blanquecino. ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 8,07 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,93 (d, J=2,2 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,49 (dd, J₁=1,9 Hz, J₂=8,6 Hz, 1H); 7,38 (d, J=7,3 Hz, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,62 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,38 (d, J=9,5 Hz, 1H); 5,94 (s, 1H); 3,67 (s, 2H); 1,47 (s, 9H) ppm.

10



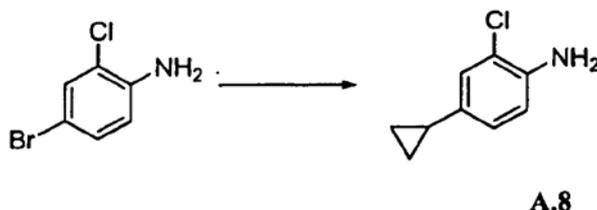
15 2-(4-(4-(terc-Butilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)-2,5-difluorofenil)acetato de metilo (A.6) A una disolución de compuesto A.4 (500 mg, 2,66 mmol) y N-terc-butil-4-cloro-3-nitrobenzamida (A.5) (682 mg, 2,66 mmol) en DMSO (25 ml), se le añadió Cs₂CO₃ (1,73 g, 5,32 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo y entonces se le añadió ácido cítrico al 10% para ajustar pH=2. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en metanol (10 ml) entonces se le añadió clorotrimetilsilano a la disolución. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo al 30% en hexano) dando el compuesto A.6 (340 mg, 30%, 2 etapas). CL-EM ESI (pos.) m/z: 423,1 (M+H).

20

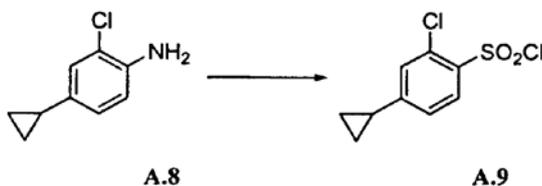


Condición 1. (X = F)

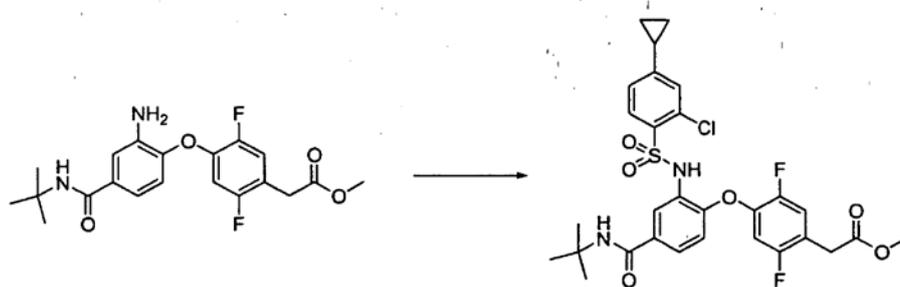
Se disolvió el compuesto A.6 (0,81 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (5 ml) y metanol (5 ml). Se le añadió Pd al 10%/C (86 mg, 0,081 mmol) y se agitó la mezcla de reacción bajo H₂ a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío dando el compuesto A.7a.



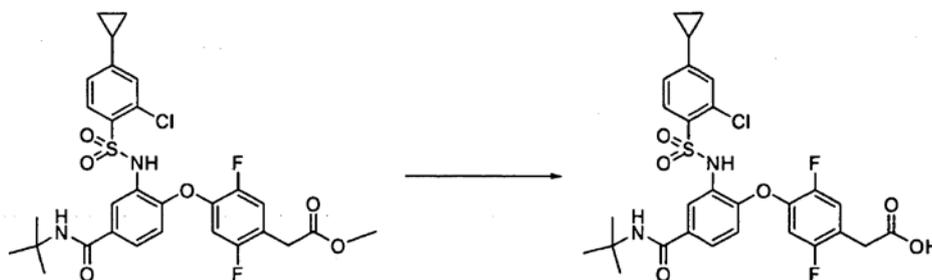
- 5 2-cloro-4-ciclopropilbencenamina (A.8). A un reactor con camisa de 5 l equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo bajo nitrógeno se le añadió 4-bromo-2-cloroanilina (103 g, 499 mmol), ácido ciclopropilborónico (58 g, 673 mmol) y fosfato de potasio (376 g, 1771 mmol) en 2,5 l de tolueno. Se evacuó el matraz de reacción y se rellenó con nitrógeno antes de añadir triciclohexilfosfina (14 g, 51 mmol) seguido por agua (100 ml). Se evacuó de nuevo la reacción y se rellenó con nitrógeno 3 veces antes de añadir acetato de paladio (II) (5,8 g, 26 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con nitrógeno una vez más y se calentó hasta 94°C usando una manta calefactora. Tras calentar, el precipitado gomoso se convirtió en una disolución de color marrón oscuro. Tras 2,5 horas, se comprobó la reacción mediante HPLC para hallar que no quedaban materiales de partida. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y entonces se transfirió a un embudo de decantación para extraerse con agua (2x 500 ml) y luego salmuera (500 ml). Se agitaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ durante 10 minutos y entonces se filtraron y se concentró el filtrado a vacío proporcionando un aceite de color naranja como el material bruto (80 g).
 10
 15 Entonces se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc al 1-10% en hexanos) como un gradiente. Se recogió el material purificado final A.8 (67,7 g, rendimiento del 81%) como un aceite de color naranja que cristalizó durante la noche. CL-EM ESI (pos.) m/e: 168,1 (M+H).



- 20 Cloruro de 2-cloro-4-ciclopropilbenceno-1-sulfonilo (A.9). En un recipiente de reacción con camisa de 5 l equipado con un agitador superior, entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura se disolvió 2-cloro-4-ciclopropilbencenamina (66,0 g, 394 mmol) en 1,6 l de acetonitrilo. A esta disolución con agitación se le añadió ácido clorhídrico concentrado (632 ml). [Nota: se fijó el reactor con camisa a 15°C durante la adición de HCl] Tras la adición de HCl, la reacción produjo una ligera exoterma (desde 18°C hasta 22°C). Entonces se enfrió la reacción hasta -2-0°C antes de añadir nitrito de sodio (15 ml, 472 mmol) como una disolución en agua (80,0 ml) a través de un embudo de goteo a lo largo de 20 minutos. Entonces se agitó esta mezcla de color naranja resultante en condiciones de enfriamiento (0-5°C) durante una hora adicional antes de añadir 750 ml de ácido acético muy frío. Entonces se burbujó dióxido de azufre (141 g) en la mezcla de reacción mediante un cilindro de lectura a través de un tubo de dispersión de gas a lo largo de un periodo de 20 minutos. Entonces, se añadió una mezcla de cloruro de cobre (II) (27 g, 201 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,1 ml, 5 mmol) todo de una vez a la reacción. Se equilibró la mezcla de reacción de color verde resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción para retirar los sólidos. Entonces se concentró el filtrado a vacío hasta que se desarrolló un precipitado. Entonces se diluyó la mezcla con acetato de etilo (1 l) y se extrajo con agua (2 X 500 ml) y salmuera (1 X 500 ml). Se agitó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado para dar un sólido oleoso de color naranja oscuro. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (sílice; EtOAc al 0-5% en hexanos). Se obtuvo el producto final A.9 (86 g, rendimiento del 87%) como un sólido de color amarillo claro (de textura oleosa). ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,29 (d, J=1,7 Hz, 1H); 7,13 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,21 (m, 2H); 0,87 (m, 2H).
 25
 30
 35



A.7a



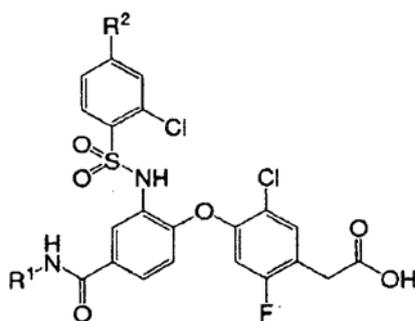
A

5 Ácido 2-(4-(4-(terc-butylcarbamoyl)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)sulfonamido)fenoxi)-2,5-difluorofenil)acético (A) A una
 disolución de compuesto A.7a (100 mg, 0,255 mmol) en piridina (2 ml), se le añadió cloruro de sulfonilo A.9
 (76,8 mg, 0,306 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se
 10 concentró a vacío. Se disolvió el concentrado en el disolvente mixto (THF:MeOH:H₂O=2:2:1, 2 ml) y se le añadió
 hidróxido de litio (75,5 mg, 1,8 mmol) a la disolución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante
 2 horas y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC dando el compuesto A (90 mg, 60%
 en dos etapas). MS ESI (pos.) m/e: 593,0 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,75 (d,
 J = 8,3Hz, 1H); 7,50 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 8,0, 2,0Hz, 1H); 7,08 (d, J = 1,4Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 8,3, 1,4Hz,
 1H); 6,71 (d, J = 8,6Hz, 1H); 6,32-6,35 (m, 1H); 3,33 (s, 2H); 1,89-1,90 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,06-1,10 (m, 2H); 0,72-
 0,75 (m, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos de ejemplo 2 a 12 según los métodos descritos en el ejemplo 1. Se
 modificó la etapa en el ejemplo 1 en la que se transforma el compuesto A.6 en el compuesto A.7a según la
 "condición 1" tal como se expone a continuación:

15 Condición 2. (X = Cl)

Se disolvió el compuesto A.6 (1,02 mmol) en una mezcla de AcOH (20 ml) y H₂O (8 ml). Se le añadió polvo de Fe
 (3,07 mmol) a la disolución. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 3 horas y entonces se concentró a vacío.
 Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se le añadió Na₂CO₃ saturado para ajustar pH=8. Se extrajo la fase acuosa
 20 con acetato de etilo (2x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄
 y se concentraron a vacío dando el compuesto A.7b.



Ejemplo	R ¹	R ²
---------	----------------	----------------

2		Cl
3		
4		
5		Me
6		Me
7		
8		Me
9		OCF3
10		CF3
11		CF3
12		Me

Ácido 2-(4-(4-(terc-butilcarbamoil)-2-(2,4-diclorofenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (B.1). MS ESI (pos.) m/e: 605,0 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,5Hz, 1H); 7,47-7,55 (m, 3H); 7,37 (d, J = 8,5Hz 1H); 6,72 (d, J = 8,5Hz, 1H); 6,35 (d, J = 10,0Hz, 1H); 3,68 (s, 2H); 1,46 (s, 9H).

5 Ácido 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilsulfonamido)-4-((1-metilciclobutil)carbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.2). MS ESI (pos.) m/e: 621,1 (M+H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,3Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 8,6, 2,0Hz, 1H); 7,47 (d, J = 7,5Hz, 1H); 7,09 (d, J = 1,4Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,3, 1,4Hz, 1H); 6,64 (d, J = 8,6Hz, 1H); 6,26 (d, J = 10,0Hz, 1H), 3,68 (s, 2H); 2,40 (dd, J = 21,3, 9,5Hz, 2H); 2,07-2,13 (m, 2H); 1,87-1,94 (m, 3H); 0,71-0,75 (m, 2H).

10 Ácido 2-(4-(4-(terc-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (B.3). MS ESI (neg.) m/e: 683.(M-H). ¹H-RMN (400 MHz)(MeOD) 7,98-8,03 (m, 2H); 7,53 (dd, J=2,1, 4,0, 2H); 7,47 (d, J=7,5, 1H); 7,38 (d, J = 2,1Hz, 1H); 7,26 (d, J=8,8Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,8Hz, 1H); 6,24-6,46 (m, 2H); 3,36 (s, 2H); 1,46 (s, 9H).

15 Ácido 2-(4-(4-(terc-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-metilfenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (B.4). MS ESI (neg.) m/e: 581,0 (M-H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,1Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,1Hz, 1H); 7,47-7,51 (m, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,16 (d, J = 8,1, 1H); 6,68 (d, J = 8,6Hz, 1H); 6,19 (d, J = 10,1Hz, 1H), 3,67 (s, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

20 Ácido 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-metilfenilsulfonamido)-4-(ciclobutilcarbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.5). MS ESI (pos.) m/e: 581,0 (M+H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,1Hz, 1H); 7,57 (dd, J = 8,6, 2,1Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,5Hz, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,15 (d, J = 8,1Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,6, 1H); 6,21 (d, J = 10,2Hz, 1H); 4,44-4,53 (m, 1H); 3,67 (s, 2H); 2,32-2,40 (m, 5H); 2,07-2,17 (m, 2H); 1,75-1,83 (m, 2H).

25 Ácido 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilsulfonamido)-4-(ciclobutilcarbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.7). MS ESI (neg.) m/e: 605,0 (M-H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 8,08 (d, J = 1,8Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,2Hz, 1H); 7,56 (dd, J = 1,9, 8,6Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,4Hz, 1H); 7,09 (s, 1H); 6,98 (d, J = 8,2Hz, 1H); 6,65 (d, J = 8,6Hz, 1H); 6,27 (d, J = 9,9Hz, 1H); 4,44-4,52 (m, 1H), 3,68 (s, 2H); 2,34-2,67 (a, 2H); 2,10-2,14 (m, 2H); 1,87-1,91 (m, 1H); 1,76-1,82 (m, 2H); 1,05-1,10 (m, 2H); 0,72-0,75 (m, 2H).

Ácido 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-metilfenilsulfonamido)-4-((1-metilciclobutil)carbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.8). MS ESI (pos.) m/e: 595,0 (M+H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 8,00 (d, J = 2,10 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,1Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 8,6, 2,1Hz, 1H); 7,41 (d, J = 7,5Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,09 (d, J = 8,1Hz, 1H); 6,61 (d, J = 8,6, 1H);

6,11 (d, J = 10,1Hz, 1H), 3,60 (s, 2H); 2,30-2,38 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,98-2,08 (m, 2H); 1,81-1,88 (m, 2H); 1,6 (m, 3H).

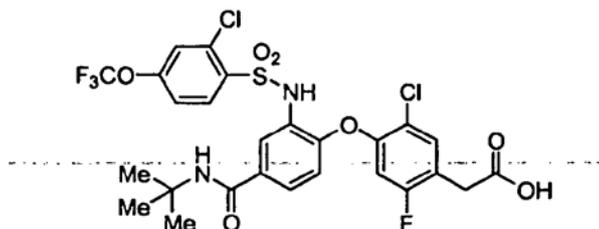
5 **Ácido** 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)-4-((1-metilciclobutil)carbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.9). MS ESI (pos.) m/e: 665,0 (M+H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 8,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 3,3Hz, 1H); 7,58 (dd, J = 8,6, 2,1Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,5Hz, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,28 (d, J = 8,8Hz, 1H); 6,67 (d, J = 8,6Hz, 1H); 6,48 (d, J = 9,9Hz, 1H), 3,68 (s, 2H); 2,37-2,45 (m, 2H); 2,09-2,15 (m, 2H); 1,88-1,95 (m, 2H); 1,59 (s, 3H).

10 **Ácido** 2-(5-cloro-4-(2-(2-chloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-4-((1-metilciclobutil)carbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.10). MS ESI (pos.) m/e: 649,0 (M+H) ¹H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,03-8,04 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,3Hz, 1H); 7,58-7,61 (m, 1H); 7,45 (d, J = 7,5Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,6, 1,8Hz, 1H); 6,42 (d, J = 9,9, 1,8Hz, 1H), 3,66 (s, 2H); 2,38-2,45 (m, 2H); 2,09-2,15 (m, 2H); 1,90-1,96 (m, 2H); 1,56 (s, 3H).

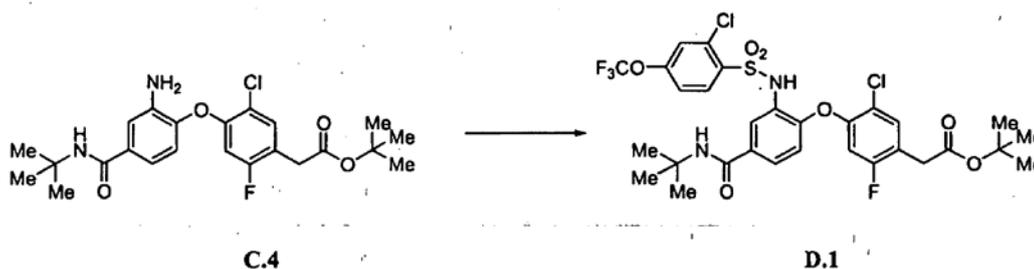
15 **Ácido** 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-4-(terc-pentilcarbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.11). MS ESI (pos.) m/e: 651,0 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,2Hz, 1H); 7,54 (dd, J = 9,0, 2,0Hz, 1H); 7,44 (d, J = 7,5Hz, 1H); 6,68(d, J = 8,6Hz, 1H); 6,43 (d, J = 10,0Hz, 1H); 3,66 (s, 2H); 1,87 (q, J = 7,4Hz, 2H), 1,41 (s, 6H); 0,91 (t, J = 7,4Hz, 3H).

20 **Ácido** 2-(5-cloro-4-(2-(2-cloro-4-metilfenilsulfonamido)-4-(terc-pentilcarbamoil)fenoxi)-2-fluorofenil)acético (B.12). MS ESI (pos.) m/e: 597,1.0 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,1Hz, 1H); 7,47-7,50 (m, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,16 (d, J = 8,0Hz 1H); 6,68 (d, J = 8,6Hz, 1H); 6,21 (d, J = 10,0Hz, 1H); 3,67 (s, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,87 (q, J = 7,4Hz, 2H), 1,40 (s, 6H); 0,91 (t, J = 7,4Hz, 3H).

EJEMPLO 13

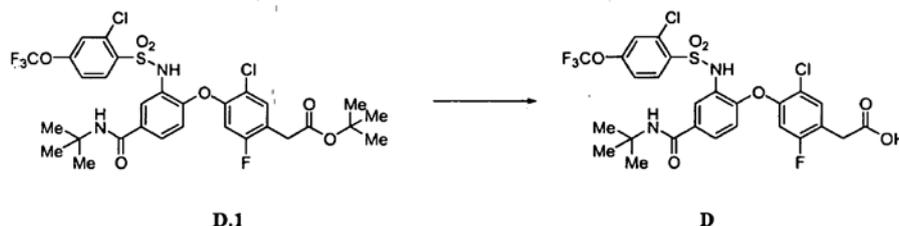


Ácido 2-(4-(4-(terc-butylcarbamoil)-2-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (D).



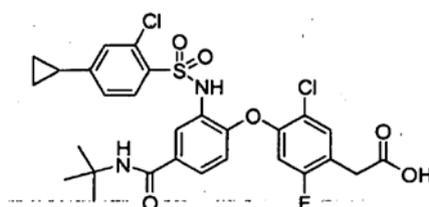
25 2-(4-(4-(terc-Butylcarbamoil)-2-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acetato de terc-butilo (D.1). Se llevó a cabo la sulfonilación de la anilina C.4 según el método del ejemplo C (esquema C.5). Se obtuvo el éster D.1 como un sólido vítreo de color amarillo claro con un rendimiento del 84%. ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 8,10 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,47 (dd, J=2,1, 8,5 Hz, 1H); 7,39 (d, J=7,4 Hz, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,19 (dd, J=1,0, 8,8 Hz, 1H); 6,64 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,39 (d, J=9,6 Hz, 1H); 5,91 (s, 1H); 3,57 (s, 2H); 1,49 (s, 9H); 1,48 (s, 9H).

30

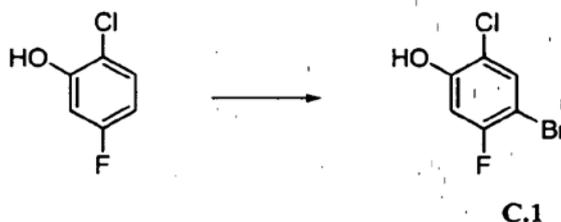


5 Ácido 2-(4-(4-(terc-butylcarbamoyl)-2-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (D). Se llevó a cabo la hidrólisis del éster terc-butílico según el método del ejemplo C (esquema C.6). Se obtuvo el ácido D como un sólido incoloro con un rendimiento del 98%. CL-EM ESI (neg.) m/e: 651,0 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃) δ 8,07 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,93 (d, J=2,2 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,49 (dd, J=1,9, 8,6 Hz, 1H); 7,38 (d, J=7,3 Hz, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,62 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,38 (d, J=9,5 Hz, 1H); 5,94 (s, 1H); 3,67 (s, 2H); 1,47 (s, 9H) ppm.

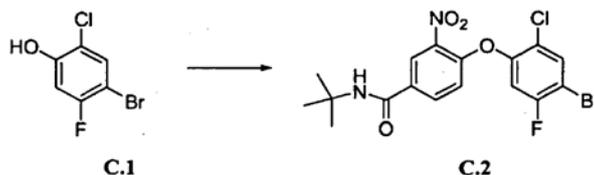
EJEMPLO 14



10 Ácido 2-(4-(4-(terc-butylcarbamoyl)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (C).

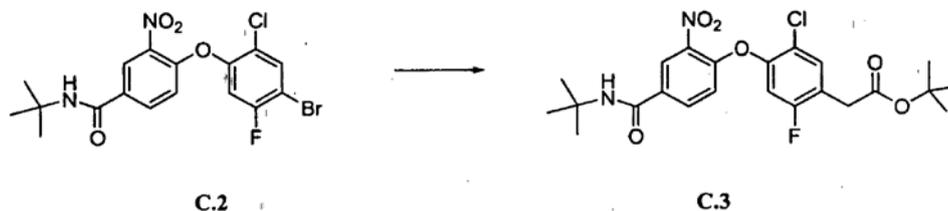


15 4-bromo-2-cloro-5-fluorofenol (C.1). Se disolvió 2-cloro-5-fluorofenol (24,1 g, 165 mmol) en cloroformo anhidro (200 ml), se calentó hasta 75°C y se trató con una disolución de bromo (8,5 ml, 165 mmol) en cloroformo anhidro (40 ml) que se añadió gota a gota a lo largo de 5 minutos. Tras 3 horas, se trató la reacción con bromo adicional (1,7 ml, 33 mmol) en cloroformo anhidro (15 ml) y se agitó a 75°C. Tras 2 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se trató con diclorometano (300 ml) y Na₂S₂O₃ (100 ml, disolución acuosa saturada). Tras mezclar vigorosamente, se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el líquido de color amarillo resultante mediante destilación a vacío. Se obtuvo el compuesto C.1 (22,3 g, 60%) como un líquido incoloro. CL-EM ESI (neg.) m/e: 224,9 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 5,69 (s, 1H).



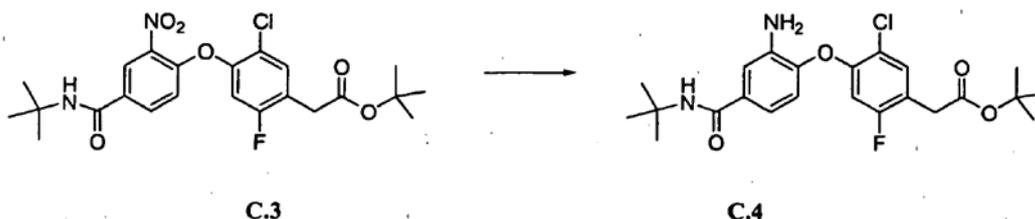
25 4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenoxi)-N-terc-butyl-3-nitrobenzamida (C.2). Se disolvió el compuesto C.1 (13,0 g, 58,0 mmol) en DMSO (140 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (24,6 g, 75,4 mmol). Tras 10 minutos, se le añadió N-terc-butyl-4-cloro-3-nitrobenzamida (A.5) (12,9 g, 50,2 mmol) en una porción y se calentó la mezcla resultante hasta 75°C. Tras 18 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se trató con acetato de etilo (450 ml) y agua (200 ml). Se lavó la fase orgánica separada con H₂O (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el sólido de color marrón resultante en acetato de etilo caliente (200 ml) y se vertió en

hexano (200 ml). Se filtró el precipitado y se lavó con hexano frío (50 ml). Se obtuvo el compuesto C.2 (16,1 g, 72%) como un sólido blanco. CL-EM ESI (pos.) m/e: 445,0 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,97 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 6,91 (dd, J = 19,0, 8,6 Hz, 2H); 5,93 (s, 1H); 1,50 (s, 9H).

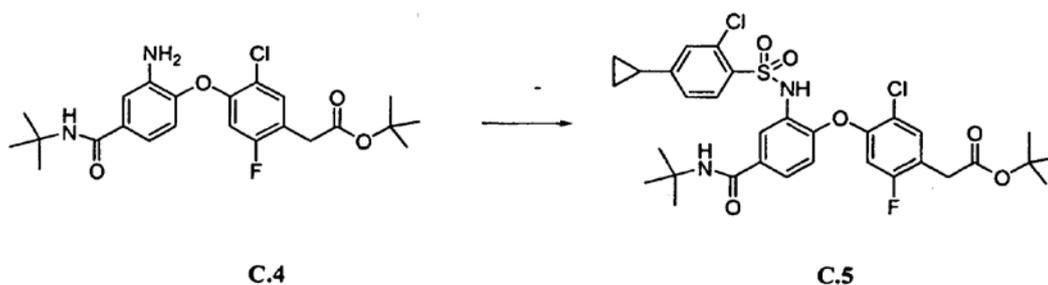


5 2-(4-(4-(tert-Butilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acetato de terc-butilo (C.3). Se disolvió el compuesto C.2 (17,38 g, 39,1 mmol) en THF anhidro (150 ml) y se desgasificó la mezcla durante 20 minutos con un flujo de gas nitrógeno. Entonces se añadieron $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (672 mg, 1,17 mmol) y CTC-Q-Phos (833 g, 1,17 mmol) en una porción a la mezcla de reacción con agitación. Tras 10 minutos, se añadió gota a gota una disolución 0,5 M de cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (117,3 ml, 58,6 mmol) en Et_2O a través de un embudo de adición a lo largo de 10 minutos.

10 Tras completarse la adición, se calentó la reacción a reflujo. Tras 1 hora, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se disolvió la mezcla en acetato de etilo (400 ml) y agua (200 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo al 15% en hexano). Se obtuvo el compuesto C.3 (13,2 g, 70%) como un sólido de color amarillo pálido. CL-EM ESI (pos.) m/e: 481,1 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,89 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,80 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2H); 6,43 (s, 1H); 3,48 (s, 2H); 1,40 (s, 18H).

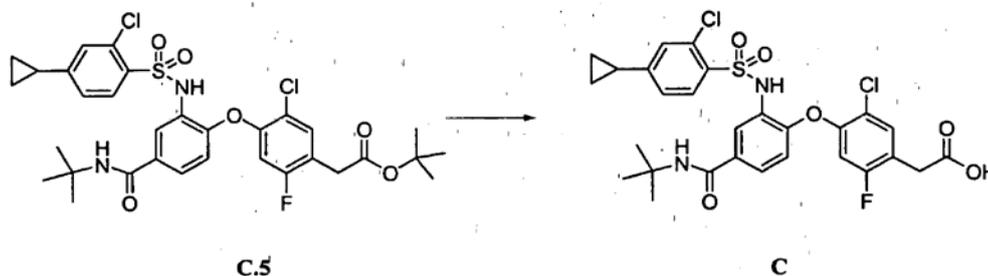


20 2-(4-(2-(4-(tert-Butilcarbamoil)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acetato de terc-butilo. Se disolvió el compuesto C.3 (13,2 g, 27,5 mmol) en ácido acético (108 ml) y agua (72 ml), se trató con polvo de hierro (7,7 g, 137,5 mmol) y entonces se calentó hasta 65°C. Tras 3 horas, se concentró la reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (500 ml). Se añadió cuidadosamente NaHCO_3 (disolución acuosa saturada, 200 ml) gota a gota y se secó la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente de MeOH al 10% en CH_2Cl_2). Se aisló el compuesto C.4 (9,2 g, 74%) como una espuma blanca. CL-EM ESI (pos.) m/e: 451,1 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 5,94 (s, 1H); 3,50 (s, 2H); 1,44 (s, 18H).



30 2-(4-(4-(tert-Butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acetato de terc-butilo (C.5). Se disolvió el compuesto C.4 (10,4 g, 23,1 mmol) en piridina (100 ml) y se trató con cloruro de 2-cloro-4-ciclopropilbenceno-1-sulfonilo (6,4 g, 25,4 mmol). Tras 2 horas, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente de metanol al 10% en CH_2Cl_2). Se obtuvo el compuesto C.5 (11,5 g, 75%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 7,90-7,87 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,63 (d,

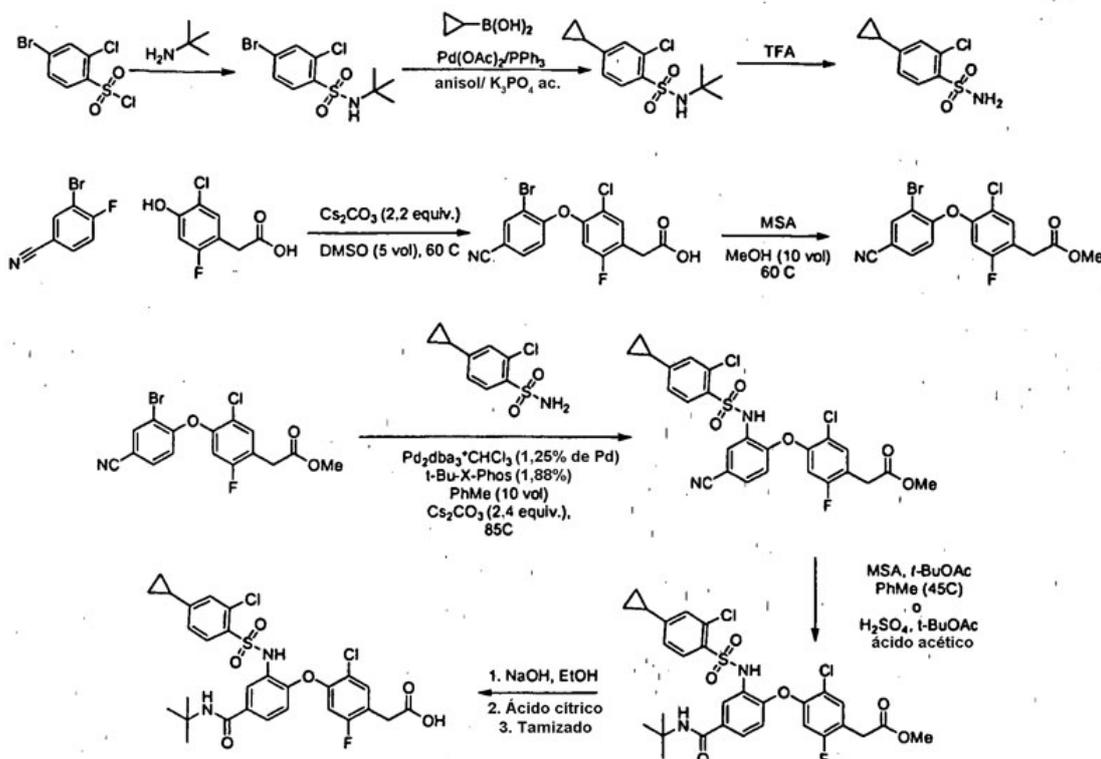
J = 8,6 Hz, 1H); 6,27 (d, J = 9,8 Hz, 1H); 5,86 (s, 1H); 3,55 (s, 2H); 1,85-1,75 (m, 1H); 1,46 (s, 18H); 1,10-1,07 (m, 2H); 0,75-0,73 (m, 2H).



5 Ácido 2-(4-(4-(terc-butylcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (C). Se disolvió el compuesto C.5 (7,2 g, 10,8 mmol) en ácido acético (60 ml), se enfrió hasta 10°C y se trató con una disolución al 30% de HBr en AcOH (18 ml). Tras 15 minutos, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces se vertió en agua (100 ml). Se disolvió el precipitado resultante en acetato de etilo (300 ml) y entonces se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto C (3,8 g, 58%) como un sólido blanco.

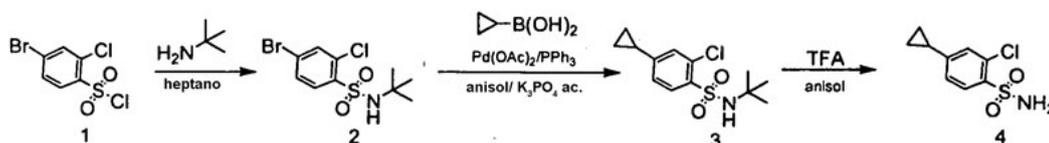
10 CL-EM ESI (pos.) m/e: 609,0 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H); 7,87 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,52 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 5,88 (s, 1H); 3,69 (s, 2H); 1,87-1,81 (m, 1H); 1,47 (s, 9H); 1,11-1,07 (m, 2H); 0,75-0,71 (m, 2H).

Síntesis alternativa



15

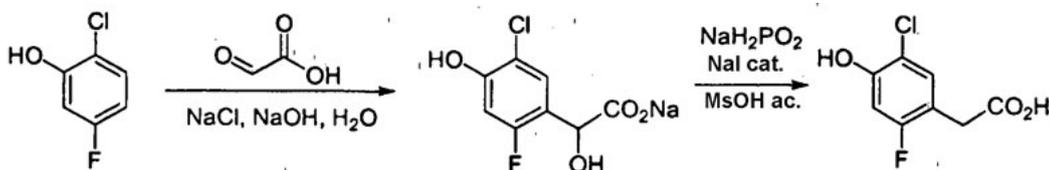
Síntesis de sulfonamida



5 Se preparó una suspensión espesa de cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo 1 (4,0 kg, 13,8 mol) en heptano (32 l). Se cargó t-butilamina (7,25 l, 69 mol) a lo largo de 2 h, manteniendo una temperatura inferior a 40°C. Se envejeció la suspensión espesa durante la noche, entonces se cargó HCl 5 N (8,5 l, 42 mol) manteniendo la temperatura inferior a 40°C. Se aisló el producto a través de filtración seguido por un lavado con agua (40 l). Tras secar, se obtuvieron 4,2 kg (93%) de 2.

10 Se combinaron 150 g de 2 (0,46 mol), ácido ciclopropilborónico (50 g, 0,58 mol), fosfato de potasio (195 g, 0,92 mol), acetato de paladio (200 mg, 0,92 mmol), trifenilfosfina (480 mg, 1,83 mmol), anisol (300 ml) y agua (900 ml) y se calentó hasta 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiental, y se le añadió acetato de isopropilo (1050 ml). Se neutralizó la mezcla con HCl 5 N (150 ml), disolviendo los sólidos. Se añadió agua (600 ml), y se retiró la fase acuosa. Se eliminó por destilación el acetato de isopropilo a presión reducida, y se añadió ácido trifluoroacético (410 ml). Se calentó la mezcla hasta 50°C durante la noche, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiental y se le añadió acetato de isopropilo (1500 ml). Se neutralizó la mezcla con NaOH 5 N (1050 ml), entonces se le añadió agua (750 ml), y se retiró la fase acuosa. Se eliminó por destilación el acetato de isopropilo a presión reducida, y entonces se añadió heptano (900 ml). Tras un envejecimiento durante la noche, se aisló el producto mediante filtración, con un lavado con heptano (450 ml). Tras secar, se recuperaron 101 g de material, para un rendimiento corregido para la pureza del 91%.

Síntesis de ácido mandélico

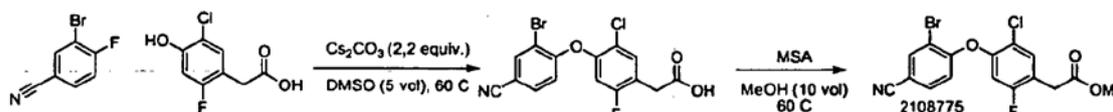


El procedimiento usado para preparar el reactante de ácido mandélico se expone a continuación:

- 20 1. Cargar 2-cloro-5-fluorofenol (1 equiv.)
2. Cargar NaCl (0,86 equiv.)
3. Cargar agua.
4. Comenzar la agitación.
5. Cargar NaOH (10 N, 1,8 equiv.) manteniendo la temp. inferior a 40°C
- 25 6. Cargar ácido glioxílico (1,2 equiv.) gota a gota manteniendo la temp. inferior a 40°C
7. Ajustar el pH a aproximadamente 8,6.
8. Mantener la agitación y la temperatura (35 ± 5°C) durante 24 h.
9. Extraer una muestra (HPLC). IPC: <3% de material de partida
10. Cargar lentamente HCl (5 N) manteniendo la temp. inferior a 40°C. Ajustar el pH a 5,9.
- 30 11. Enfriar durante la noche
12. Detener la agitación de las aguas madre de la muestra. IPC: <12 mg/ ml
13. Filtrar el sólido cristalino blanco.
14. Lavar la torta de filtración con disolución ac. de NaCl al 10%.
15. Secar a 40°C en un horno de vacío con purga de nitrógeno hasta peso constante.
- 35 Reducción del ácido mandélico
1. Cargar 10,93 g /1,0 equiv./ de la sal de sodio de ácido mandélico en el matraz, seguido por 2,44 g / 0,5 equiv./ de hipofosfito de sodio.
2. Bajo nitrógeno, cargar 25 ml de ácido metanosulfónico ac. al 50% en el matraz a temperatura ambiente.
3. Establecer una agitación eficiente.
- 40 4. Calentar el contenido del matraz hasta 95 ± 1,5°C.

5. Bajo nitrógeno, añadir lentamente una disolución de 1,023 g / 0,15 equiv./ de yoduro de sodio y 3,655 g / 0,75 equiv./ de hipofosfito de sodio en 25 ml de ácido metanosulfónico ac. al 50%. Continuar con la agitación del contenido del reactor homogéneo a $95 \pm 1,5^\circ\text{C}$ hasta que la conversión alcance $\geq 99\%$ de producto de LCAP.
6. Detener el calentamiento. Enfriar lentamente hasta 55°C a lo largo de 1 h.
- 5 7. Sembrar a 55°C con 50 mg. Mantener la simiente. Mantener a $55^\circ\text{C} \pm 1,5^\circ\text{C}$ durante al menos 1 h.
8. Enfriar lentamente hasta 45°C a lo largo de 1 h, entonces hasta 35°C a lo largo de 1 h, luego hasta $0-4^\circ\text{C}$ a lo largo de un periodo no más corto de 3 h (o durante la noche). Detener la agitación. Sacar la muestra para el ensayo de ML ($c = 8,8 \text{ mg/g}$).
9. Filtrar la suspensión sobre frita de vidrio.
- 10 10. Usar el filtrado para enjuagar el reactor y filtrar de nuevo. ML total: 67,92 g (53 ml), contiene 0,60 g (rendimiento del 6,5%).
11. Lavar la torta de filtración aplicando un único enjuagado con agua DI enfriada con hielo (10 ml), (filtrado: 16,459 g, contiene 123 mg (1,3%) de producto
12. Secar la torta de filtración a $45-55^\circ\text{C}$ hasta peso constante, eliminar los grumos tras 3-4 h.
- 15 13. Determinar el peso: 8,45 g (rendimiento corr. del 89%; 97,3% en peso) sólido pulverulento cristalino, blanco, 99,7% de LCAP (220 nm).

Síntesis de bromuro de arilo



- 20 Se disolvieron ácido fenilacético (1,82 kg, 8,89 mol, 1,1 eq.) y nitrilo (1,62 kg, 8,08 mol, 1,0 eq.) en DMSO (8 l) a 25°C . A esta disolución se le añadió K_2CO_3 (2,46 kg, 17,8 mol, 2,2eq) en porciones para controlar el desprendimiento de gases. Se calentó la suspensión espesa de color púrpura hasta 60°C y se envejeció durante la noche. Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción de manera inversa para dar una mezcla de (16 l) de MTBE, (12,9L) agua DI y (3,5 l) ácido metanosulfónico lentamente. Tras mezclar durante 30 minutos, se retiró la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con 16 l de agua DI y se concentró hasta sequedad. Se añadió MeOH (4 l) y se concentró la disolución hasta sequedad dos veces, hasta que el MTBE residual fue $<5\%$ mediante CG. Al producto, se le cargaron MeOH (22 l) y 8,3 ml de ácido metanosulfónico, y se calentó el lote hasta 63°C a lo largo de 15 horas, hasta una conversión del 99%. Se enfrió la reacción mediante rampa hasta 20°C y se filtró la suspensión resultante y se lavó con MeOH (2 x 3 l). Se secó la torta sólida bajo N_2 proporcionando un rendimiento del 74% con una potencia del 101,8% en peso y una pureza del 99,5% de A. El contenido en el cloroisómero era del 2,16% de A.
- 25 Una segunda recrystalización usando 23,6 l de MeOH y calentamiento hasta 68°C obtuvo el producto deseado en el 67% con una potencia del 100% en peso, una pureza del 99,7% de A y un contenido de cloroisómero del 0,74% de A. Se repitió el proceso de recrystalización hasta que se logró un contenido en cloroisómero $<0,5\%$ de A.
- 30

Acoplamiento de sulfonamida catalizado por Pd

- 35 Se cargaron 2330,9 g de 2-(4-(2-bromo-4-cianofenoxy)-5-cloro-2-fluorofenil)acetato de metilo, 1490,3 g de 2-cloro-4-ciclopropil-bencenosulfonamida, 47,0 g de tBu-X-Phos, 4513,1 g de carbonato de cesio y 38,3 g de $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ en el reactor de 100 l. Se purgó el reactor una vez evacuándolo hasta 3 psia y entonces de vuelta hasta presión atmosférica con N_2 . Se cargaron 23 l de tolueno en el reactor y se purgó de nuevo el recipiente a vacío hasta 5 psia. Se fijó la camisa del reactor a 85°C y se agitó a 350 rpm durante la noche. Transcurrido un tiempo de reacción de ~16 horas, una muestra analizada para determinar si se había completado la reacción confirmó el 0,88% de material de partida de bromuro de arilo.
- 40

- 45 Se cargaron 6 l de agua purificada en el reactor y se cargaron otros 6 l en el reactor portátil de 50 l. Entonces se transfirió el contenido del reactor al reactor portátil de 50 l. Se usó una porción de 3 l de tolueno para enjuagar el reactor y se lavó y se llevó al reactor portátil. Se cargaron 6455 ml de HCl 5 N en el reactor a lo largo de 1 h 10 min; esta tasa estaba delimitada por el desprendimiento de CO_2 . Se agitó el lote durante 1 h y una muestra tomada para determinar el pH confirmó un $\text{pH} < 1$. Se detuvo la agitación para la separación de fases, y fueron visibles sólidos que precipitaron a partir de la fase orgánica. Se cargaron 2,3 l de HCl y se agitó el lote en un esfuerzo por disolver los sólidos, pero tras detener el mezclado todavía eran visibles. Se cargaron 2,3 l de MTBE, se agitó el lote, y cuando se detuvo la agitación, se separaron las fases del lote limpiamente.

Para retirar el paladio del producto final, se cargaron 547,6 g de gel de sílice de Si-tiourea Silicycle® en el reactor y

5 se agitó durante la noche. Entonces se filtró el lote sobre una tela filtrante de polipropileno de 5 μm con 2 kg de Celite 521 para retirar el Silicycle®. Se usaron 8,75 l de tolueno para enjuagar el reactor portátil y el lecho de torta. Se cargó de nuevo el filtrado en el reactor portátil de 50 l y se agitó durante la noche con 255,4 g adicionales de Silicycle®. Entonces se filtró el lote sobre el mismo lecho de Celite, y se lavó con un lavado con 8 l de tolueno desde el reactor hacia delante a través del filtro. Se usó un lavado de 2 l adicional para aclarar el recipiente de 50 l. El análisis de una muestra confirmó un nivel de paladio de 13 ppm.

Reacción de Ritter

10 A 3358 g del material de partida de benzonitrilo (6,1 mol, 1,0 equiv.) en tolueno (9 l) a 45-50°C, se le añadió ácido metanosulfónico (397 ml) seguido por acetato de terc-butilo (8,24 l). Se mantuvo la reacción a 45°C. Tras 2 h, se añadieron MsOH (0,177 l) y tBuOAc (1,84L) adicionales y se agitó la reacción hasta que se alcanzó una conversión del 97%. Se diluyó la reacción con tolueno (13,43 l), se enfrió hasta 25°C, se lavó con disolución ac. de fosfato de sodio dibásico 1 M (2 x 4,5 vol., 15 l) y agua (1 x 15 l). Se calentó la disolución hasta 45-50°C y se concentró hasta 5 vol. a presión reducida. Se añadió tolueno adicional para reajustar a 7,4 vol. (24,85 l). Se calentó la disolución hasta 60°C y n-heptano (6,21 l = 1,85 vol). Se sembró la disolución con 1 g y se enfrió lentamente hasta 20°C a lo largo de un periodo de 4 h o durante la noche. Se ajustó la razón tolueno/heptano a 65:35 cargando lentamente n-heptano (7,17 l). Se filtró la suspensión para aislar un sólido crist., blanco. Se lavó la torta de filtración con n-heptano-tolueno 35:65 (2 vol., 6,7 l) y n-heptano (2 vol., 6,7 l) a t.a. y se secó a t.a. con purga de nitrógeno hasta peso constante dando 2,68 kg de producto de Ritter, 77%, 97 de LCAP, 0,84 de Cl-isómero de LCAP, 9 ppm de Pd.

Hidrólisis

20 A una suspensión espesa del material de partida de éster metílico (1139 g, 1 equiv.) en etanol (10,3 l) y agua (2,9 l), se le cargó NaOH 10 N (455 ml, 2,5 equiv.). Tras alcanzarse una conversión del 100%, se filtró con pulido la disolución. Se calentó la disolución hasta 60°C y se le añadió ácido cítrico (1,29 M, 3,6 l, 2,5 equiv.). Se sembró la disolución con 62 g de producto y se cargó lentamente agua (4,5 l) y se enfrió la mezcla hasta TA. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con etanol/agua 1:1 (2,3 l), seguido por agua (4,5 l). Se secó el producto a 40°C en un horno de vacío, 1.048,5 g de compuesto del título, rendimiento del 88,5%.

Polimorfos

El compuesto de ejemplo 14 existe al menos en seis formas físicas diferentes. El ácido libre de forma II anhidra es la realización preferida. La forma II se aísla de la hidrólisis del precursor de éster metílico del material de partida del compuesto según el siguiente procedimiento:

30 Forma II

Suspensión espesa del material de partida de éster metílico en (1139 g, 1 equiv.) en etanol (10,3 l), agua (2,9 l), NaOH 10 N (455 ml, 2,5 equiv.). Tras alcanzarse una conversión del 100%, se filtró con pulido la disolución. Se calentó la disolución hasta 60°C y se añadió ácido cítrico (1,29 M, 3,6 l, 2,5 equiv.). Se sembró la disolución con 62 g de producto y se cargó lentamente agua (4,5 l) y se enfrió la mezcla hasta TA. Se aisló el producto mediante filtración, se lavó con etanol/agua 1:1 (2,3 l), y seguido por agua (4,5 l). Se secó el producto a 40°C en un horno de vacío, 1.048,5 g de la forma II, rendimiento del 88,5%.

Forma II anhidra (producto de forma II del procedimiento anterior, disuelto en 7,8 vol. de EtOH a 60°C. Se añadió agua como antisolvente, se sembró en EtOH al 65%, se continuó añadiendo agua hasta EtOH al 50% a TA, se enfrió, se filtró, 104,7 g aislados - 96%.

40 La forma II es una forma anhidra y no higroscópica. La forma tiene una única transición térmica cuando se analiza usando calorimetría diferencial de barrido (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*) con calentamiento a 10°C por minuto (figura 14). La única transición térmica es una transición endotérmica con una temperatura pico de aproximadamente 203°C. La forma II es cristalina mediante difracción de rayos X de polvo. Los espectros de difracción de rayos X de polvo, y el termograma de DSC para la forma II, se ilustran en las figuras 8 y 14 respectivamente.

Se prepararon las formas I, III, IV, V y VI tal como sigue

Forma I anhidra: añadiendo heptano como antisolvente a una disolución saturada en IPA de la forma II anhidra. Los espectros de difracción de rayos X de polvo, y el termograma de DSC para la forma I, se ilustran en las figuras 7 y 13 respectivamente.

50 Forma III anhidra: se generó la forma II anhidra a través de precipitación mediante concentración de disolvente tras cromatografía. Los espectros de difracción de rayos X de polvo, y el termograma de DSC para la forma III, se ilustran en las figuras 9 y 15 respectivamente.

Forma IV monohidratada (se añadieron 3,5 eq. de LiOH hidratado en 50 ml de MeOH/20 ml de agua al precursor de éster metílico del compuesto 14 y se agitó a t.a. Se completó la hidrólisis en 1 h (HPLC). Se añadió gota a gota la

disolución lentamente en ácido cítrico al 20% (p/v) (28 ml) a 5°C. Se agitaron los precipitados sólidos durante 1 h a 0-5°C, se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron en horno de vacío a 40°C, conc. muy alta de agua en la cristalización. Los espectros de difracción de rayos X de polvo, y el termograma de DSC para la forma VI, se ilustran en las figuras 10 y 16 respectivamente.

- 5 Solvato de etanol de forma V: enfriamiento de la disolución saturada de la forma II anhidra en EtOH:agua (1:1) desde 55°C hasta TA. Los espectros de difracción de rayos X de polvo, y el termograma de DSC para la forma V, se ilustran en las figuras 11 y 17 respectivamente.

- 10 Forma VI monohidratado: se disolvió la forma II anhidra en EtOH (10 vol.) usando calor. Se enfrió y se añadió agua en una única porción, altamente saturada. Los espectros de difracción de rayos X de polvo, y el termograma de DSC para la forma I, se ilustran en las figuras 12 y 18 respectivamente.

Se exponen los datos de Raman e IR cercano para las formas polimórficas I a VI del compuesto de ejemplo 14 en las tablas a continuación:

Picos característicos de los polimorfos del compuesto 14 mediante NIR (resolución de 4 cm⁻¹, modo de reflectancia difusa, Antaris™, analizador de IR cercano, Nicolet)

Polimorfo	Región 1, cm ⁻¹			Región 2, cm ⁻¹		
Forma 1	6760s	6413m,b		4978s	4942s	
Forma 2	6739s	6432m, b		4969s	4935m	
Forma 3	6691s	6466m, b		4944s	4912m,sh	
Forma 4	6996m	6720m	6493w	5220s	5111w	4971m 4935m,sh
Forma 5	7083m,b	6619m,b	6502m	5254m	4919m	
Forma 6	7085m	6683m, sh	6627m	5249s	5075w	4919s

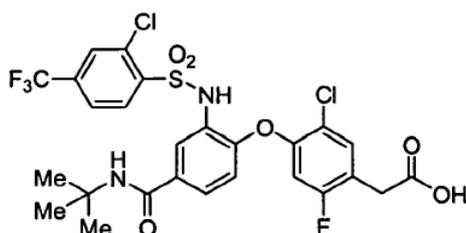
- 15 Picos característicos de los polimorfos del compuesto 14 mediante Raman (resolución de 13 cm⁻¹, láser Nd:YAG Millennia Ili a 532 nm, Falcon II, ChemImage)

Polimorfo	Tensión N-H (cm ⁻¹)	Tensión C-H (cm ⁻¹)	Tensión C=O/C=C (cm ⁻¹)	Tensión C-N/ otras (cm ⁻¹)
Forma 1	3453w 3263w	3091m	1737w	1314s
		3075m	1623m	1258m
		3035m	1604m	1218m
		3017m	1591s	
		3000m		
		2967m		
		2950m		
		2927m		
Forma 2	3444w 3275w	3098m	1737w	1314s
		3088m	1641m	1258m
		3077m	1618m,sh	1217m
		3063m	1606s	
		3011m	1589s	
		2978m	1531 w	
		2965m, sh 2926m		
Forma 3	3419w	3079m	1623m	1319m
		3065m, sh	1607m	1258m
		3005m	1589s	1225m
		2977m	1533w	
		2933m		
Forma 4	3427w	3086m	1619s	1326m
		3065m	1607s	1269m
		3014m	1596s	1222m
		2997m	1546w	
		2925m		
		2888w		
Forma 5	3379w	3079m	1719w	1322s
		3009m	1616s,sh	1260m
		2978m	1607s	1222m
		2929m	1591s	
			1544w	

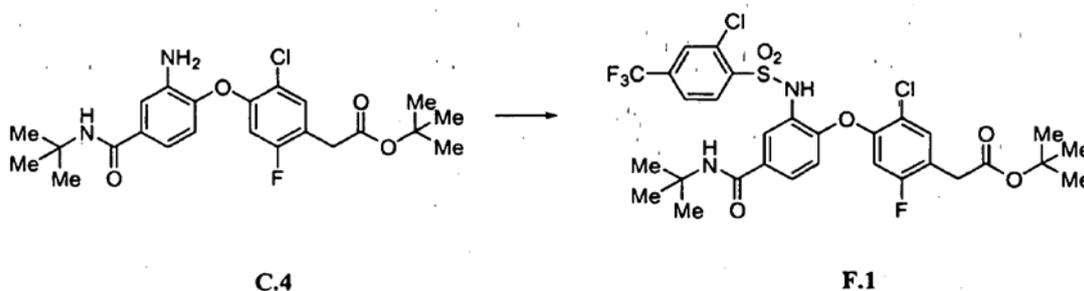
Forma 6	3379w	3079m	1719w	1322s
		3008m	1617s, sh	1260m
		2978m	1607s	1222m
		2929m	1591s	
			1544w	

s = intenso (*strong*), m = medio (*medium*), w = débil (*weak*), sh = hombro (*shoulder*), b = ancho (*broad*)

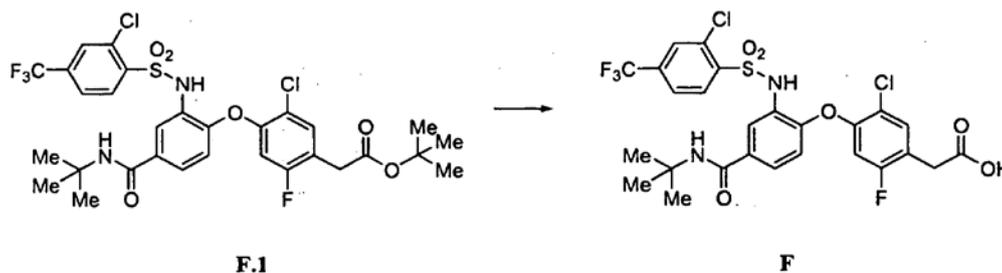
EJEMPLO 15



Ácido 2-(4-(4-(terc-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (F).



- 5 2-(4-(4-(terc-Butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acetato de terc-butilo (F.1). Se llevó a cabo la sulfonilación de la anilina C.4 según el método del ejemplo C (esquema C.5). Se obtuvo el éster F.1 como un sólido vítreo de color amarillo claro. CL-EM ESI (pos.) m/e: 693,1 (M+H).



- 10 Ácido 2-(4-(4-(terc-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético (F). Se llevó a cabo la hidrólisis del éster terc-butílico según el método del ejemplo C (esquema C.6). Se obtuvo el ácido F como un sólido incoloro con un rendimiento del 72%. CL-EM ESI (neg.) m/e: 651,0 (M-H). ¹H-RMN (500 MHz) (d₆-DMSO) δ 12,58 (s a, 1H); 10,60 (s a, 1H); 8,02 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,94 (d, J=1,2 Hz, 1H); 7,90 (d, J=2,2 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,75 (dd, J=1,2, 8,3 Hz, 1H); 7,67 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H); 7,53 (d, J=10,2 Hz, 1H); 6,73 (d, J=7,6 Hz, 1H); 6,41 (d, J=10,2 Hz, 1H); 3,61 (s, 2H); 1,38 (s, 9H).

15 PRUEBAS BIOLÓGICAS

Ensayo de unión de CRTH2 humano

- 20 Se generó ADNc CRTH2 humano de longitud completa mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando ADN genómico humano como molde y se clonó posteriormente en pCDNA3.1 (+) (Invitrogen), generando un plásmido de expresión de CRTH2, pHLT124. Se transfeció el plásmido en células 293, que normalmente expresan CRTH2, usando reactivos LipofectAMINE™ (Gibco/BRL). Se añadió G418 (800 mg/ml) al cultivo 48 h tras la transfección y se mantuvieron las células en selección durante 3 semanas para garantizar que todas las células supervivientes expresaban de manera estable CRTH2. Se marcan estas células como 293(124) más adelante en el

presente documento.

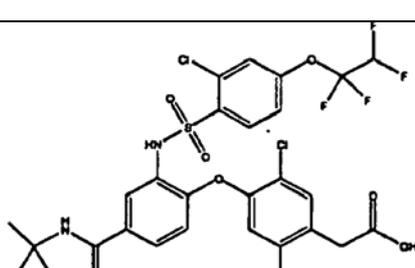
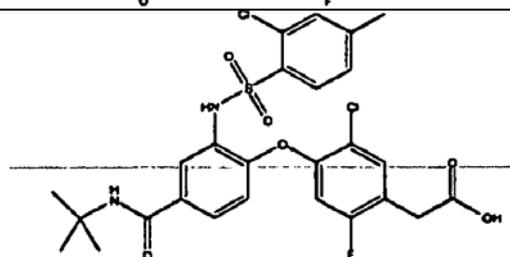
Se realizó el ensayo de unión de ³H-PGD₂ usando las células 293(124). Brevemente, se lavaron las células y se suspendieron en RPMI que contenía BSA al 0,5% y HEPES 20 mM. Cada ensayo contenía 25.000 células, la cantidad apropiada del compuesto de prueba cuando era necesario y una mezcla de ³H-PGD₂ 1 nM (Amersham Pharmacia Biotech) y 30 nM de PGD₂ no marcada (Cayman Chemicals) en un volumen final de 200 ml. Se incubó la mezcla celular a temperatura ambiente durante 2,5 h con agitación y se separaron las células de la ³H-PGD₂ libre y se transfirieron sobre una placa filtrante usando un colector de células. Se midió la radiactividad unida a las células en un contador de centelleo líquido. Se determinó la unión no específica en presencia de 10 mM de PGD₂ no marcada.

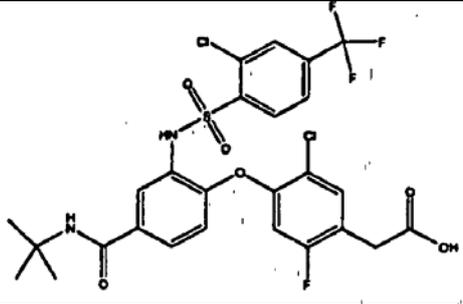
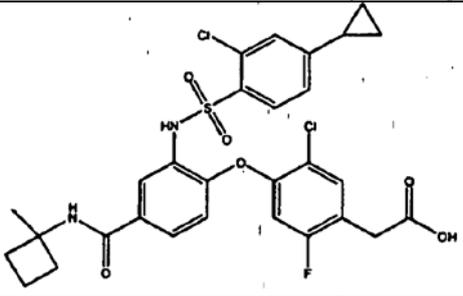
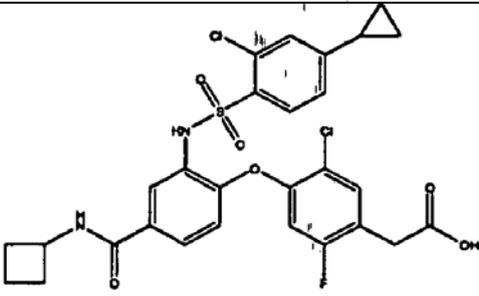
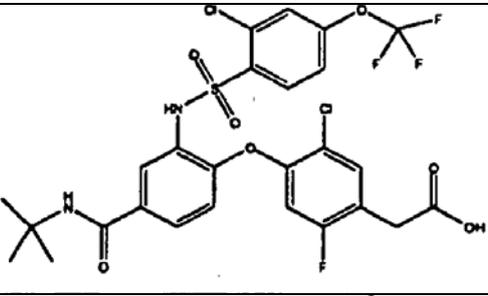
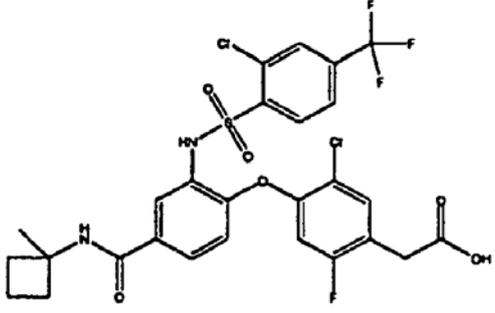
Puede evaluarse la modulación de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ por compuestos de prueba mediante otros ensayos *in vitro* e *in vivo*. Los ejemplos de tales ensayos incluyen medir niveles de segundos mensajeros (por ejemplo, AMPc, IP₃ o Ca²⁺), flujo iónico, niveles de fosforilación, niveles de transcripción, y similares. Pueden usarse polipéptidos de CRTH2 recombinantes o que se producen de manera natural y/u otros péptidos de receptores PGD₂ y puede aislarse la proteína, expresarse en una célula, expresarse en una membrana derivada de una célula, expresarse en tejido o en un animal. También puede examinarse la transducción de señales *in vitro* con reacciones solubles o de estado sólido, usando una molécula quimérica tal como un dominio extracelular de un receptor unido covalentemente a un dominio de transducción de señales heterólogo, o un dominio extracelular heterólogo unido covalentemente al dominio transmembrana y/o citoplasmático de un receptor. También puede examinarse la amplificación génica. Además, pueden usarse dominios de unión a ligandos de la proteína de interés *in vitro* en reacciones solubles o de estado sólido para someter a ensayo la unión a ligandos.

También pueden examinarse las interacciones CRTH2-proteína G u otro receptor de PGD₂- proteína G, mediante análisis, por ejemplo, de la unión de la proteína G al receptor o su liberación del receptor.

Los compuestos ejemplificados en el presente documento se han sometido a prueba para la actividad tanto de CRTH2 como de DP, y se proporcionan los valores de CI₅₀ medidos a continuación en la tabla 1. También se proporcionan las actividades correspondientes de AMG 009, así como los compuestos más cercanos ejemplificados en el documento WO 04/058164 a continuación en la tabla de referencia 2 para fines de comparación. Tal como puede observarse fácilmente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de DP significativamente más potentes (especialmente en plasma y/o sangre completa) que AMG 009 y los otros compuestos de la técnica anterior. Al mismo tiempo, los compuestos de la presente invención o bien mantienen o bien mejoran la actividad de CRTH2 hallada en los compuestos de la técnica anterior, dando como resultado una mejora significativa del equilibrio entre actividad de CRTH2 y actividad de DP.

TABLA 1

Compuesto de ejemplo	CI ₅₀ de CRTH2 (nM)		CI ₅₀ de DP (nM)	
	tampón	plasma	tampón	plasma
	4,6	10,9	5,9	52,5
	3,3	6,1	5,6	17,2

	3,5	8,1	12,6	43,0
	3,9	7,6	4,4	25,7
	3,3	7,9	4,6	18,0
	9,3	19,4	14,5	37,8
	8,1	18,4	15,1	41,9

	3	10	5	39
	3	8		
	6,2	15,7	10,7	31,9
	3,2	12,1	2,8	25,6
	10	35,8	15,6	51,6

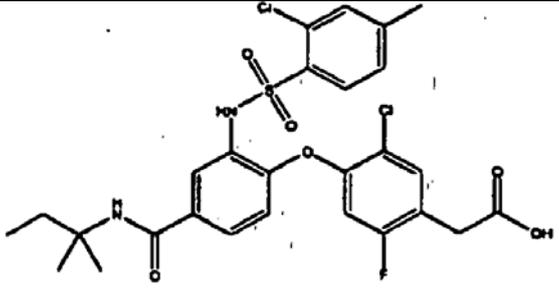
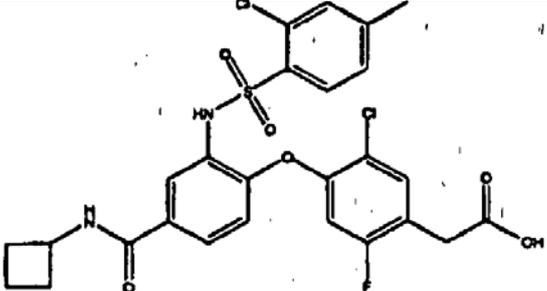
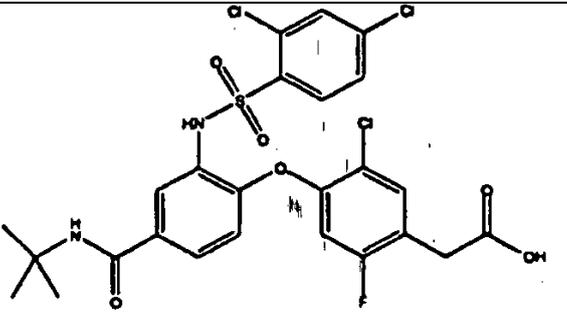
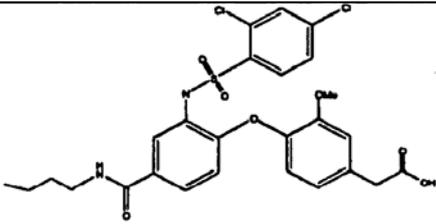
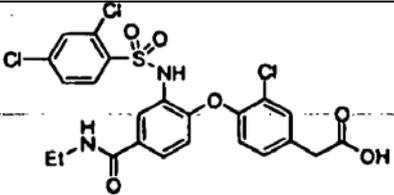
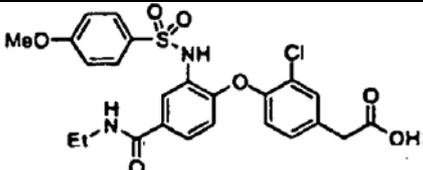
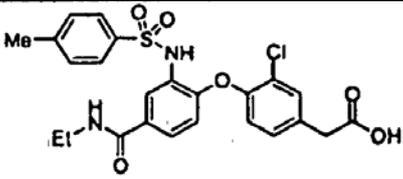
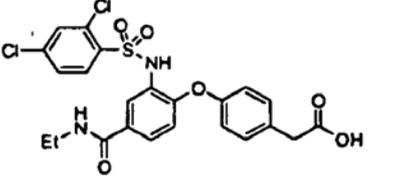
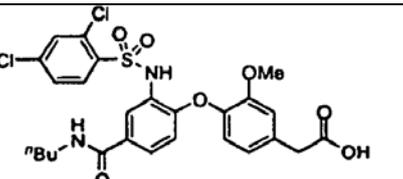
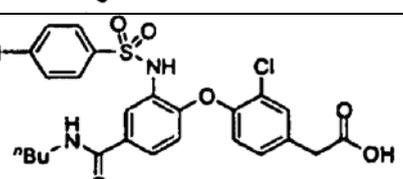
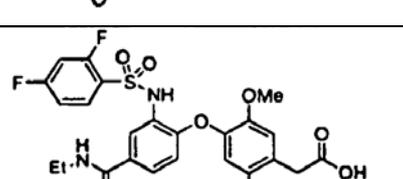
	4,9	10,9	3,9	21,8
	1,3	7,0	2,2	22,9
	5	13	18	79

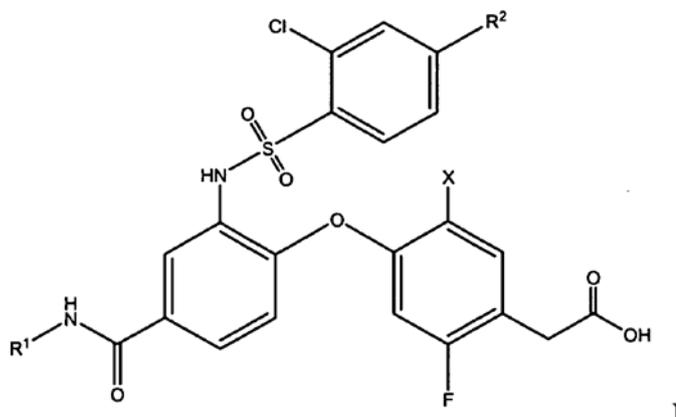
TABLA DE REFERENCIA 2

Compuesto de referencia	CI ₅₀ de CRTH2 (nM)			CI ₅₀ de DP (nM)		
	tampón	plasma	sangre completa	tampón	plasma	sangre completa
 AMG 009	3	26		13	347	
	2,2	71	ND	12	ND	ND
	2,7	16,7	ND	ND	ND	ND

	2,3	26	ND	ND	ND	ND
	4	92	ND	120	8,418	ND
	3,7	21	ND	13	283	ND
	2,4	43	ND	9,1	100	ND
	1,6	25,7	ND	> 10 ⁶	ND	ND

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la siguiente fórmula I



y sales del mismo

5 en la que

R¹ es alquilo o cicloalquilo;

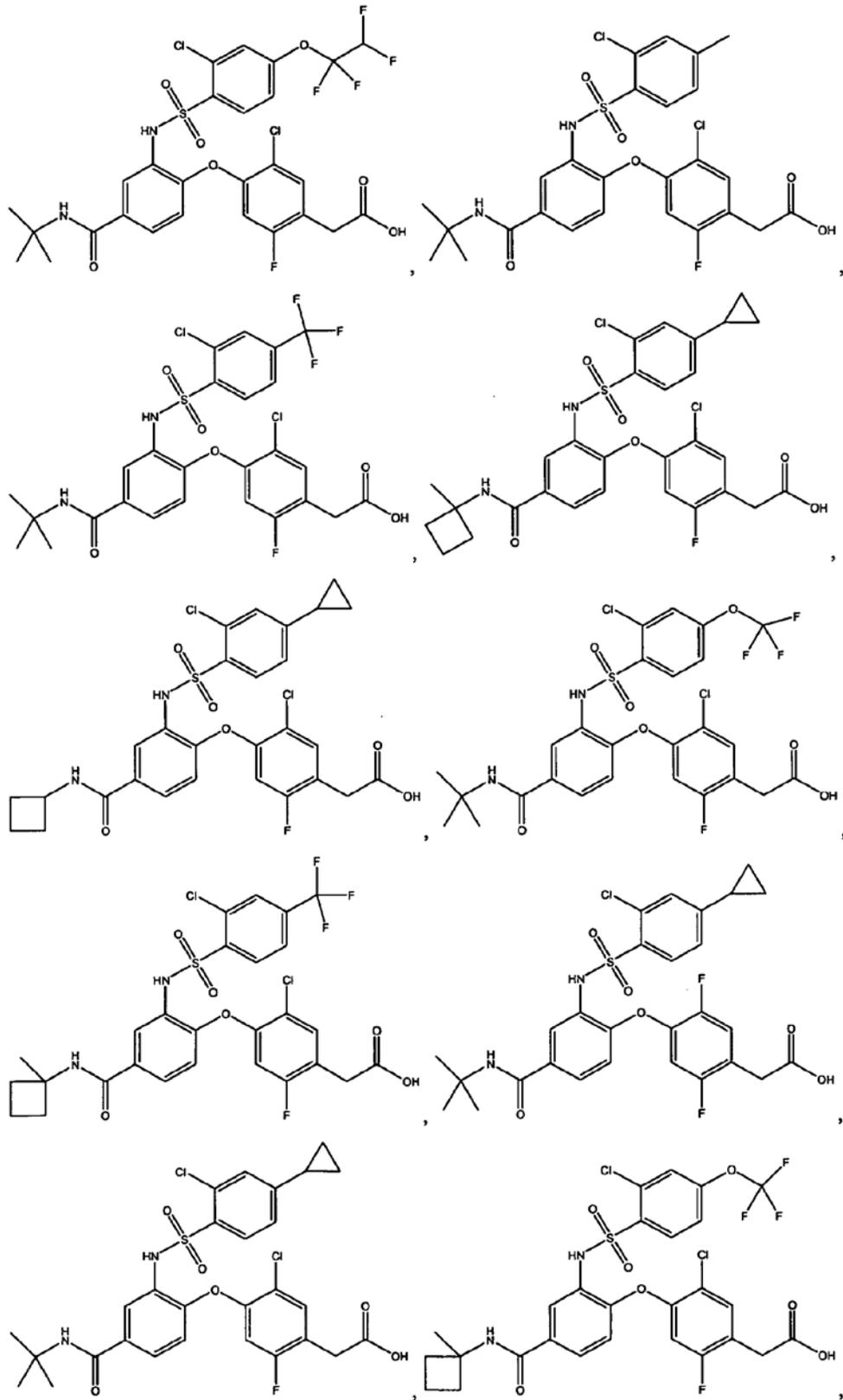
R² es halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o cicloalquilo; y

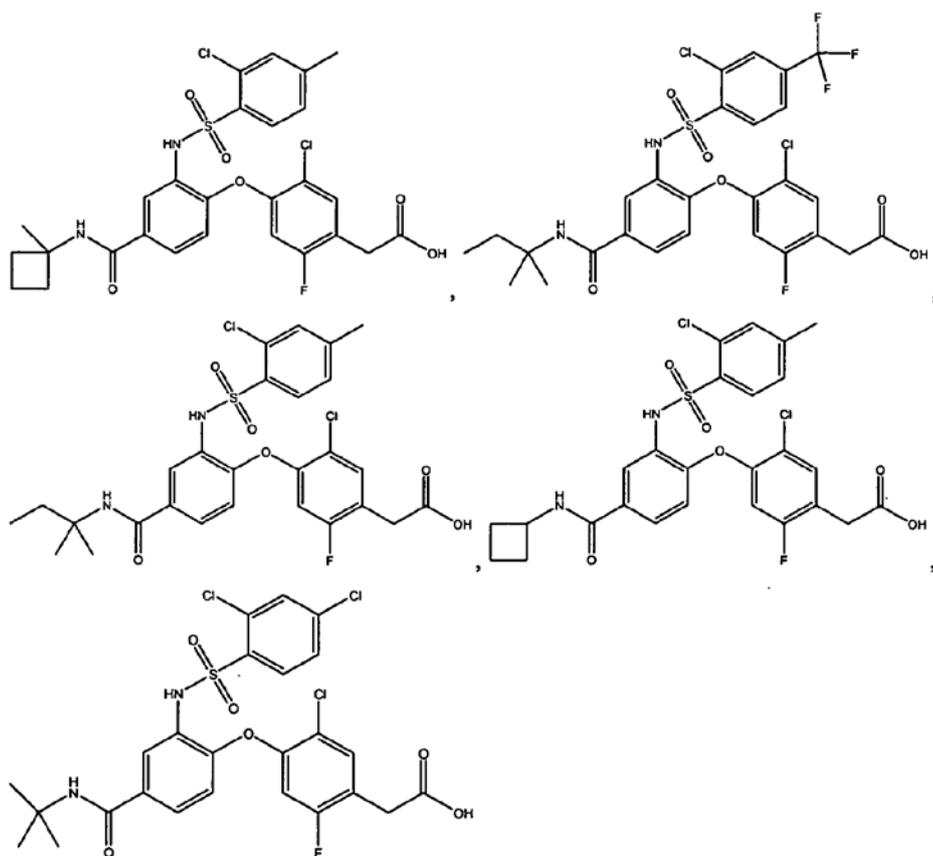
X es cloro o fluoro,

10 en la que el alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'-SO₂NR''R''', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R, -CN y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, en los que R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tialcoxilo no sustituidos o grupos aril-alquilo (C₁-C₄), y en los que, cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros.

15

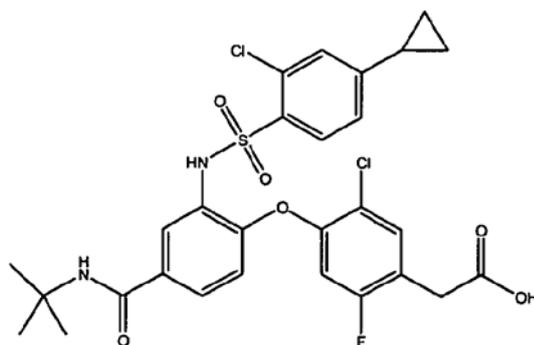
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es cloro.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es t-butilo.
- 20 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es cicloalquilo.
6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R² es ciclopropilo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de





y sales del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 7, seleccionado de



5 y sales del mismo.

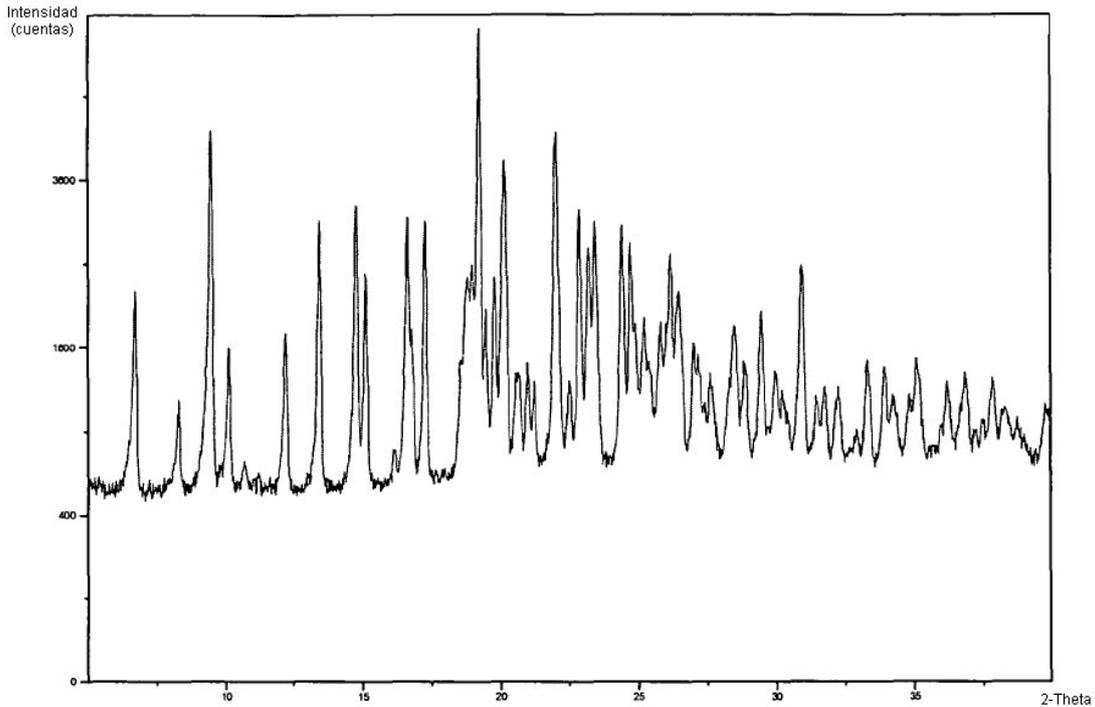
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que dicho compuesto es el ácido libre de la forma II anhidra que tiene una única transición térmica cuando se analiza usando DSC, siendo dicha única transición térmica una transición endotérmica a 203°C.
10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que dicha única transición térmica es una transición endotérmica a 203,22°C.
11. Compuesto según la reivindicación 8, en el que dicho compuesto es el ácido libre de la forma II anhidra que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico característico en términos de 2-theta a 19,2.
12. Compuesto según la reivindicación 11, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende además un pico característico en términos de 2-theta a 9,5.

15

13. Compuesto según la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende además picos característicos en términos de 2-theta a 22,0, 20,2, 17,2 y 16,6.
14. Compuesto según la reivindicación 13, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos característicos en términos de 2-theta, tal como se expone en la siguiente figura 8, que incluye la presentación como tabla de los datos de rayos X de polvo

5

Espectros de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo de forma II anhidra del compuesto de ejemplo 14



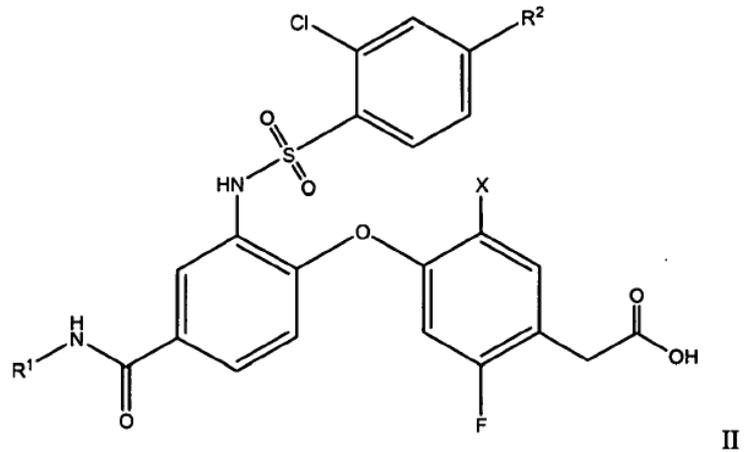
Presentación en forma de tabla de los datos de rayos X de polvo

2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p =primario s = secundario
19,2	100	p
9,5	95,64	p
22,0	73,31	p
20,2	56,38	p
17,2	52,51	p
16,6	50,67	p
13,4	45,10	p
14,8	42,35	p
6,7	41,61	p
15,1	37,44	p
12,2	28,21	s
19,8	24,37	s
10,1	23,45	s
8,3	12,52	s

10

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

16. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de asma, EPOC, rinitis alérgica o dermatitis.
17. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar asma, EPOC, rinitis alérgica o dermatitis.
- 5 18. Procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula II



en la que

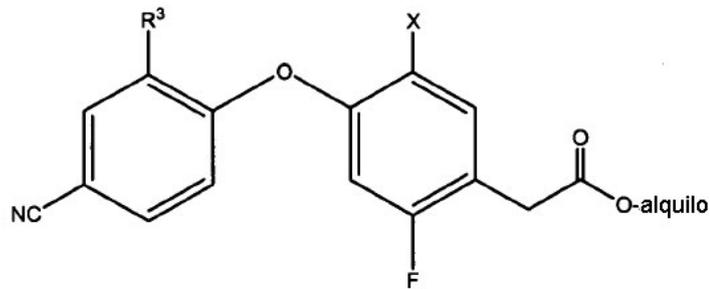
R¹ es t-butilo;

R² es alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o cicloalquilo; y

X es cloro o fluoro;

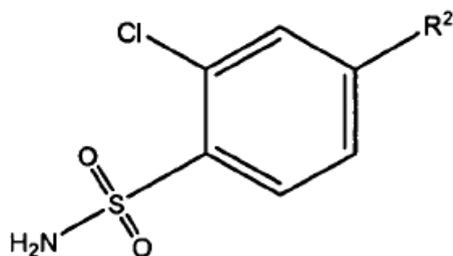
10

que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula A



en la que R³ es cloro, bromo, yodo, -OS(O)₂-alquilo o -OS(O)₂-arilo;

con un compuesto de fórmula B

**B**

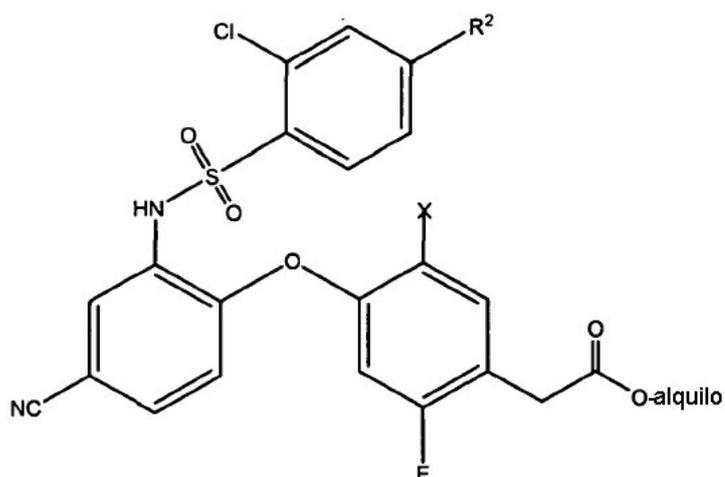
en presencia de

a) un catalizador de metal de transición; y

b) una base;

5

para formar un compuesto de fórmula C

**C.**

en la que el alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'-SO₂NR''R''', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, en los que R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tioalcoxilo no sustituidos o grupos aril-alquilo (C₁-C₄), y en los que, cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros.

10

15

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el metal de transición comprende paladio.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que la fuente de paladio se selecciona de (η^3 -C₃H₅)₂Pd₂Cl₂, Pd₂(dba)₃, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, y Pd(dba)₂.

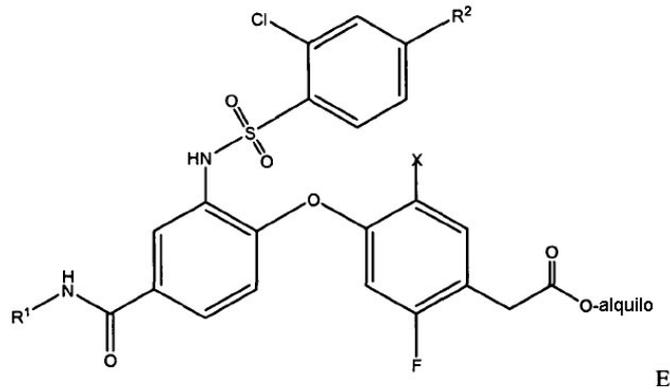
21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el catalizador de metal de transición comprende el ligando t-butil-2-di-tercbutilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo.

20

22. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula C se pone en contacto además con un compuesto de fórmula D

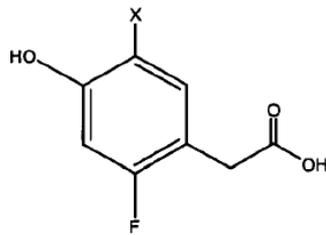


en presencia de un ácido para formar un compuesto de fórmula E

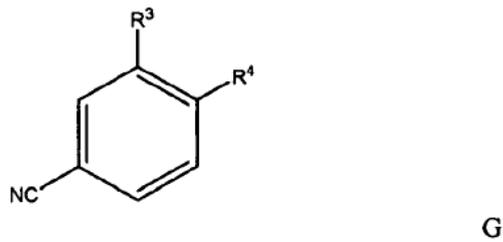


en el que el compuesto de fórmula E se hidroliza posteriormente para formar un compuesto de fórmula II.

- 5 23. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula A se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula F



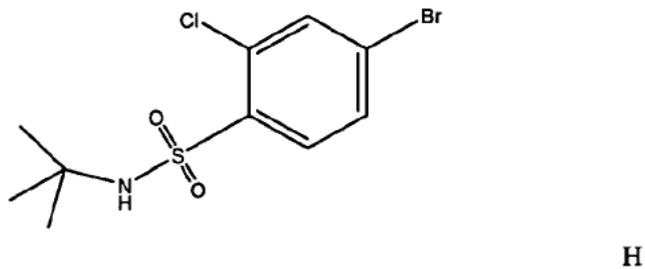
con un compuesto de fórmula G



en la que R⁴ es halógeno u OTs;

- 10 en presencia de una base.

24. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula B se prepara mediante un procedimiento que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula H



con un compuesto seleccionado de R^2 -BY y R^2 -M- X^1

en los que Y es $-(OR)_2$, $-F_3^-$ o R^2 ;

R es independientemente H, alquilo, arilo o arilalquilo;

o los dos grupos R pueden combinarse para formar pinacol o catecol;

5 R' es alquilo, o los dos grupos R' pueden combinarse para formar 9-borabicyclononano (9-BBN);

M es Zn o Mg; y

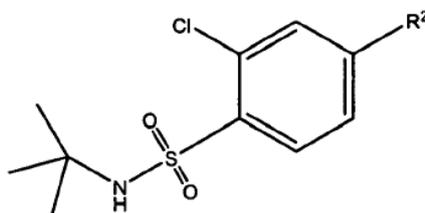
X^1 es Cl, Br o I;

en presencia de un

a) un catalizador de metal de transición; y

10 b) una base;

para formar un compuesto de fórmula J



J

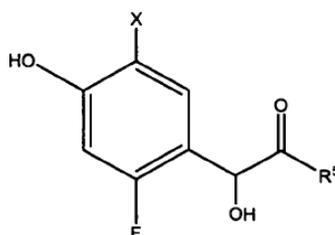
25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el metal de transición comprende paladio.

15 26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que la fuente de paladio se selecciona de $(\eta^3-C_3H_5)_2Pd_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, Pd/C, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, y $Pd(dba)_2$.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, en el que el catalizador de metal de transición comprende un ligando seleccionado de triarilfosfinas y trialquilfosfinas.

28. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el compuesto de fórmula J se trata posteriormente con ácido para formar un compuesto de fórmula B.

20 29. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el compuesto de fórmula F se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula K



K

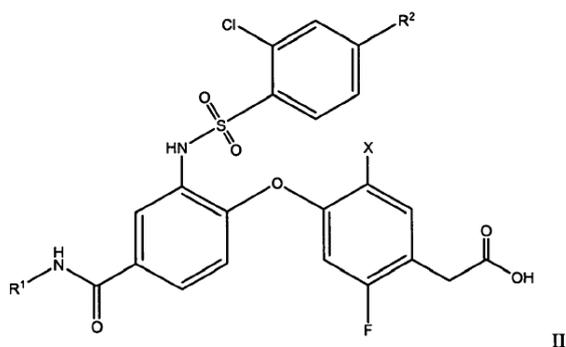
en la que R^5 es CN, $-C(=O)OH$ o $-C(=O)O$ -alquilo

con cualquiera de

25 (1) yoduro de hidrógeno acuoso o una sal de yoduro de metal en presencia de un ácido fuerte; o

(2) un reductor en presencia de un ácido.

30. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una fórmula II



y en el que el compuesto se prepara mediante el procedimiento según la reivindicación 22

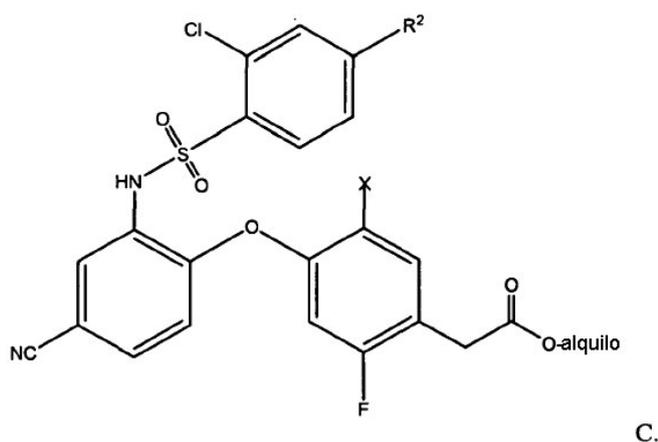
en la que

R¹ es t-butilo;

5 R² es alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o cicloalquilo; y

X es cloro o fluoro.

31. Producto intermedio de fórmula C



en la que

10 R² es alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo o cicloalquilo; y

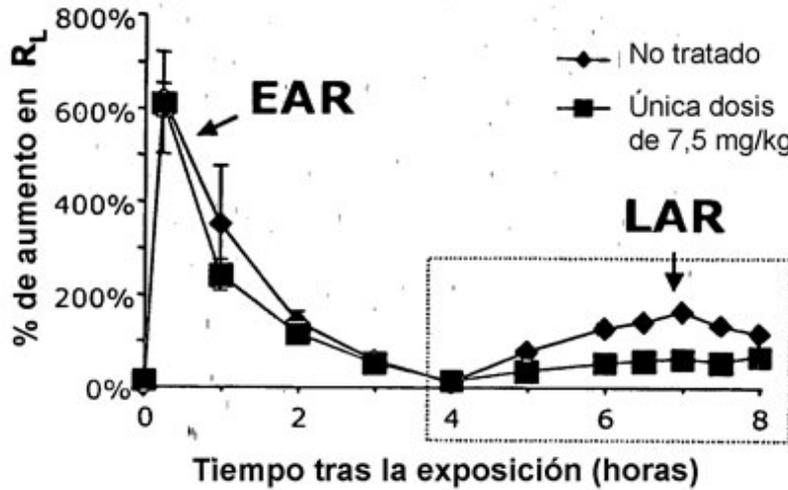
X es cloro o fluoro, y

15 en la que el alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''-C(O)NR''R''', -NR''-SO₂NR''R''', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, en los que R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tioalcoxilo no sustituidos o grupos aril-alquilo (C₁-C₄), y en los que, cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros.

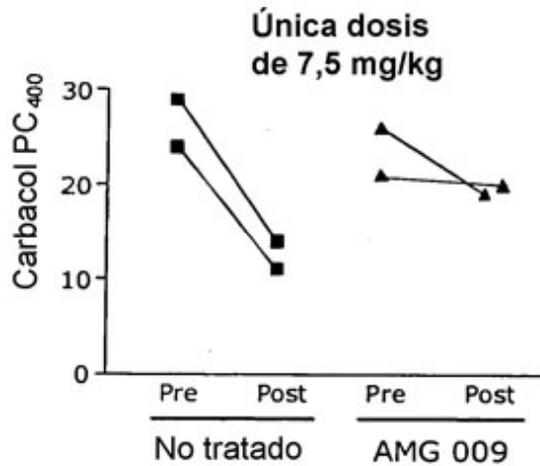
20

EVALUACIÓN DE AMG 009 EN EL MODELO DE ASMA DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS DE OVEJA

AMG 009 inhibe la respuesta tardía de las vías respiratorias (LAR) inducida por antígeno cuando se dosifica a una única dosis de 7,5 mg/kg

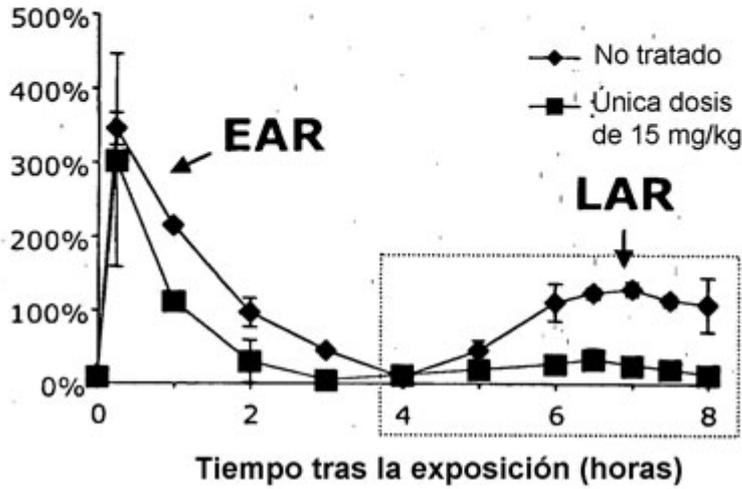


AMG 009 inhibe el desarrollo inducido por antígeno de hiperreactividad de las vías respiratorias frente a carbacol cuando se dosifica a una única dosis de 7,5 mg/kg

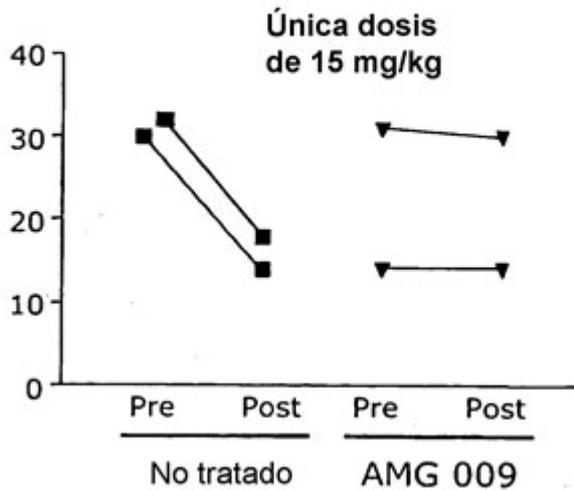


EVALUACIÓN DE AMG 009 EN EL MODELO DE ASMA DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS DE OVEJA

AMG 009 inhibe la respuesta tardía de las vías respiratorias (LAR) inducida por antígeno cuando se dosifica a una única dosis de 15 mg/kg



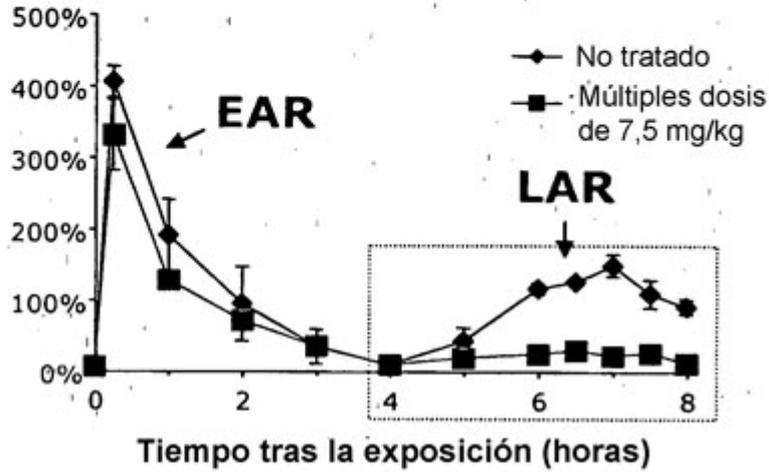
AMG 009 inhibe el desarrollo inducido por antígeno de hiperreactividad de las vías respiratorias frente a carbacol cuando se dosifica a una única dosis de 15 mg/kg



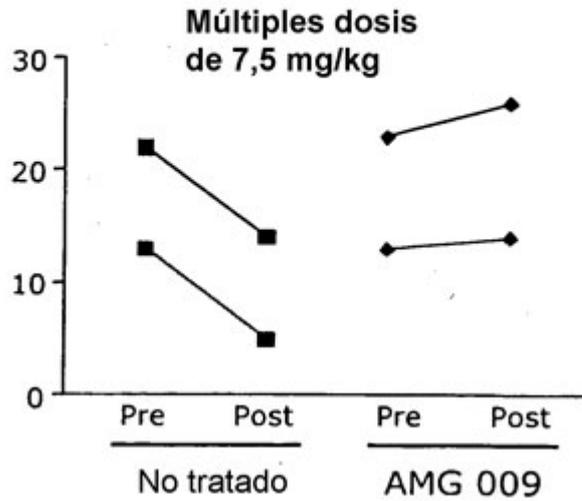
3/18

EVALUACIÓN DE AMG 009 EN EL MODELO DE ASMA DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS DE OVEJA

AMG 009 inhibe la respuesta tardía de las vías respiratorias (LAR) inducida por antígeno cuando se dosifica a múltiples dosis de 7,5 mg/kg



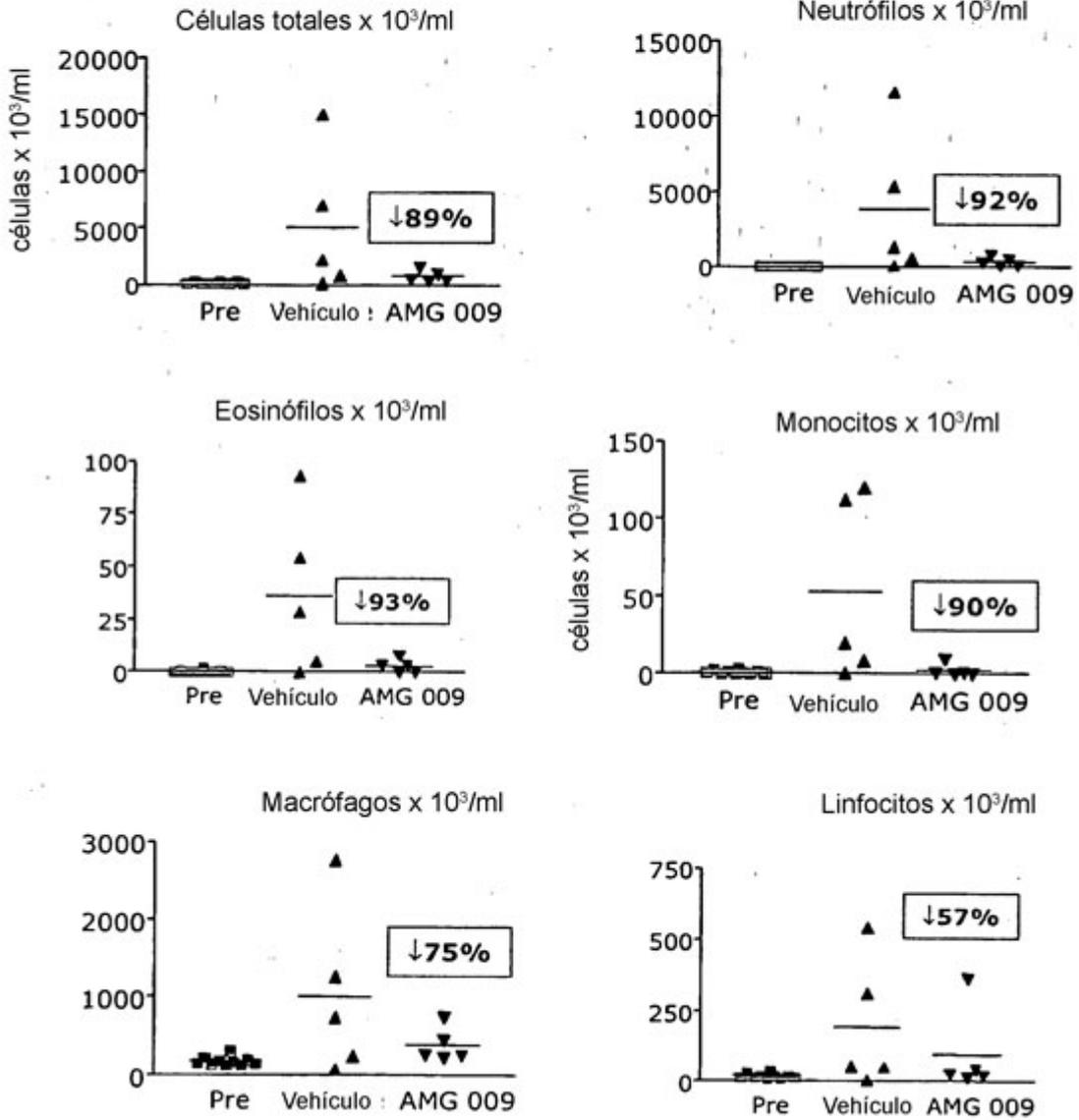
AMG 009 inhibe el desarrollo inducido por antígeno de hiperreactividad de las vías respiratorias frente a carbacol cuando se dosifica a múltiples dosis de 7,5 mg/kg



4/18

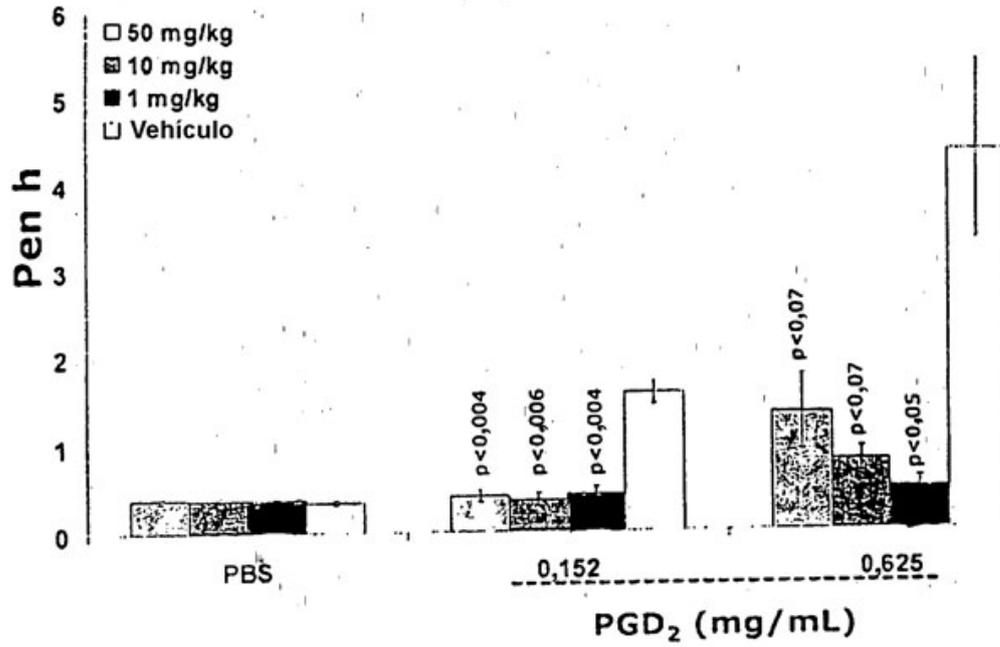
EVALUACIÓN DE AMG 009 EN EL MODELO DE ASMA DE INFLAMACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS DE OVEJA

El tratamiento con AMG 009 inhibe el reclutamiento inducido por alérgeno de células inflamatorias al pulmón (BAL)



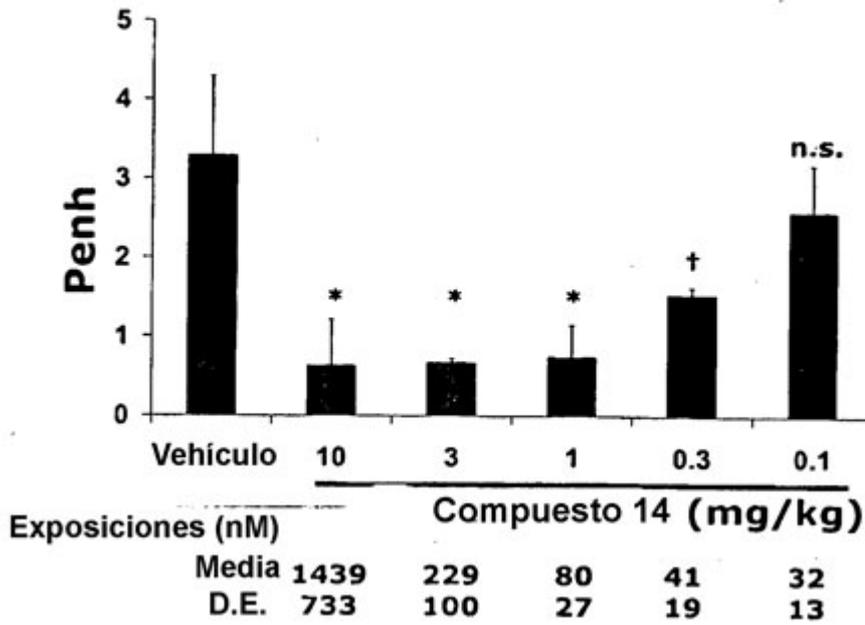
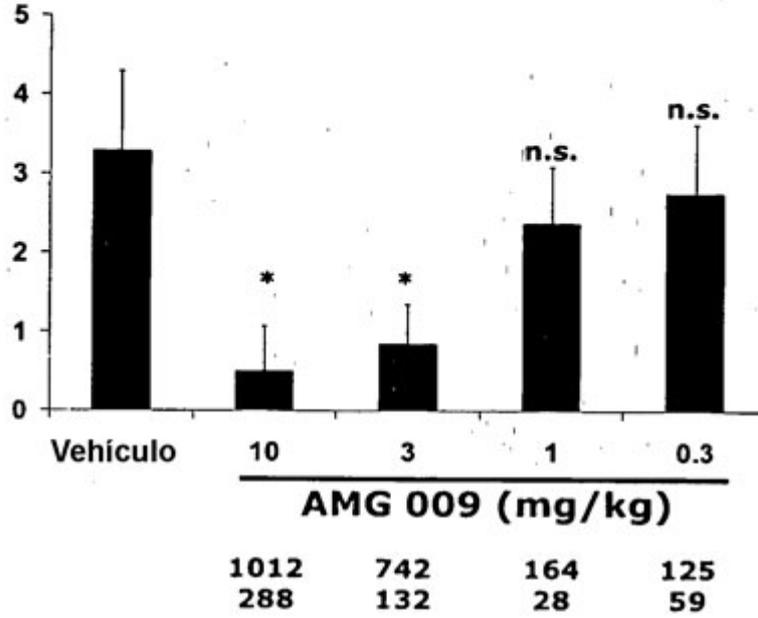
5/18

EL COMPUESTO DE EJEMPLO 14 INHIBE LA CONSTRICCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS MEDIADA POR PGD₂ AEROSOLIZADO EN COBAYAS



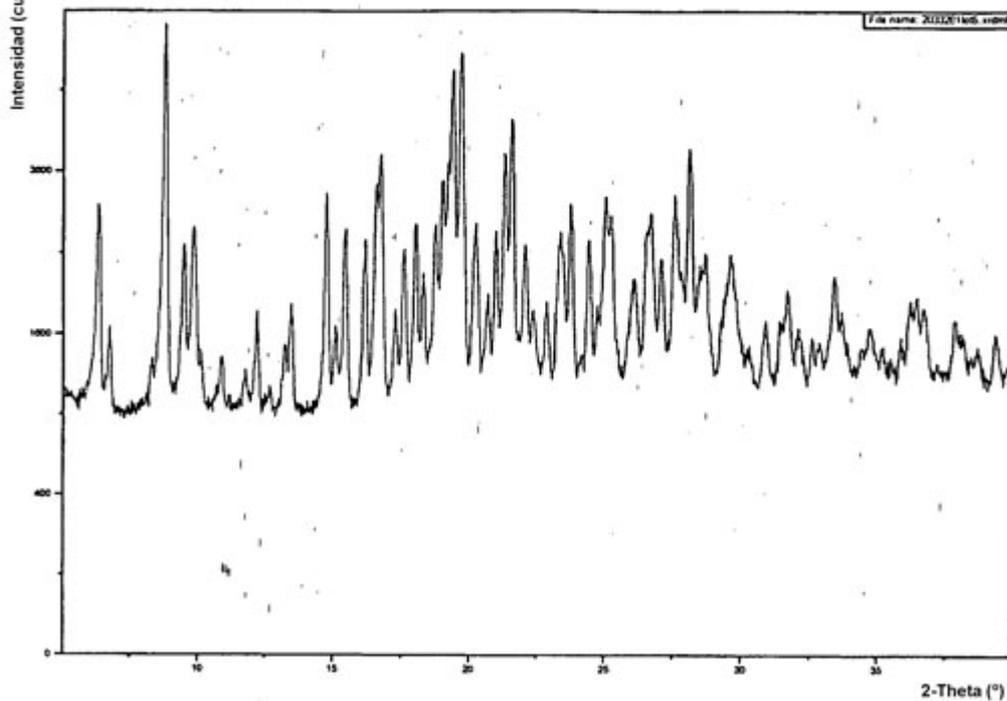
6/18

**INHIBICIÓN DE LA CONSTRICCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN COBAYAS--
COMPARACIÓN DE AMG 009 Y EL COMPUESTO DE EJEMPLO 14**



7/18

**Espectros de difracción de rayos X de polvo para
el polimorfo de forma I del compuesto de ejemplo 14**

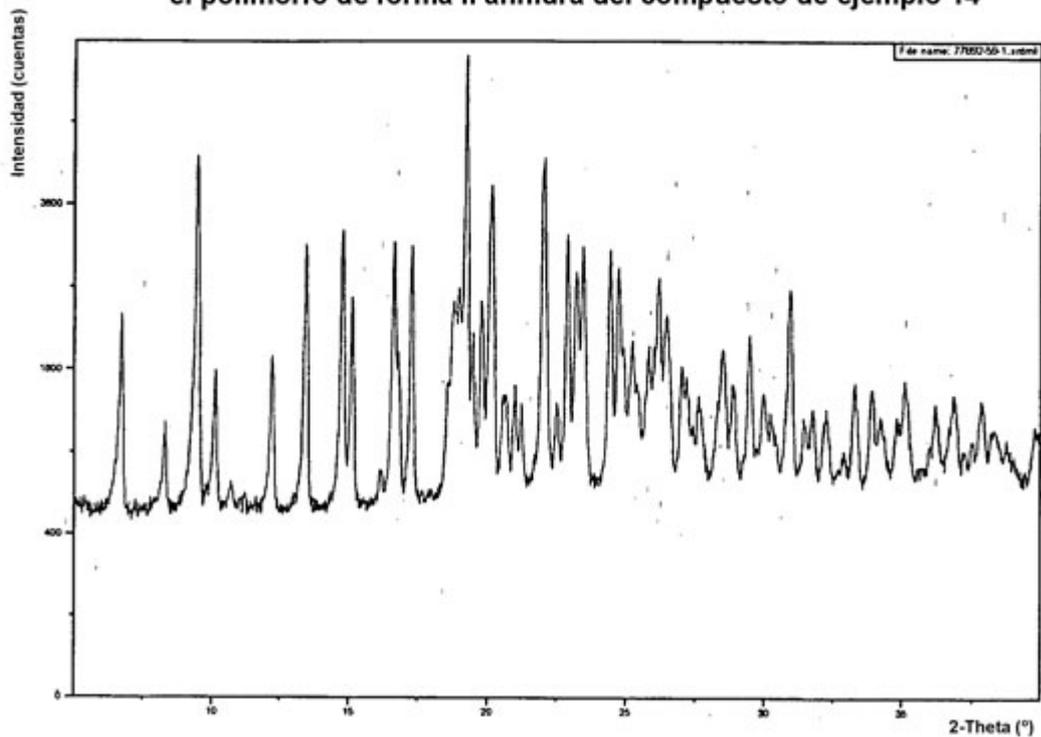


Presentación en forma de tabla de los datos de rayos X de polvo

2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p = primario s = secundario
6,3	42,6	p
6,8	13,7	s
8,8	100	p
9,5	30,57	s
9,9	38,31	p
12,2	18,01	s
14,7	46,66	p
15,4	39,36	s
16,2	35,56	p
17,6	32,96	s
18,0	38,89	p
18,3	23,88	s
19,4	79,04	p
19,7	94,92	p
20,2	37,66	p

8/18

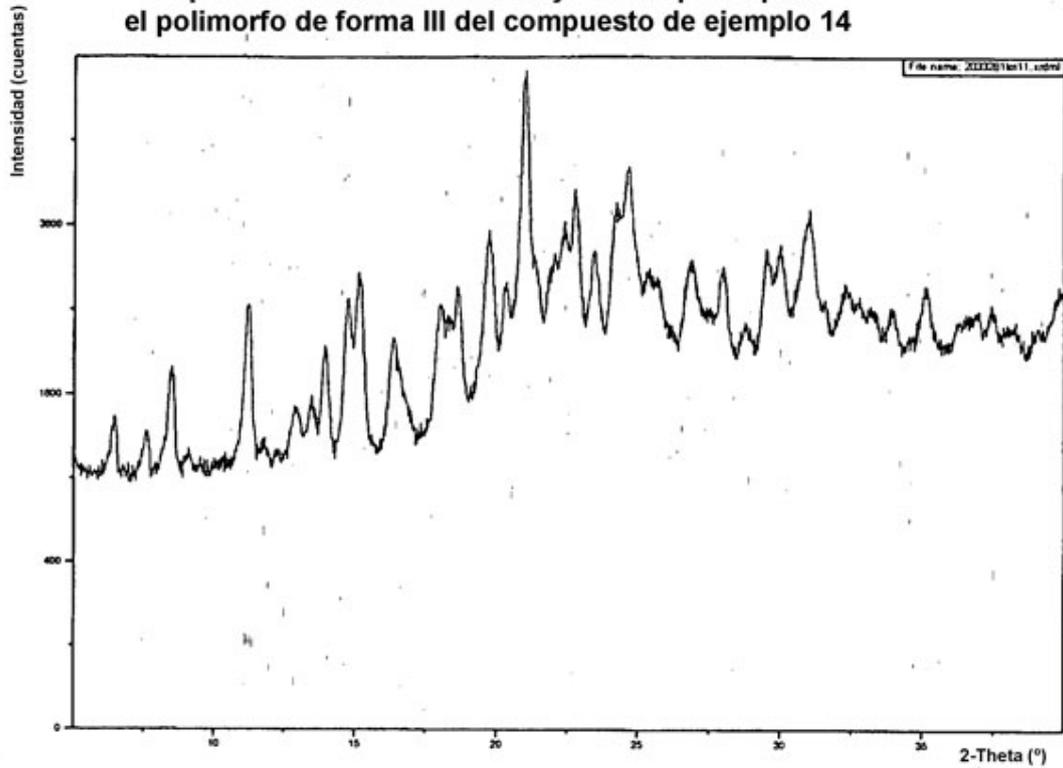
**Espectros de difracción de rayos X de polvo para
el polimorfo de forma II anhidra del compuesto de ejemplo 14**



2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p = primario s = secundario
19,2	100	p
9,5	95,64	p
22,0	73,31	p
20,2	56,38	p
17,2	52,51	p
16,6	50,67	p
13,4	45,10	p
14,8	42,35	p
6,7	41,61	p
15,1	37,44	p
12,2	28,21	s
19,8	24,37	s
10,1	23,45	s
8,3	12,52	s

9/18

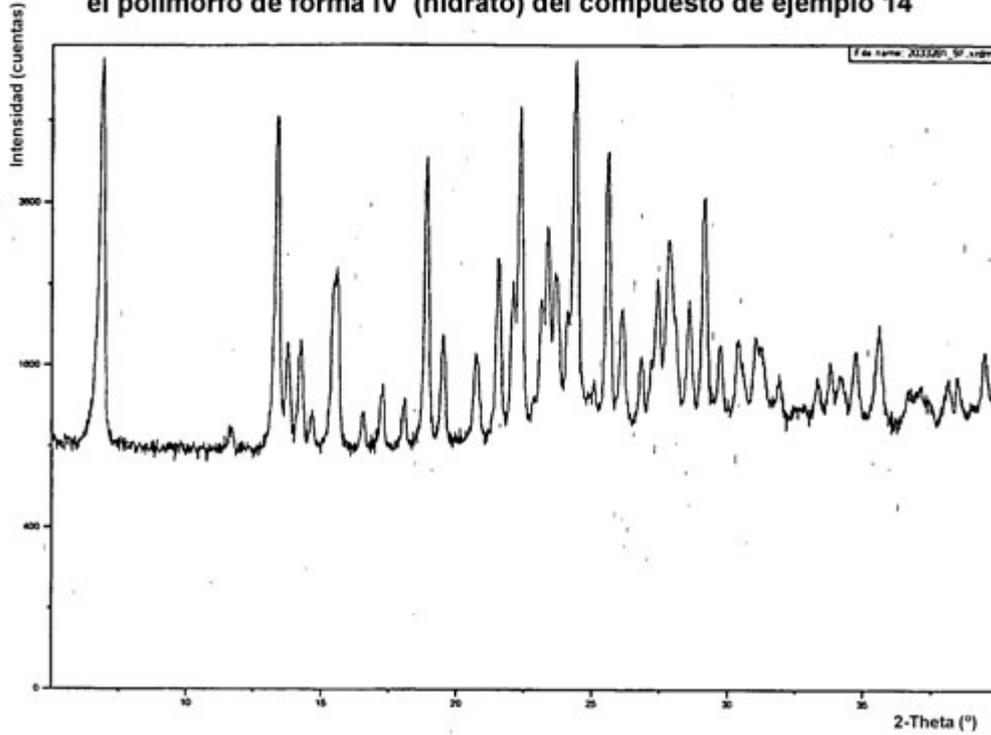
Espectros de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo de forma III del compuesto de ejemplo 14



2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p = primario s = secundario
6,4	12,3	s
7,6	9,39	s
8,5	25,03	p
11,2	45,63	p
12,9	14,47	s
13,4	13,62	s
13,9	29,83	p
14,7	39,94	p
15,1	50,75	p
19,7	56,19	p
20,9	100	P

10/18

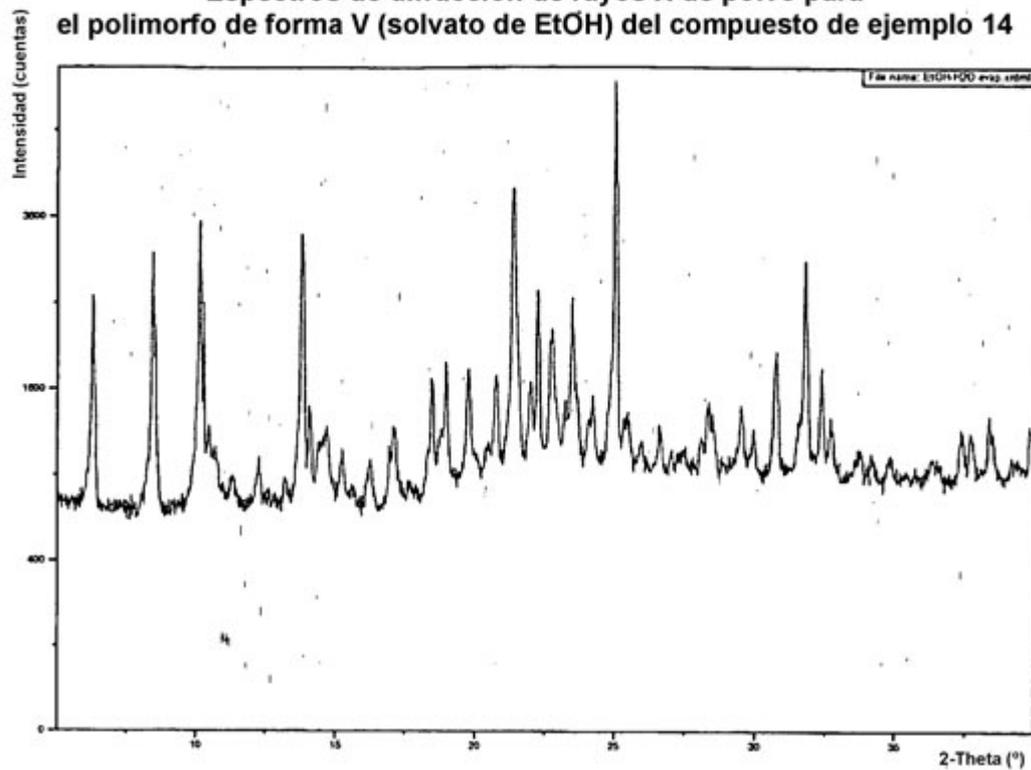
Espectros de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo de forma IV (hidrato) del compuesto de ejemplo 14



2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p = primario s = secundario
6,9	95,84	p
13,4	79,57	p
13,8	17,76	s
14,2	19,43	s
14,6	5,94	s
16,5	6,13	s
17,2	9,99	s
18,0	7,47	s
18,9	67,58	p
19,5	21,04	s
20,7	15,13	s
21,5	38,61	p
22,3	84,29	p
24,4	100	p

11/18

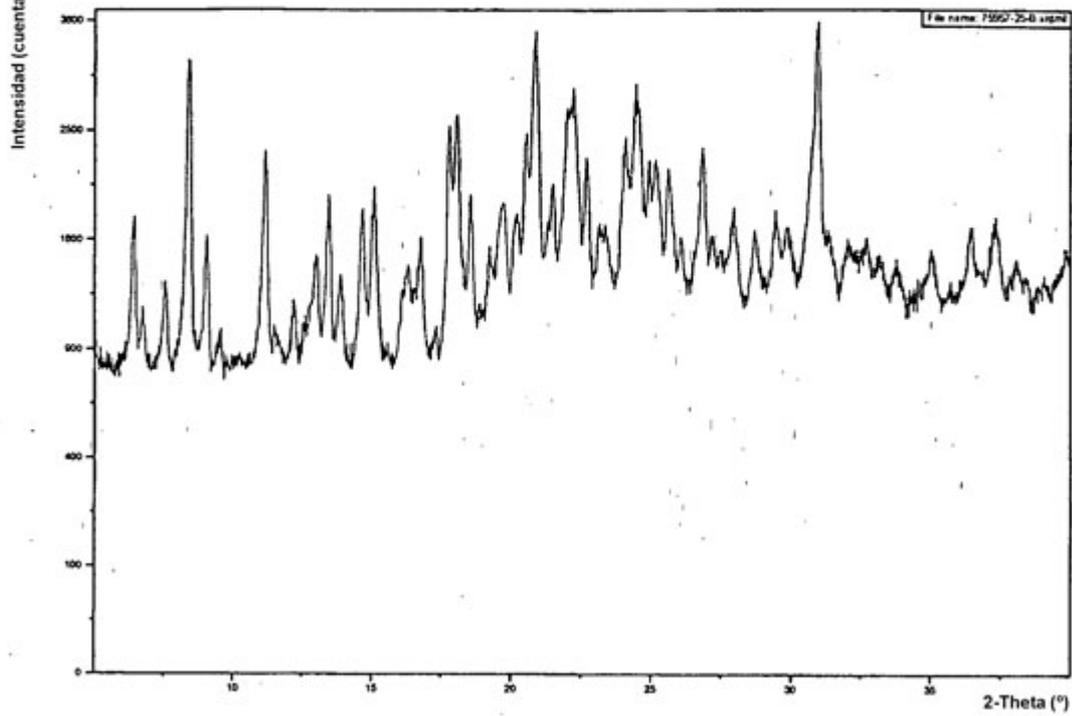
**Espectros de difracción de rayos X de polvo para
el polimorfo de forma V (solvato de EtOH) del compuesto de ejemplo 14**



2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p = primario s = secundario
6,3	32,00	p
8,4	37,65	p
10,1	49,54	p
13,8	49,46	p
18,4	18,65	s
18,9	19,14	s
19,7	17,68	s
20,7	16,03	s
21,3	55,84	p
22,0	13,08	s
22,2	35,14	p
22,7	22,76	s
23,5	24,05	p
25,0	100	p

12/18

**Espectros de difracción de rayos X de polvo para
el polimorfo de forma VI (hidrato) del compuesto de ejemplo 14**



2-theta	Intensidad (%)	Tipo de pico p = primario s = secundario
6,4	41,62	p
6,8	13,60	s
7,5	22,04	s
8,4	100	p
9,0	37,47	s
11,1	62,66	p
13,4	46,79	p
13,9	23,68	s
14,6	40,05	p
15,1	44,33	p
17,8	60,89	p
18,0	69,33	p
20,8	65,55	p

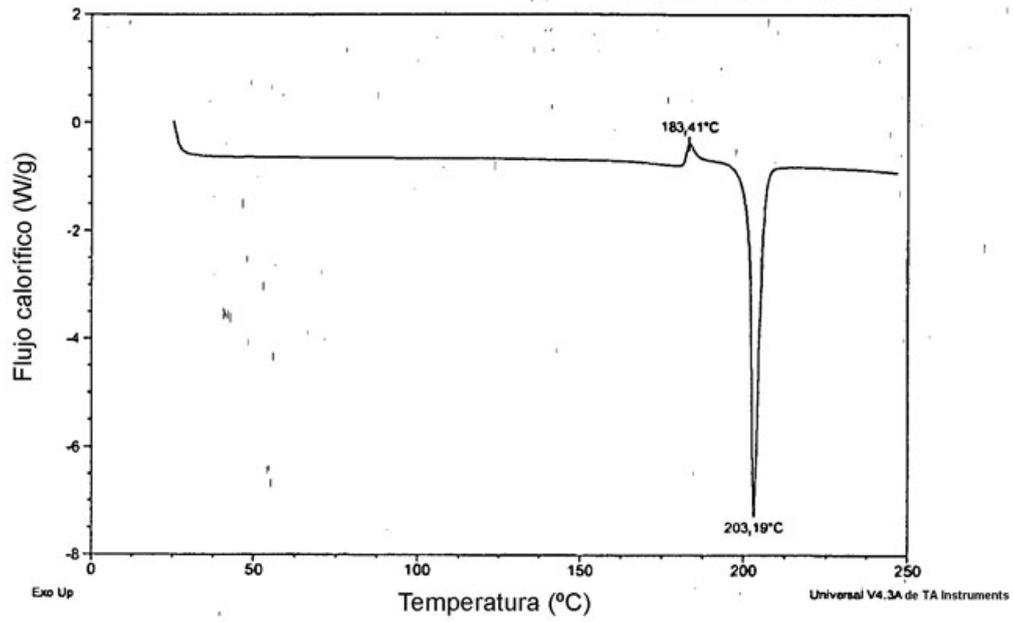
13/18

Termograma DSC del polimorfo de forma I del compuesto de ejemplo 14
Velocidad de calentamiento = 10°C por minuto

Muestra : 2033281 lote 6
Tamaño : 1,3200 mg
Método : Rampa

DSC

Archivo: G:\Data\DSC\CRTH2\2033281\lot6.002
Operador: YL
Fecha de ejecución: 07-Ago-2006 10:03
Instrumento: DSC Q100 V9.6 Build 290



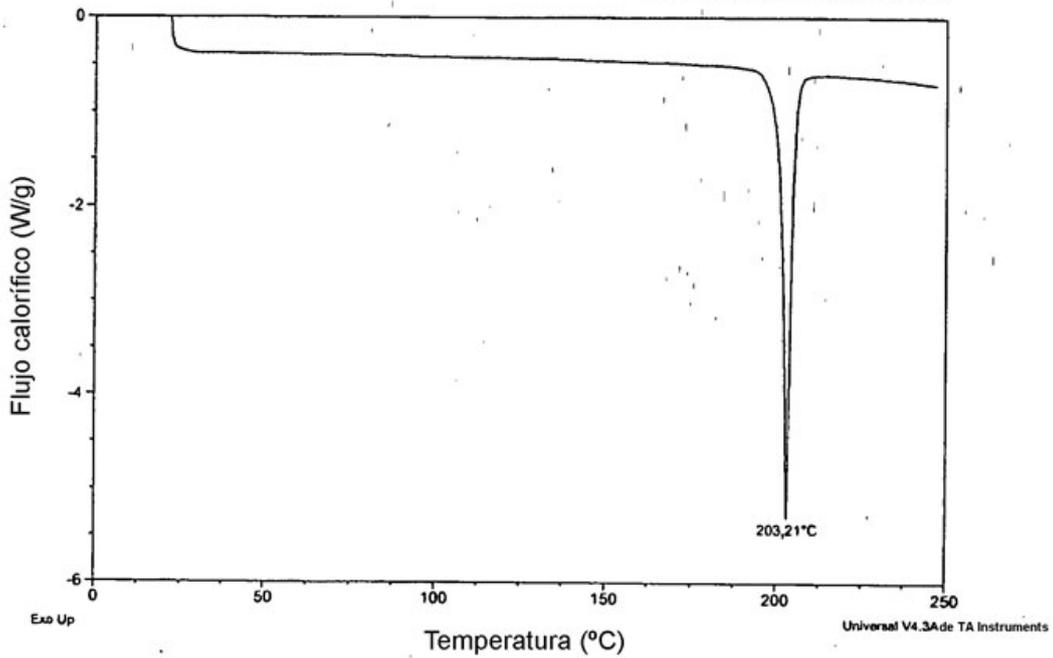
14/18

Termograma DSC del polimorfo de forma II (anhidra) del compuesto de ejemplo 14
Velocidad de calentamiento = 10°C por minuto

Muestra: 77892-59-1
Tamaño: 1,0600 mg

DSC

Archivo: G:\Data\DSC\CRTH2\77892-59-1.002
Operador: YL
Fecha de ejecución: 27-Abr-2007 14:04
Instrumento: DSC Q100 V9.8 Build 296



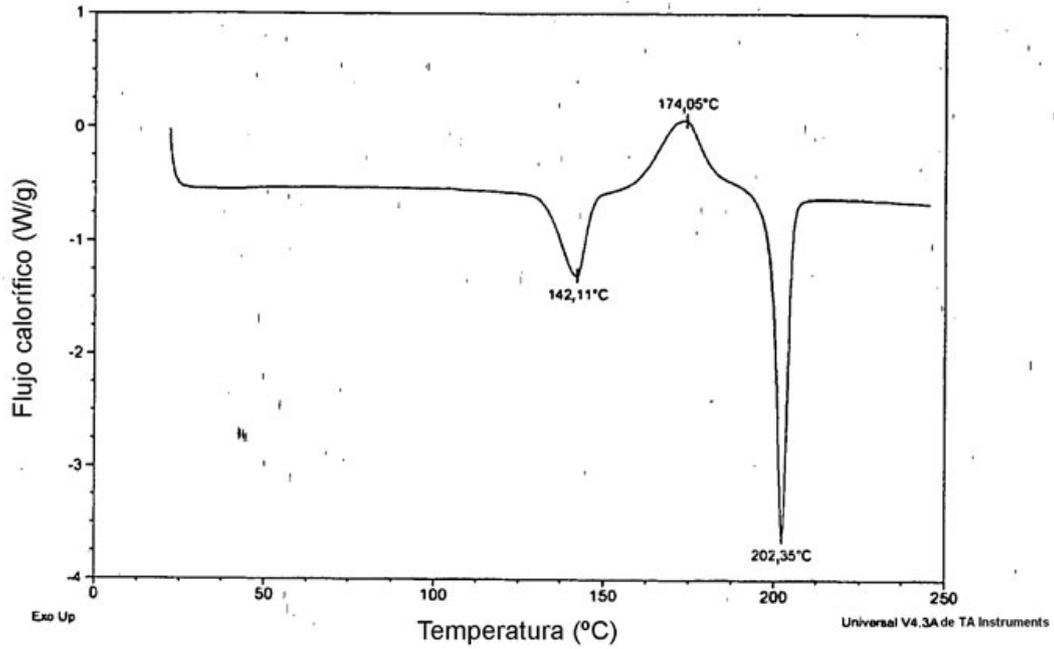
15/18

Termograma DSC del polimorfo de forma III (anhidra) del compuesto de ejemplo 14
Velocidad de calentamiento = 10°C por minuto

Muestra: 2033281 lote 11
Tamaño: 1,2600 mg

DSC

Archivo: G:\Data\DSC\CRTH2\2033281lot11.001
Operador: YL
Fecha de ejecución: 23-Oct-2006 13:07
Instrumento: DSC Q100 V9.6 Build 290



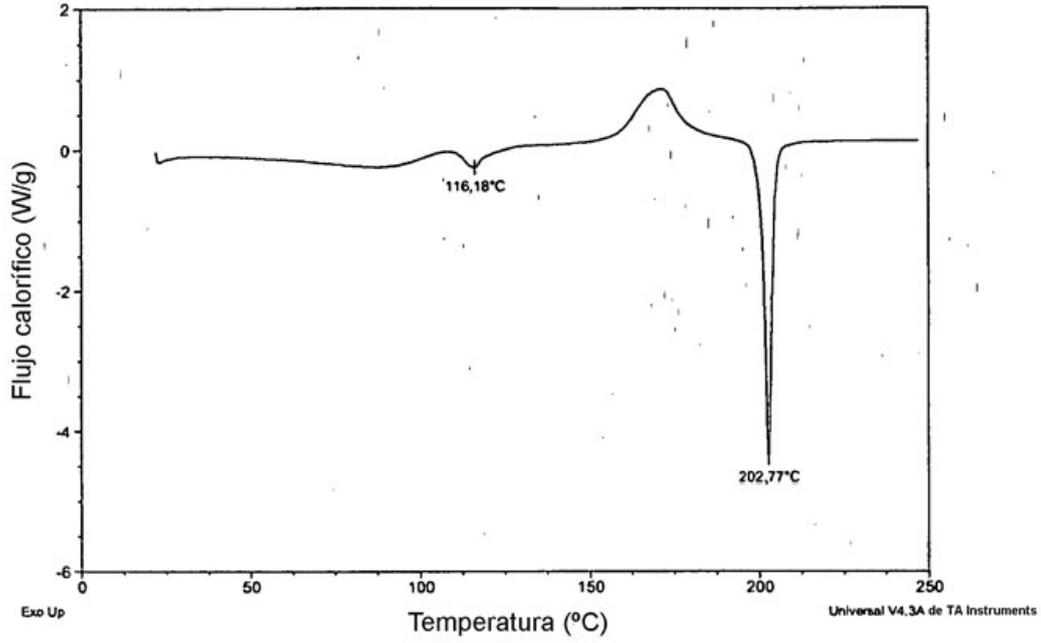
16/18

Termograma DSC del polimorfo de forma IV (hidrato) del compuesto de ejemplo 14
Velocidad de calentamiento = 10°C por minuto

Muestra: suspensión espesa en agua de forma 4
Tamaño: 0,5600 mg
Método: Rampa

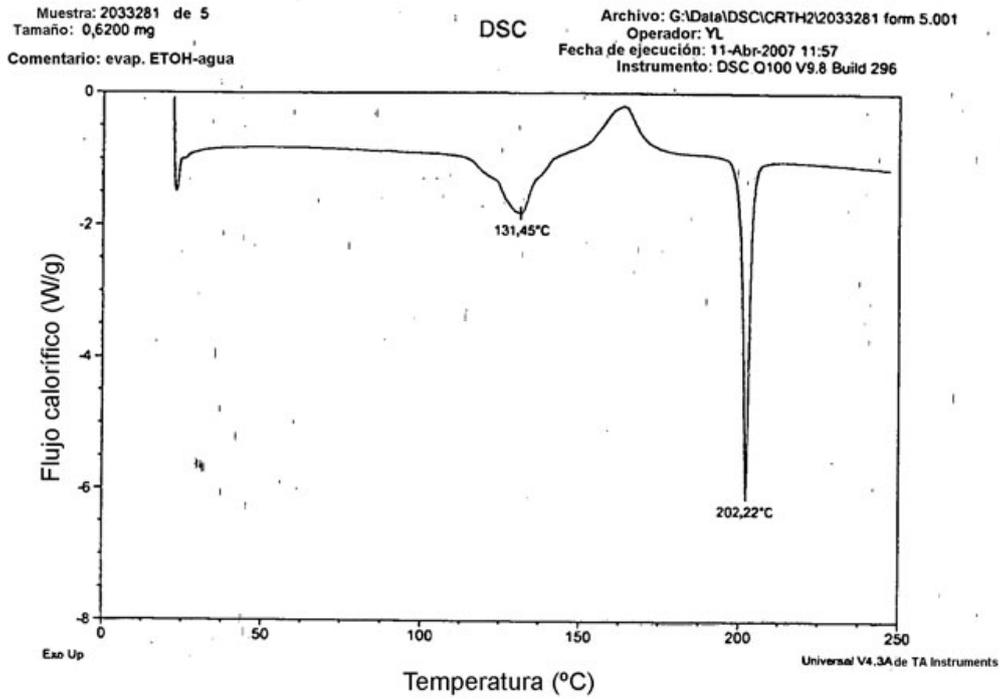
DSC

Archivo: G:\Data\DSC\CRTH2\form4 water slurry.001
Operador: YL
Fecha de ejecución: 02-Ago-2007 10:53
Instrumento: DSC Q100 V9.8 Build 296



17/18

Termograma DSC del polimorfo de forma V (solvato de EtOH) del compuesto de ejemplo 14
Velocidad de calentamiento = 10°C por minuto



18/18

Termograma DSC del polimorfo de forma VI (hidrato) del compuesto de ejemplo 14
Velocidad de calentamiento = 10°C por minuto

