

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 373**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2011 E 11751740 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2606044**

54 Título: **Compuestos que actúan en múltiples receptores de prostaglandina proporcionando una respuesta anti-inflamatoria general**

30 Prioridad:

20.08.2010 US 375406 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2014

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

MARTOS, JOSE L.;
CARLING, WILLIAM R.;
WOODWARD, DAVID F.;
WANG, JENNY W. y
KANGASMETSA, JUSSI J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 485 373 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que actúan en múltiples receptores de prostaglandina proporcionando una respuesta anti-inflamatoria general

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta Solicitud está relacionada con la Solicitud de Patente US No. de Serie 61/375.406, presentada el 20 de agosto, 2010.

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 10 Esta invención se refiere a compuestos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) DP₁, FP, TP, EP₁, EP₃ y EP₄. Los presentes compuestos tienen la estructura general mostrada más adelante y actúan en diferentes receptores de prostaglandina para proporcionar de esta manera una respuesta anti-inflamatoria general.

Antecedentes de la técnica relacionada

- 15 El receptor EP₁ es un receptor transmembrana 7 y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. PGE₂ también tiene afinidad para los otros receptores EP (tipos EP₂, EP₃ y EP₄). El receptor EP₁ está asociado con la contracción del músculo liso, dolor (en particular inflamatorio, neuropático y visceral), inflamación, actividades alérgicas, regulación renal y secreción de mucosidad gástrica o entérica.

- 20 La prostaglandina E₂ (PGE₂) ejerce alodinia a través del subtipo de receptor EP₁ e hiperalgesia a través de los receptores EP₂ y EP₃ en la médula espinal del ratón. Además, se ha mostrado que en el ratón con inactivación de EP₁ las respuestas de sensibilidad al dolor se reducen aproximadamente un 50%. El antagonista del receptor EP₁ (ONO-8711) reduce la hiperalgesia y alodinia en un modelo de rata de lesión por constricción crónica e inhibe la hiperalgesia mecánica en un modelo de roedor de dolor post-operatorio. Se ha demostrado la eficacia de los antagonistas del receptor EP₁ en el tratamiento del dolor visceral en un modelo humano de hipersensibilidad. Así, los ligandos prostaglandina selectivos, agonistas o antagonistas, dependiendo de qué subtipo de receptor de prostaglandina E se esté considerando, tienen propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo convencional y, además, inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas y tienen efectos anti-cancerosos. Estos compuestos tienen una capacidad disminuida para inducir algunos de los efectos secundarios basados en mecanismo de los AINEs, que son inhibidores indiscriminados de la ciclooxigenasa. En particular, los compuestos tienen un potencial reducido para toxicidad cardiovascular, un efecto reducido en los tiempos de hemorragia y una capacidad disminuida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina. Además, como resultado de no afectar rutas de prostaglandina potencialmente beneficiosas, estos agentes pueden tener una eficacia aumentada sobre los AINEs y/o inhibidores de COX-2. (Véase Pub. No. US 2005/0065200 para otras enfermedades que pueden tratarse con antagonistas del receptor EP₄).

- 35 Los receptores EP₃ se han implicado en el dolor e hiperalgesia e hiperpirexia. Así, los antagonistas de EP₃ pueden ser útiles para tratar el dolor, inflamación y fiebre. Los usos adicionales incluyen el tratamiento del parto prematuro, trastornos de vejiga sobre activa, cáncer y enfermedad cardiovascular.

- 40 El receptor TP (también conocido como TxA₂) es un subtipo de receptor prostanoide estimulado por el mediador endógeno tromboxano. La activación de este receptor resulta en varias acciones fisiológicas provocadas principalmente por sus efectos de agregación de plaquetas y constrictores del músculo liso, oponiéndose así a los de la activación del receptor de prostaciclina.

- 45 Los receptores TP se han identificado en los riñones humanos en el tejido vascular glomerular y extraglomerular. La activación de los receptores TP constriñe los capilares glomerulares y suprime las velocidades de filtración glomerular indicando que los antagonistas del receptor TP podrían ser útiles para la disfunción renal en glomerulonefritis, diabetes mellitus y sepsis.

- 50 La activación de los receptores TP induce broncoconstricción, un incremento en la permeabilidad microvascular, formación de edema mucosal y secreción de mucosidad, que son rasgos característicos típicos del asma bronquial. Los antagonistas de TP se han investigado como tratamientos potenciales del asma resultando, por ejemplo, en Seratrodast (AA-2414) activo oralmente. Ramatrobán es otro antagonista del receptor TP que actualmente está siendo sometido a ensayos clínicos de fase III como un compuesto anti-asmático.

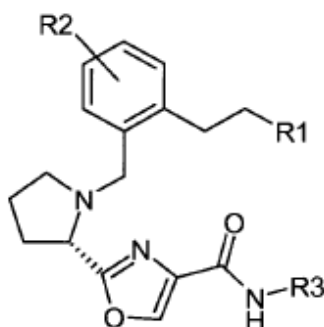
5 Como el receptor DP₁ puede desencadenar una respuesta asmática en determinados individuos, los compuestos que tienen propiedades antagonistas de DP₁ pueden ser útiles como fármacos anti-asmáticos. (Véase Pub. No. 2004/0162323) para la descripción de otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas de DP). Finalmente, el receptor FP modula la presión intraocular y media la contracción del músculo liso de los músculos del esfínter en el tracto gastrointestinal y el útero. Así, los antagonistas del receptor FP son útiles para tratar trastornos reproductores. (Véase Patente US No. 6.511.999 para otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas del receptor FP).

Resumen de la invención

10 Esta invención proporciona compuestos, que son N-alquil-2-(1-(2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamidas, por ejemplo, N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamidas en los que el sustituyente 5 se selecciona del grupo que consiste en radicales halo y alquiloxi.

Algunas realizaciones de la invención se describen en los párrafos siguientes:

- 15 1. Un compuesto, que es una N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida en el que el sustituyente 5 se selecciona del grupo que consiste en radicales halo y alquiloxi.
2. El compuesto del párrafo 1 en el que dicho radical alquilo es un radical n-alquilo.
3. El compuesto del párrafo 2 en el que dicho radical n-alquilo comprende de 5 a 10 átomos de carbono.
4. El compuesto de los párrafos 1-3 en el que dicho radical n-alquilo es octilo.
5. El compuesto de los párrafos 1-2 en el que dicho radical alquilo es un radical cicloalquilo.
- 20 6. El compuesto del párrafo 5 en el que dicho radical cicloalquilo es un radical ciclohexil-n-alquilo.
7. El compuesto de los párrafos 5-6 en el que dicho radical ciclohexil-n-alquilo es ciclohexilbutilo.
8. El compuesto del párrafo 1 en el que el sustituyente 5 se selecciona del grupo que consiste en flúor y cloro.
9. El compuesto del párrafo 1 en el que dicho alquiloxi se selecciona del grupo que consiste en metiloxi y dioxol.
- 25 10. Un compuesto, que se selecciona del grupo que consiste en N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida, ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoyl)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico y ésteres de alquilo de éste, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en radicales halo y alquiloxi.
11. El compuesto de los párrafos 1-10 en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en
 - 30 (S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-fluoro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida,
 - (S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-metoxi-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida,
 - (S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-cloro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida,
 - 35 N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-[[6-(3-oxo-3-[[trifluorometilsulfonamido]propil)-1,3-benzodioxol-5-il]metil]pirrolidin-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida y
 - 2-{1-[5-fluoro-2-(3-oxo-3-[[trifluorometil]sulfonil]amino]propil)bencil]pirrolidin-2-il}-N-octil-1,3-oxazol-4-carboxamida.
12. Un compuesto que tiene la fórmula siguiente:



en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en CO_2R_7 y $\text{CON}(R_7)\text{SO}_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo pueden estar sustituidos con halo o haloalquilo,

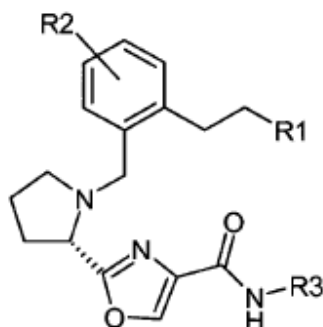
R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, OR_7 y $\text{OC}(R_7)_2\text{O}$; y

- 5 R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; con la condición, sin embargo, de que cuando R_1 es CO_2R_7 , R_2 no es H.
13. El compuesto del párrafo 12 en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, OCH_3 y $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$.
14. El compuesto del párrafo 12 en el que R_3 es alquilo.
- 10 15. El compuesto de los párrafos 12-13 en el que, R_3 es $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2R_7$, en el que n es un número entero de 4 a 9 y R_7 es H o ciclohexilo.
16. El compuesto del párrafo 12 en el que, R_7 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, i-propilo, trifluorometilo y ciclopropilo.
17. El compuesto del párrafo 12 en el que, R_1 es NHSO_2R_7 .
- 15 18. El compuesto del párrafo 17 en el que, R_7 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, i-propilo, trifluorometilo y ciclopropilo.
19. El compuesto de los párrafos 12 y 17 en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, OCH_3 y $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$.
20. El compuesto de los párrafos 12 y 17 en el que, R_3 es $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2R_7$, en el que n es un número entero de 4 a 9 y R_7 es H o ciclohexilo.
- 20 21. Un método para preparar una N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)encil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida que comprende hacer reaccionar el ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico correspondiente con ácido cianúrico y trifluorometanosulfonamida para rendir dicha N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)encil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida.
- 25 22. El método del párrafo 21 en el que dicho ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico se prepara hidrolizando el éster de alquilo propiónico correspondiente, es decir, éster de alquilo del ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico para rendir dicho ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico.
- 30 23. El método del párrafo 22 en el que dicho éster de alquilo del ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico se prepara haciendo reaccionar el aldehído correspondiente y prolina, es decir, alquilamida del ácido 2R-Pirrolidin-2-il-oxazol-4-carboxílico se hace reaccionar con éster de alquilo del ácido 3-(4-sustituido-2-formil-fenil)-propiónico para rendir dicho éster de alquilo del ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico.
24. Un método según cualquiera de los párrafos 21, 22 ó 23 en el que el sustituyente fenilo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi y dioxol.
- 35 25. Un método según cualquiera de los párrafos 21, 22 ó 23 en el que dicho N-alquilo se selecciona del grupo que consiste en octilo y ciclohexilbutilo.

26. Un método según cualquiera de los párrafos 21, 22 ó 23 en el que dicho éster de alquilo de ácido propiónico es éster metílico de ácido propiónico.

27. Un método según el párrafo 26 en el que dicho ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoi)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico se hace reaccionar con ácido cianúrico en presencia de piridina a reflujo, la mezcla de reacción resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y agua para separar un producto orgánico crudo y dicho producto orgánico crudo se disuelve en CH_2Cl_2 y DMAP, se añade trifluorometanosulfonamida y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno para rendir dicha N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)encil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida.

28. Un compuesto para uso como un medicamento en el que el compuesto tiene la fórmula siguiente:



en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en CO_2R_7 y $\text{CON}(R_7)\text{SO}_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo pueden estar sustituidos con halo o haloalquilo,

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, OR_7 y $\text{OC}(R_7)_2\text{O}$; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; con la condición, sin embargo, de que cuando R_1 es CO_2R_7 , R_2 no es H.

29. Un compuesto para uso según el párrafo 28 en el que dicho compuesto se administra para tratar enfermedades o afecciones mediadas por el receptor DP_1 , FP , EP_1 , EP_3 , TP y/o EP_4 .

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra el esquema de reacción para la preparación de determinados compuestos aldehído intermedios que son útiles para preparar los compuestos de esta invención; y,

La Figura 2 muestra el esquema de reacción para la preparación de compuestos de esta invención a partir del producto de reacción de los aldehídos de la Figura 1 y un compuesto prolina.

Descripción detallada de la invención

Los términos siguientes se usan para definir la invención descrita.

"Alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquilo de 4 a 10 carbonos, lo más preferiblemente 4 a 8 carbonos. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y semejantes. El grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, =O, =S, NO_2 , halógeno, dimetil amino y SH.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado cíclico. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 12 carbonos. Más preferiblemente, tiene de 4 a 7 carbonos, lo más preferiblemente 5 ó 6 carbonos.

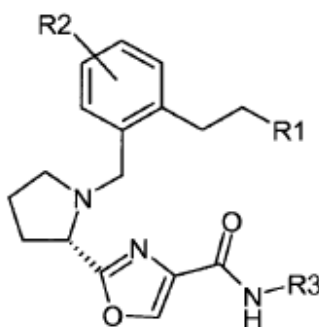
"Arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema electrónico pi conjugado e incluye grupos arilo carbocíclicos, arilo heterocíclicos y biarilo. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, halógeno, COOR^6 , NO_2 , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, SR^6 , sulfoxi, sulfona, CN y OR^6 , en el que R^6 es alquilo.

"Arilo carbocíclico" se refiere a un grupo arilo en el que los átomos del anillo son carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos del anillo, siendo el resto de los átomos del anillo carbono. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Así, los grupos arilo heterocíclicos incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilo inferior pirrolo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y semejantes. Preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene de 2 a 10 carbonos. Más preferiblemente, tiene de 3 a 10 carbonos, lo más preferiblemente 3 carbonos.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable y a su uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) DP₁, FP, EP₁, EP₃ y EP₄. Los compuestos de esta invención también son útiles para tratar afecciones mediadas por la acción de ligandos para el receptor de tromboxano (TP).

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general:



en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en CO₂R₇ y CON(R₇)SO₂R₇ en el que R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo pueden estar sustituidos con halo o haloalquilo, por ejemplo, flúor o fluoroalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, OR₇ y OC(R₇)₂O;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; con la condición, sin embargo, de que cuando R₁ es CO₂R₇, R₂ no es H;

Preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en CO₂H, CO₂C₃H₇ y NHSO₂R₇. Más preferiblemente R₁ es NHSO₂R₇;

Preferiblemente, R₇ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, i-propilo, trifluorometilo y ciclopropilo;

Preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CH₃O, OCH₂O y H; y,

Preferiblemente, R₃ es (CH₂)_nCH₂R₇, en el que n es un número entero de 4 a 9 y R₇ es H o ciclohexilo.

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

(S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-fluoro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-metoxi-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-cloro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida;

N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-[[6-(3-oxo-3-[[trifluorometilsulfonamido]propil]-1,3-benzodioxol-5-il]metil]pirrolidin-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida; y,

2-{1-[5-fluoro-2-(3-oxo-3-[[trifluorometil]sulfonyl]amino]propil)bencil]pirrolidin-2-il}-N-octil-1,3-oxazol-4-carboxamida.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos para preparar compuestos similares - aunque sean compuestos que se indican como antagonistas del receptor de tromboxano A₂ o inhibidores de la tromboxano A₂ sintetasa - como se muestra en la Patente US 5.280.034, que se incorpora en la presente memoria

por referencia. Como se muestra en las Figuras 1 y 2, preferiblemente, algunos de los compuestos preferidos de la presente invención se preparan por un método para preparar una N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida que comprende hacer reaccionar el ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico correspondiente con ácido cianúrico y trifluorometanosulfonamida para rendir dicha N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida. En el método anterior, dicho ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico puede hacerse reaccionar con ácido cianúrico en presencia de piridina, u otra base adecuada, a reflujo, la mezcla de reacción resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye para separar el producto orgánico, preferiblemente con acetato de etilo y agua y dicho producto orgánico crudo se disuelve en CH₂Cl₂ y DMAP, se añade trifluorometanosulfonamida y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno u otro gas inerte para rendir dicha N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida.

Dicho ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico puede prepararse hidrolizando el éster de alquilo propiónico correspondiente, es decir, éster de alquilo del ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico para rendir dicho ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico.

Dicho éster de alquilo del ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico se prepara haciendo reaccionar el aldehído correspondiente y prolina, es decir, puede hacerse reaccionar alquilamida del ácido 2R-Pirrolidin-2-il-oxazol-4-carboxílico con éster de alquilo del ácido 3-(4-sustituido-2-fenil)-propiónico para rendir dicho éster de alquilo del ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico.

Preferiblemente, el sustituyente fenilo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi y dioxiol.

Preferiblemente, dicho N-alquilo se selecciona del grupo que consiste en octilo y ciclohexilbutilo.

Preferiblemente, dicho éster de alquilo de ácido propiónico es éster metílico de ácido propiónico.

Los reactivos y condiciones usados en las Figuras 1 y 2 y los Ejemplos pueden abreviarse como sigue:

Ac es acetilo o acetato;

DCM es diclorometano;

TFA es ácido trifluoroacético;

DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;

DMF es dimetilformamida;

Me es metilo;

Et es etilo;

THF es tetrahidrofurano;

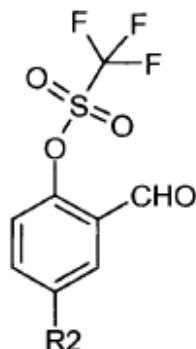
DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico;

HMTA es hexametilentetramina; y,

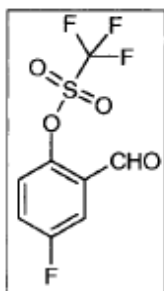
HBTU es hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

Los ejemplos siguientes tienen como objetivo ilustrar la presente invención.

EJEMPLO 1**Método General 1**

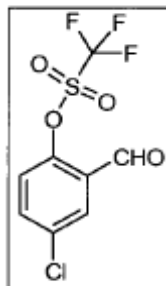
5 Se añadió por partes N-Fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,41 g, 3,94 mmoles) a una disolución del Fenol (3,57 mmoles) y trietilamina (0,56 mL, 4 mmoles) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó toda la noche. La reacción se paró con agua (3 mL) y la mezcla se extrajo con dietil éter (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó en vacío. El compuesto crudo se purificó por columna en un cartucho SPE de 20 g usando 20% CH₂Cl₂/80% iso-hexano como eluyente para proporcionar el triflato deseado como un líquido negro (98%).

10 Ejemplo 1a

Ácido trifluoro-metanosulfónico-4-fluoro-2-formil-fenil éster

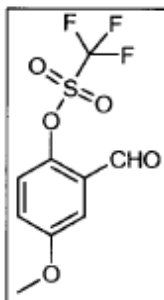
¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 10,26 (s, 1H, CHO), 7,69 (m, 1H, ArH), 7,45 (m, 2H, ArH). ¹⁹F-RMN(CDCl₃, 300 MHz) γ -73,1, -110

15 Ejemplo 1b

Ácido trifluoro-metanosulfónico-4-Cloro-2-formil

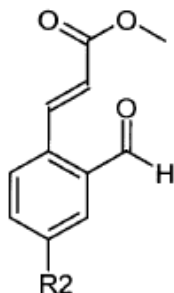
¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 10,22 (s, 1H, CHO), 7,95 (d, 1H, J= 2,6 Hz, ArH), 7,68 (dd, 1H, J= 2,6, 8,6 Hz, ArH), 7,38 (d, 1H, J= 8,6 Hz, ArH). ¹⁹F-RMN(CDCl₃, 300 MHz) -73,2

Ejemplo 1c

Ácido trifluoro-metanosulfónico-4-metoxi-2-formil

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,26 (s, 1H, CHO), 7,29 (m, 3H, ArH), 3,90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ -73,2

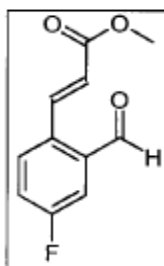
5 Ejemplo 2

Método General 2

10 Una mezcla del triflato (del Método general 1) (3,37 mmoles), acrilato de metilo (0,70 ml), trietilamina (0,9 ml, 6,8 mmoles) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,026 g) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 16h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (10 ml) y el compuesto se extrajo con éter (3 x 10 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con disolución salina concentrada (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a sequedad en vacío.

Después, el compuesto crudo se purificó por columna en un cartucho de Sílice de 25G usando 30% EtOAc/70% iso-hexano como eluyente para proporcionar el éster conjugado como un sólido marrón claro (41%).

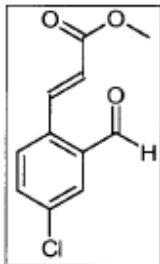
Ejemplo 2a

15 **Éster metílico del ácido (E)-3-(4-Fluoro-2-formil-fenil)-acrílico**

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,30 (s, 1H, CHO), 8,43 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,61 (m, 2H, ArH), 7,34 (m, 1H, ArH), 6,37 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,85 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ -110

Ejemplo 2b

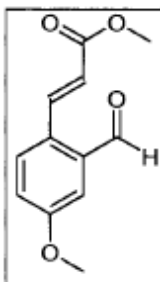
Éster metílico del ácido (E)-3-(4-Cloro-2-formil-fenil)-acrílico



$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,25 (s, 1H, CHO), 8,41 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,84 (s, 1H, ArH), 7,88 (s, 2H, ArH), 6,37 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,82 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

5 Ejemplo 2c

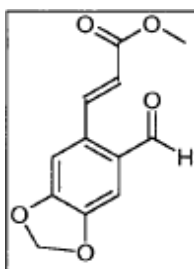
Éster metílico del ácido (E)-3-(4-Metoxi-2-formil-fenil)-acrílico



10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,35 (s, 1H, CHO), 8,47 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,61 (d, 1H, $J = 8,6 \text{ Hz}$, ArH), 7,39 (s, 1H, ArH), 7,16 (m, 1H, ArH), 6,33 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,83 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo 2d

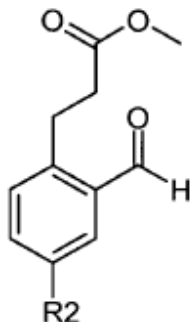
Éster metílico del ácido (E)-3-(6-Formil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrílico



15 Este derivado se preparó según el método general 2 pero empezando a partir del bromuro aromático disponible comercialmente.

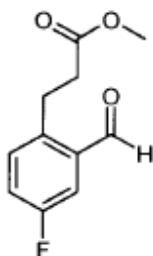
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,27 (s, 1H, CHO), 8,45 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,37 (s, 1H, ArH), 7,07 (s, 1H, ArH), 6,33 (d, 1H, $J = 15,9 \text{ Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,12 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3,85 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo 3

Método General 3

- 5 El éster metílico insaturado (del Método general 2) (0,3 mmoles) se disolvió en una mezcla de THF (2 mL) y MeOH (4 ml). Se añadió catalizador de Paladio en Alúmina (35 mg) y la suspensión se agitó durante 1,5h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó en vacío para proporcionar un sólido amarillo (70%).

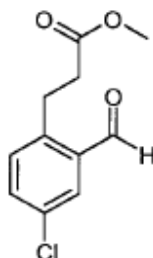
Ejemplo 3a

Éster metílico del ácido 3-(4-Fluoro-2-formil-fenil)-propiónico

10

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,30 (s, 1H, CHO), 7,61 (m, 2H, ArH), 7,34 (m, 1H, ArH), 3,85 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2,88 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2,63 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ -110

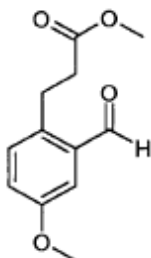
Ejemplo 3b

Éster metílico del ácido 3-(4-Cloro-2-formil-fenil)-propiónico

15

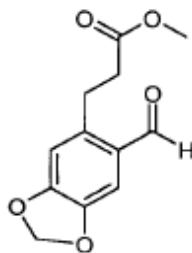
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 10,25 (s, 1H, CHO), 7,84 (s, 1H, ArH), 7,88 (s, 2H, ArH), 3,82 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2,87 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2,59 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$).

Ejemplo 3c

Éster metílico del ácido 3-(4-Metoxi-2-formil-fenil)-propiónico

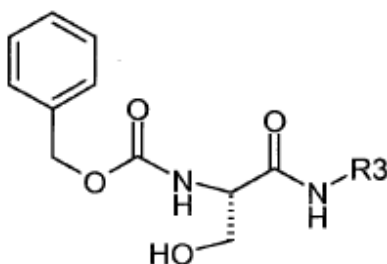
5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 10,35 \text{ (s, 1H, CHO)}, 7,61 \text{ (d, 1H, } J=8,6\text{Hz, ArH)}, 7,39 \text{ (s, 1H, ArH)}, 7,16 \text{ (m, 1H, ArH)}, 3,91 \text{ (s, 3H, -OCH}_3\text{)}, 3,83 \text{ (s, 3H, -CO}_2\text{CH}_3\text{)}, 2,92 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me)}, 2,61 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me)}.$

Ejemplo 3d

Éster metílico del ácido 3-(6-Formil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-propiónico

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 10,27 \text{ (s, 1H, CHO)}, 7,37 \text{ (s, 1H, ArH)}, 7,07 \text{ (s, 1H, ArH)}, 6,12 \text{ (s, 2H, -OCH}_2\text{O-)}, 3,85 \text{ (s, 3H, -CO}_2\text{CH}_3\text{)}, 2,93 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me)}, 2,63 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me)}.$

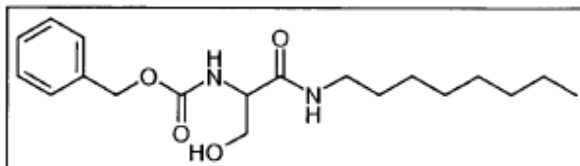
Ejemplo 4

Método General 4

15 Una disolución de L-Serina protegida por Z (5g, 20,9 mmoles), amina (25,1 mmoles), WSC (6 g, 31,4 mmoles), N-metilmorfolina (2,55 ml, 23 mmoles) en DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16h bajo una atmósfera de nitrógeno.

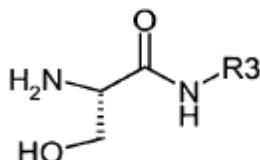
20 La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en vacío y el residuo se re-disolvió en EtOAc (100 ml). Esta disolución se lavó con disolución 2M de HCl (2x75 ml), sat. Disolución de bicarbonato de sodio (2x75mL), disolución salina concentrada (2x75 mL) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó para proporcionar la serinamida protegida por Z como un sólido blanco (64%).

Ejemplo 4a

Éster bencílico del ácido (2-Hidroxi-1-octilcarbamoil-etil)-carbámico

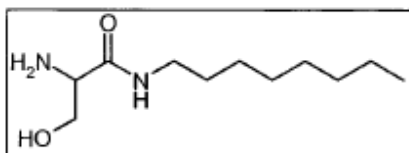
5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 7,37 (m, 5H, ArH), 6,56 (m, 1H, NH), 5,83 (m, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, ArCH₂-), 4,16 (m, 2H, CH₂OH), 3,67 (m, 1H, NHCHCO), 3,24 (m, 2H, CONHCH₂-), 1,49 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,27 (m, 10H, -CH₂-CH₂-), 0,89 (m, 3H, -CH₃)

Ejemplo 5

Método General 5

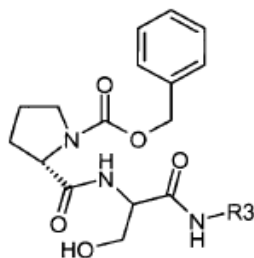
10 La serinamida protegida por Z (del Método general 4) (0,98 mmoles) se disolvió en una mezcla de THF (25 ml) y MeOH (18 ml). Después, se añadió Pd(OH)₂ (52 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. El hidróxido de paladio se eliminó por filtración a través de *Hyflo* y el filtrado se evaporó en vacío para proporcionar la serina amida libre como un sólido amarillo (98%).

Ejemplo 5a

15 2-Amino-3-hidroxi-N-octil-propionamida

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 3,84-3,73 (m, 2H, CH₂OH), 3,47 (m, 1H, NHCHCO), 3,26 (m, 2H, CONHCH₂-), 2,49 (bs, 2H, NH₂), 1,52 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,29 (m, 10H, -CH₂-CH₂-), 0,89 (m, 3H, -CH₃)

Ejemplo 6

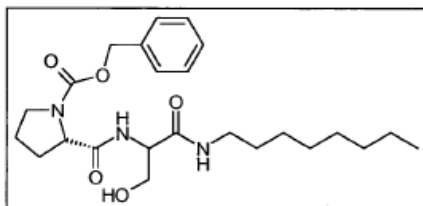
20 Método General 6

A una disolución de N-benciloxicarbonil-L-prolina (14,86 mmoles) y serina amida libre (del Método General 5) (16,35 mmoles) en dimetilformamida (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió N-metilmorfolina (3,6 mL, 32,7 mmoles), seguido de HBTU (6,2 g, 16,35 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

Después de este tiempo, la disolución se concentró en vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La disolución se lavó con disolución 2M HCl (100 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración en vacío rindió el compuesto deseado como un aceite espeso.

Ejemplo 6a

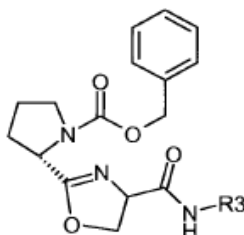
5 **Éster bencílico del ácido 2R-(2-Hidroxi-1-octilcarbamoil-etilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico**



¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 7,35 (m, 5H, ArH), 5,15 (s, 2H, ArCH₂-), 4,48 (m, 1H, NCHCONH), 4,33 (m, 2H, CH₂OH), 4,07 (m, 1H, NHCHCO), 3,59 (m, 2H, CH₂NCO), 3,19 (m, 2H, CONHCH₂-), 2,20 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,94 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,49 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,27 (m, 10H, -CH₂-CH₂-), 0,88 (m, 3H, -CH₃)

10 Ejemplo 7

Método General 7



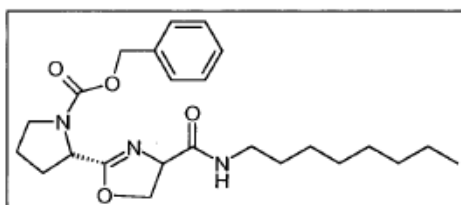
15 A una disolución de amida (del método general 6) (14,86 mmoles) en diclorometano (200 ml), a -25°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió disolución al 40% de deoxo-flúor (17,09 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h.

Después de este tiempo, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (200 mL) y la mezcla se diluyó con más CH₂Cl₂ (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada saturada (150 ml) y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración en vacío rindió el compuesto crudo como un aceite espeso.

20 El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice usando un gradiente de disolvente empezando desde acetato de etilo/iso-hexano 1:1 a acetato de etilo/metanol 9:1, para aislar el compuesto del título como un aceite espeso (72%).

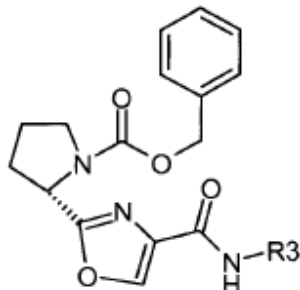
Ejemplo 7a

Éster bencílico del ácido 2R-(4-Octilcarbamoil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico



25 ¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 7,37 (m, 5H, ArH), 5,12 (s, 2H, ArCH₂-), 4,70-4,30 (m, 4H, NCHCONH + CH₂O- + NHCHCO), 3,55 (m, 2H, CH₂NCO), 3,22 (m, 2H, CONHCH₂-), 2,22 (m, 1H, -CH₂-CH₂-), 2,05 (m, 3H, -CH₂-CH₂-), 1,53 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,26 (m, 10H, -CH₂-CH₂-), 0,88 (m, 3H, -CH₃)

Ejemplo 8

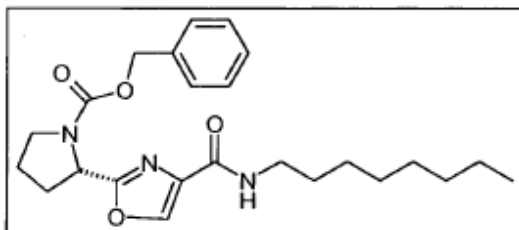
Método General 8

5 A una suspensión de bromuro de cobre (7,48 mmoles) en diclorometano desgaseado (21 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y en un baño de agua, se añadió HMTA (7,48 mmoles) seguido de DBU (7,48 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una disolución de oxazolidina (del método general 7) (1,87 mmoles) en diclorometano (11 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

10 Después de este tiempo, la disolución se concentró en vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 mL) y una disolución sat. 1:1 de NH_4Cl y NH_3 (30 mL). Después, la capa orgánica se separó y se lavó con Disolución salina concentrada (30 mL) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y concentración en vacío rindió el compuesto crudo como un aceite espeso.

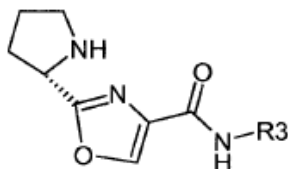
El residuo se purificó por cromatografía en columna en una SPE de 10g de sílice usando acetato de etilo/iso-hexano 40%:60% para aislar el compuesto del título como un sólido amarillo (80%).

Ejemplo 8a

Éster bencílico del ácido 2R-(4-Octilcarbamoil-oxazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico

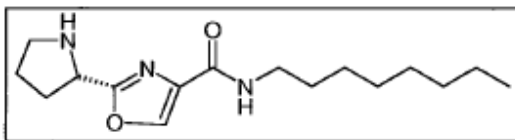
15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,10 (s, 1H, =CH), 8,01 (s, 1H, =CH), 7,37 (m, 7H, ArH), 7,13 (m, 3H, ArH), 6,88-6,79 (m, 2H, NH), 5,21-4,95 (m, 8H, $\text{NCHCONH} + \text{PhCH}_2\text{O} + \text{NHCHCO}$), 3,70 (m, 4H, CH_2NCO), 3,59 (m, 4H, CONHCH_2), 2,30 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,06 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,61 (m, 4H, $\text{NHCH}_2-\text{CH}_2-$), 1,29 (m, 20H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 0,88 (m, 6H, $-\text{CH}_3$)

Ejemplo 9

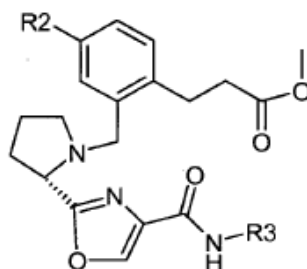
Método General 9

El oxazol protegido por Z (del método general 8) (0,98 mmoles) se disolvió en MeOH (25 ml), se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (52 mg) y la suspensión se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno. El hidróxido de paladio se eliminó por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó en vacío para proporcionar un sólido amarillo (95%).

Ejemplo 9a

Octilamida del ácido 2*R*-Pirrolidin-2-il-oxazol-4-carboxílico

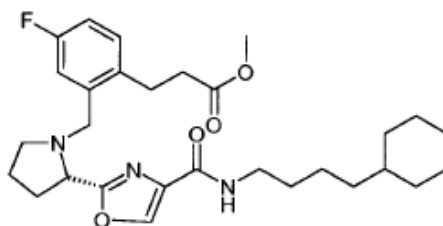
5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,15 (s, 1H, =CH), 7,03 (m, 1H, NH), 4,46 (m, 1H, NCH-Oxazol), 3,39 (dd, 2H, $J= 7,14 \text{ Hz}$, CONHCH₂), 3,24 (m, 2H, -CH₂N-), 2,30-1,88 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,59 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,28 (m, 10H, -CH₂-CH₂-), 0,88 (m, 3H, -CH₃)

Método General 10

10 A una disolución de aldehído (del método general 3) (1,49 mmoles) y prolina libre (del método general 9) (1,24 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,369 g, 1,74 mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente.

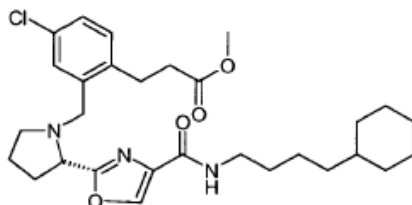
La mezcla se diluyó con 15 mL de CH₂Cl₂ y se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada saturada (30 mL), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto requerido como un sólido amarillo (85%).

15 Ejemplo 10a

Éster metílico del ácido 3-(2-{2*R*-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-fluoro-fenil)-propiónico

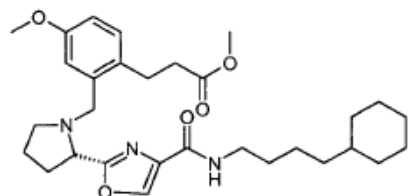
20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,13 (s, 1H, =CH), 7,55 (dd, 1H, $J= 5,5, 8,4 \text{ Hz}$, ArH), 7,17 (m, 1H, NH), 7,05 (dd, 1H, $J= 2,6, 9,5 \text{ Hz}$, ArH), 6,96 (dt, 1H, $J= 2,6, 8,4$, ArH), 4,03 (d, 1H, $J= 11,9 \text{ Hz}$, -NCH₂Ar), 3,81 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,76 (t, 1H, $J= 7,7 \text{ Hz}$, NCH-Oxazol), 3,53 (d, 1H, $J= 11,9 \text{ Hz}$, -NCH₂Ar), 3,41 (dd, 2H, $J= 7,14 \text{ Hz}$, CONHCH₂), 3,10 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 3,00 (m, 1H, -CH₂N-), 2,70 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,40 (m, 1H, -CH₂N-), 2,69-1,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 9H, NHCH₂-CH₂-), 1,36 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 6H, -CH₂-CH₂-). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ -111

Ejemplo 10b

Éster metílico del ácido 3-(2-{2*R*-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-cloro-fenil)-propiónico

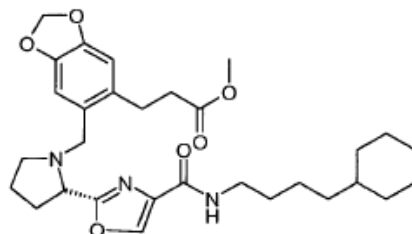
- 5 ¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 8,18 (d, 1H, J= 15,9 Hz, -CH=CH-CO₂Me), 8,12 (s, 1H, =CH), 7,47 (m, 1H, ArH), 7,29 (m, 1H, ArH), 7,22 (m, 2H, ArH + NH), 6,31 (d, 1H, J= 15,9 Hz, -CH=CH-CO₂Me), 3,97 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,80 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,73 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,52 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,40 (dd, 2H, J= 7,14 Hz, CONHCH₂-), 3,05 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,99 (m, 1H, -CH₂N-), 2,71 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,41 (m, 1H, -CH₂N-), 2,69-1,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 9H, NHCH₂-CH₂-), 1,36 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 6H, -CH₂-CH₂-).
- 10

Ejemplo 10c

Éster metílico del ácido 3-(2-{2*R*-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-metoxi-fenil)-propiónico

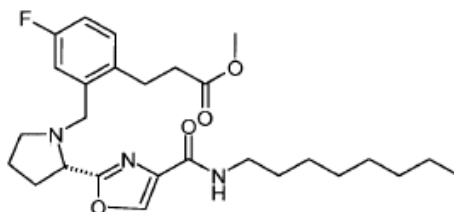
- 15 ¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 8,23 (d, 1H, J= 15,9 Hz, -CH=CH-CO₂Me), 8,14 (s, 1H, =CH), 7,55 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,24 (m, 1H, NH), 6,82 (m, 2H, ArH), 6,27 (d, 1H, J= 15,9 Hz, -CH=CH-CO₂Me), 4,02 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,82 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3,80 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,72 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,50 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,41 (dd, 2H, J= 7,14 Hz, CONHCH₂-), 3,15 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,99 (m, 1H, -CH₂N-), 2,70 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,41 (c, 1H, J= 8,6 Hz, -CH₂N-), 2,69-1,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 9H, NHCH₂-CH₂-), 1,36 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 6H, -CH₂-CH₂-).
- 20

Ejemplo 10d

Éster metílico del ácido 3-(6-{2*R*-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-benzo[1,3]dioxol-5-il)-propiónico

- 25 ¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 8,18 (d, 1H, J= 15,9 Hz, -CH=CH-CO₂Me), 8,16 (s, 1H, =CH), 7,28 (m, 1H, NH), 7,04 (s, 1H, ArH), 6,76 (s, 1H, ArH), 6,21 (d, 1H, J= 15,9 Hz, -CH=CH-CO₂Me), 5,96 (s, 2H, -OCH₂O-), 3,96 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,72 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,43 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,40 (dd, 2H, J= 7,14 Hz, CONHCH₂-), 2,96 (m, 1H, -CH₂N-), 2,85 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,69 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,37 (c, 1H, J= 8,6 Hz, -CH₂N-), 2,69-1,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 9H, NHCH₂-CH₂-), 1,36 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 6H, -CH₂-CH₂-).
- 30

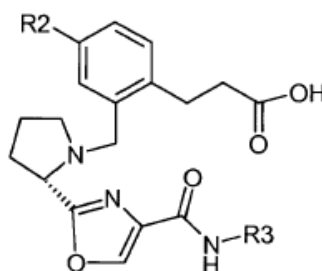
Ejemplo 10e

Éster metílico del ácido 3-(2-{2*R*-[4-(octilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-fluoro-fenil)-propiónico

¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 8,09 (s, 1H, =CH), 7,08 (dd, 1H, J= 5,5, 8,4 Hz, ArH), 7,01 (m, 1H, NH), 6,98 (dd, 1H, J= 2,6, 9,5 Hz, ArH), 6,97 (dt, 1H, J= 2,6, 8,4, ArH), 3,88 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,76 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,68 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,42 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,41 (dd, 2H, J= 7,14 Hz, CONHCH₂-), 3,10 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 3,00 (m, 2H, -CH₂N-), 2,70 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,69-1,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,36 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 8H, -CH₂-CH₂-), 0,89 (m, 3H, -CH₃).

¹⁹F-RMN(CDCl₃, 300 MHz) δ -111

10 Ejemplo 11

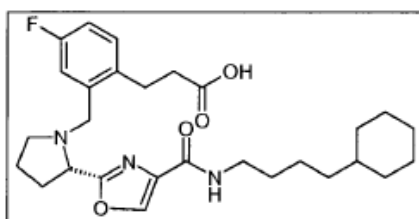
Método general 11

El éster (del método general 10) (1,82 mmoles) se disolvió en THF (20 mL) y se añadió una disolución de LiOH (0,302 g, 7,3 mmoles) en agua (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 16h.

15 Después, se añadió EtOAc (10 ml) y la disolución se neutralizó con una disolución 2M de HCl. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar producto crudo.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna en un cartucho SPE de 10g, usando como eluyente: 2% MeOH/98% CH₂Cl₂, para proporcionar el ácido carboxílico como un sólido blanco (70%).

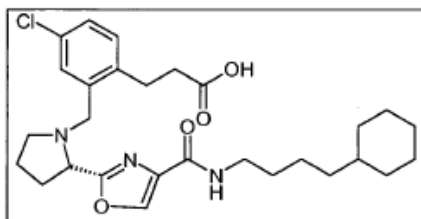
20 Ejemplo 11a

Ácido 3-(2-{2*R*-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-fluoro-fenil)-propiónico

¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz): 8,18 (s, 1H, =CH), 7,10 (m, 2H, ArH + NH), 6,97 (m, 1H, ArH), 6,88 (m, 1H, ArH), 3,90 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,77 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,40 (m, 3H, -NCH₂Ar + CONHCH₂-), 2,99 (m, 1H, -CH₂N-), 2,88 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂H), 2,59 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂H), 2,41 (m, 1H, -CH₂N-), 2,24-1,90 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,60 (m, 2H, NHCH₂-CH₂-), 1,27 (m, 10H, -CH₂-CH₂-), 0,88 (m, 5H, -CH₂-CH₂-). ¹⁹F-RMN(CDCl₃, 300 MHz) δ -111

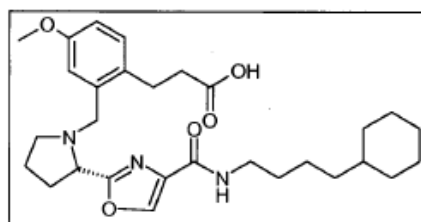
25

Ejemplo 11b

Ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-cloro-fenil)-propiónico

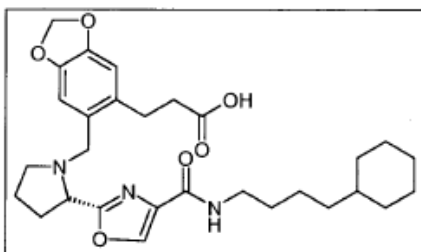
5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 8,16 \text{ (s, 1H, =CH)}, 7,19 \text{ (m, 2H, ArH)}, 7,09 \text{ (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH)}, 7,02 \text{ (m, 1H, NH)}, 3,91 \text{ (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH}_2\text{Ar)}, 3,76 \text{ (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol)}, 3,40 \text{ (m, 3H, -NCH}_2\text{Ar + CONHCH}_2\text{-)}, 3,00 \text{ (m, 1H, -CH}_2\text{N-)}, 2,87 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}, 2,60 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}, 2,41 \text{ (m, 1H, -CH}_2\text{N-)}, 2,24\text{-}1,90 \text{ (m, 4H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,60 \text{ (m, 2H, NHCH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,27 \text{ (m, 10H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 0,88 \text{ (m, 5H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}.$

Ejemplo 11c

Ácido 3-(2-{2R-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-metoxi-fenil)-propiónico

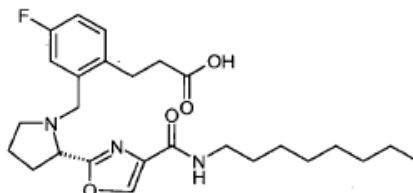
10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 8,18 \text{ (s, 1H, =CH)}, 7,07 \text{ (m, 2H, ArH + NH)}, 6,77 \text{ (m, 2H, ArH)}, 3,91 \text{ (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH}_2\text{Ar)}, 3,77 \text{ (s, 3H, ArOCH}_3\text{)}, 3,77 \text{ (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol)}, 3,38 \text{ (m, 3H, -NCH}_2\text{Ar + CONHCH}_2\text{-)}, 3,00 \text{ (m, 1H, -CH}_2\text{N-)}, 2,85 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}, 2,59 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}, 2,41 \text{ (m, 1H, -CH}_2\text{N-)}, 2,24\text{-}1,90 \text{ (m, 4H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,60 \text{ (m, 2H, NHCH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,27 \text{ (m, 10H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 0,88 \text{ (m, 5H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}.$

15 Ejemplo 11c

Ácido 3-(6-{2R-[4-(4-Ciclohexil-butilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-benzo[1,3]dioxol-5-il)-propiónico

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): 8,19 \text{ (s, 1H, =CH)}, 7,11 \text{ (m, 1H, NH)}, 6,99 \text{ (s, 1H, ArH)}, 6,64 \text{ (s, 1H, ArH)}, 5,89 \text{ (s, 2H, -OCH}_2\text{O-)}, 3,84 \text{ (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH}_2\text{Ar)}, 3,72 \text{ (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol)}, 3,39 \text{ (dd, 2H, J= 7,14 Hz, CONHCH}_2\text{-)}, 3,29 \text{ (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH}_2\text{Ar)}, 3,00 \text{ (m, 1H, -CH}_2\text{N-)}, 2,79 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}, 2,60 \text{ (m, 2H, ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)}, 2,38 \text{ (c, 1H, J= 8,6 Hz, -CH}_2\text{N-)}, 2,69\text{-}1,85 \text{ (m, 4H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,71\text{-}1,55 \text{ (m, 9H, NHCH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,36 \text{ (m, 2H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}, 1,25\text{-}1,19 \text{ (m, 6H, -CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}.$

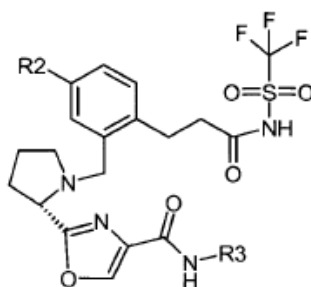
Ejemplo 11d

Ácido 3-(2-{2*R*-[4-(octilcarbamoil)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-fluoro-fenil)-propiónico

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,16 (s, 1H, =CH), 7,09 (m, 2H, ArH + NH), 6,95 (dd, 1H, $J = 2,6, 9,5 \text{ Hz}$, ArH), 6,82 (dt, 1H, $J = 2,6, 8,4$, ArH), 3,85 (d, 1H, $J = 11,9 \text{ Hz}$, -NCH₂Ar), 3,73 (t, 1H, $J = 7,7 \text{ Hz}$, NCH-Oxazol), 3,36 (m, 3H, -NCH₂Ar + CONHCH₂), 2,86 (m, 3H, ArCH₂CH₂CO₂Me + -CH₂N-), 2,60 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 2,36 (m, 1H, -CH₂N), 2,24-1,80 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 4H, NHCH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 8H, -CH₂-CH₂-), 0,89 (m, 3H, -CH₃).

$^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ -111

Ejemplo 12

10 **Método General 12**

15 A una disolución de ácido saturado (del método general 11) (0,15 mmoles) en THF (7 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió piridina (0,45 mmoles) y fluoruro cianúrico (1,125 mmoles) y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), disolución salina concentrada saturada (10 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó en vacío.

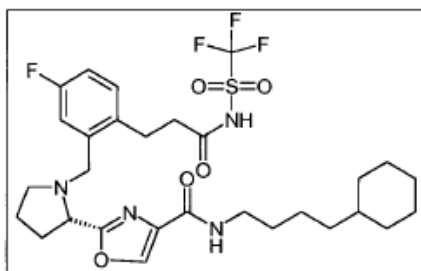
El crudo se re-disolvió en CH₂Cl₂ (7 mL) y DMAP (0,6 mmoles) y se añadió trifluorometanosulfonamida (0,45 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 h.

20 Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con más CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución 2M de HCl (5 mL), disolución salina concentrada saturada (10 mL) y se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó en vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna a través de un cartucho SPE de sílice de 10g usando un gradiente de disolvente empezando desde acetato de etilo a acetato de etilo/metanol 9:1, para aislar el compuesto del título como un aceite espeso (60%).

Ejemplo 12a

(S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-fluoro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida

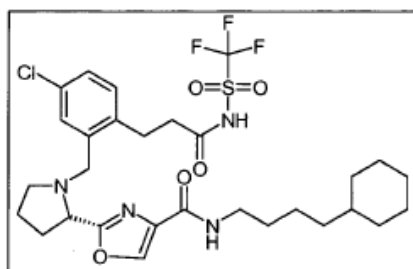


5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,27 (s, 1H, =CH), 7,24 (m, 1H, NH), 7,05 (dd, 1H, J= 6, 8,4 Hz, ArH), 6,85 (m, 2H, ArH), 3,91 (d, 1H, J= 11,9 Hz, $-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 3,74 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,36 (m, 2H, CONHCH_2), 3,23 (d, 1H, $-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 2,99 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N-}$), 2,59 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,49 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N-}$), 2,40-2,20 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,90 (m, 2H, $\text{NHCH}_2-\text{CH}_2-$), 1,27 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 0,88 (m, 5H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ -79, -118

LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) 631

Ejemplo 12b

(S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-cloro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)encil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida



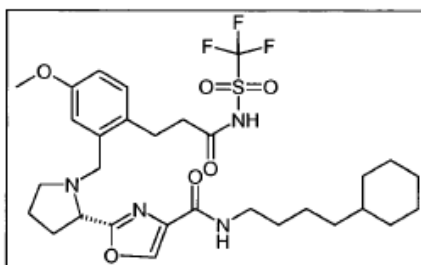
10

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,33 (s, 1H, =CH), 7,15 (m, 2H, ArH), 7,04 (m, 1H, ArH), 7,02 (m, 1H, NH), 4,01 (m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{Ar} + \text{NCH-Oxazol}$), 3,39 (m, 3H, $\text{CONHCH}_2 + -\text{NCH}_2\text{Ar}$), 3,15 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N-}$), 2,70-2,46 (m, 5H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} + -\text{CH}_2\text{N-}$), 2,29 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,03 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,90 (m, 2H, $\text{NHCH}_2-\text{CH}_2-$), 1,27 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 0,88 (m, 5H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ -79

15 LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) 647

Ejemplo 12c

(S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-metoxi-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)encil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida

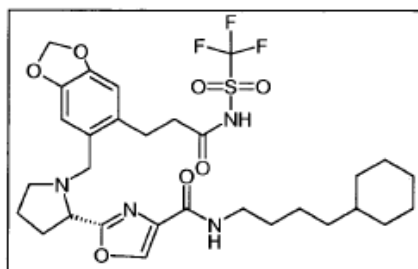


20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,23 (s, 1H, =CH), 7,06 (m, 2H, ArH), 6,75 (m, 2H, ArH + NH), 3,95 (d, 1H, J= 11,9 Hz, $-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 3,77 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{Oxazol} + \text{ArOCH}_3$), 3,41 (m, 2H, CONHCH_2), 3,25 (d, 1H, J= 11,9 Hz, $-\text{NCH}_2\text{Ar}$), 3,01 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N-}$), 2,71 (m, 3H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,71 (m, 3H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,51 (m, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,41 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N-}$), 2,21 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,97 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,90 (m, 2H, $\text{NHCH}_2-\text{CH}_2-$), 1,27 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 0,88 (m, 5H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ -79

LC-MS ($M^+ + 1$) 643

Ejemplo 12d

N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-[[6-(3-oxo-3-[[trifluorometilsulfonamido]propil)-1,3-benzodioxol-5-il]metil]pirrolidin-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida



5

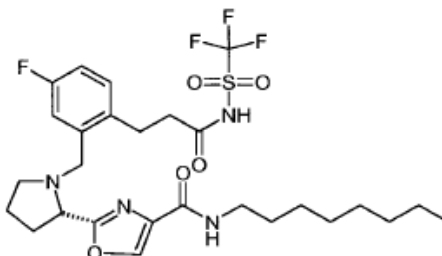
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,34 (s, 1H, =CH), 7,32 (m, 1H, NH), 6,62 (s, 1H, ArH), 6,60 (s, 1H, ArH), 5,88 (s, 2H, -OCH₂O-), 3,86 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,74 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,41 (m, 3H, CONHCH₂- + -NCH₂Ar), 3,05 (m, 1H, -CH₂N-), 2,38 (m, 4H, ArCH₂CH₂CO₂H), 2,00 (c, 1H, J= 8,6 Hz, -CH₂N-), 2,69-1,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 1,71-1,55 (m, 9H, NHCH₂-CH₂-), 1,36 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 6H, -CH₂-CH₂-). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ -79,7

10

LC-MS ($M^+ + 1$) 657

Ejemplo 12e

2-(1-[5-fluoro-2-(3-oxo-3-[[trifluorometil]sulfonil]amino]propil)bencil]pirrolidin-2-il)-N-octil-1,3-oxazol-4-carboxamida.



15

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: 8,38 (s, 1H, =CH), 7,09 (m, 1H, NH), 7,01 (m, 1H, ArH), 6,84 (m, 2H, ArH), 3,92 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 3,76 (t, 1H, J= 7,7 Hz, NCH-Oxazol), 3,36 (m, 2H, CONHCH₂-), 3,17 (d, 1H, J= 11,9 Hz, -NCH₂Ar), 2,98 (m, 1H, -CH₂N-), 2,63-2,30 (m, 5H, ArCH₂CH₂CO₂Me + -CH₂-CH₂- + -CH₂N-), 2,19 (m, 2H, ArCH₂CH₂CO₂Me), 1,92 (m, 2H, -CH₂-CH₂-), 1,25-1,19 (m, 12H, -CH₂-CH₂-), 0,89 (m, 3H, -CH₃). $^{19}\text{F-RMN}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ -79,7, -118,5

20

LC-MS ($M^+ + 1$) 605

Los compuestos anteriores se ensayaron para actividad antagonista de PG como sigue usando líneas celulares estables de receptor prostanoides (DP₁, EP₁₋₄, FP, IP y TP) recombinante humano:

Con el fin de medir la respuesta de receptores prostanoides acoplados a G_s y G_i como una señal de Ca²⁺, se usaron ADNc de proteína G quiméricos. Se establecieron líneas celulares estables que sobre-expresan receptores prostanoides DP₁, EP₁₋₄, FP, IP y TP humanos como sigue:

25

Brevemente, los ADNc de receptores prostanoides DP₁, EP₂ y EP₄ humanos se co-transfectaron con ADNc de G_{qs} quimérico que contiene un epítipo de hemaglutinina (HA); los receptores prostanoides EP₃ humanos se co-transfectaron con G_{qi}-HA quimérica; los ADNc de los receptores EP₁, FP, IP y TP humanos se expresaron sin proteínas G exógenas. Los ADNc quiméricos de G_{qs} y G_{qi} (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EEUU), así como los ADNc de receptores prostanoides, se clonaron en un vector pCEP₄ con un marcador de selección higromicina B. La transfección en células HEK-293 EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) se consiguió por el Reactivo de transfección FuGENE 6 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN, EEUU). Los transfectantes estables se seleccionaron según la resistencia a

30

higromicina. Como G_{qs} y G_{qi} contenían un epítipo HA, la expresión de la proteína G se detectó por análisis de transferencia Western usando anticuerpo monoclonal anti-HA de ratón y anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano (HRP), mientras la expresión funcional de los receptores prostanoideos se detectó por cribado FLIPR. Estas líneas celulares estables se validaron usando antagonistas previamente publicados a $10 \mu\text{M}$ frente a diluciones seriadas de agonistas estándar por ensayos funcionales FLIPR para Señalización de Ca^{2+} (como se describe más adelante).

Los estudios de señalización de Ca^{2+} se realizaron usando un sistema FLIPR TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EEUU) en el formato 384. Éste es un instrumento de alto rendimiento para ensayos basados en células para monitorizar la señalización de Ca^{2+} asociada con GPCR y canales iónicos. Las células se sembraron a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en placas de 384 pocillos BioCoat recubiertas con poli-D-lisina, con pared negra y fondo claro (BD Biosciences, Franklin lakes, NJ, EEUU) y se dejó que se adhirieran toda la noche en un incubador a 37°C . Las células se lavaron dos veces con tampón HBSS-HEPES (disolución salina equilibrada de Hanks sin bicarbonato ni rojo fenol, 20 mM HEPES, pH 7,4) usando un Lavador de Microplacas ELx405 Select CW (BioTek, Winooski, VT, EEUU). Después de 60 min de carga de agente de tinción en oscuridad usando el agente de tinción sensible a Ca^{2+} Fluo-4AM (Invitrogen, Carlsbad, CA, EEUU), a una concentración final de $2 \times 10^{-6}\text{M}$, las placas se lavaron 4 veces con tampón HBSS-HEPES para eliminar el agente de tinción en exceso y se dejaron $50 \mu\text{l}$ de tampón en cada pocillo. Las placas se pusieron en el instrumento FLIPR TETRA y se dejó que se equilibrara a 37°C . Se añadió AGN-211377 en un volumen de $25 \mu\text{l}$ a cada pocillo para proporcionar concentraciones finales de $0,1 \mu\text{M}$, $0,3 \mu\text{M}$, $1 \mu\text{M}$, $3 \mu\text{M}$, $10 \mu\text{M}$, y $30 \mu\text{M}$; ó $0,067 \mu\text{M}$, $0,1 \mu\text{M}$, $0,2 \mu\text{M}$, $0,3 \mu\text{M}$, $0,67 \mu\text{M}$, y $1 \mu\text{M}$ para células que sobre-expresan los receptores TP.

Después de 4,5 minutos, se inyectó una dilución seriada de 7 puntos del agonista estándar para el receptor correspondiente, en un volumen de $25 \mu\text{l}$ a las concentraciones finales de 10^{-11}M a 10^{-5}M en incrementos de dilución seriada de 10 veces para las células que expresan los receptores DP_1 , EP_1 , EP_2 , EP_3 , EP_4 , FP e IP humanos recombinantes. El intervalo de dosis para el agonista estándar para los receptores TP humanos recombinantes fue de 10^{-12}M a 10^{-6}M . Se usó tampón HBSS-HEPES como el control negativo para los agonistas estándar. Las células se excitaron con excitación LED (diodo emisor de luz) a 470-495 nm y la emisión se midió a través de un filtro de emisión a 515-575 nm. Las placas de ensayo se leyeron durante 3,5 minutos usando el FLIPR^{TETRA}. El incremento del pico en la intensidad de fluorescencia se registró para cada pocillo. En cada placa, los controles negativos, respuesta a la dosis de los controles positivos y co-tratamientos de antagonista-agonista para cada dosis estaban en triplicado. Los agonistas estándar fueron como sigue: $\text{DP} = \text{BW 245C}$, $\text{EP}_1\text{-EP}_4 = \text{PGE}_2$, $\text{FP} = 17\text{-fenil-PGF}_{2\alpha}$, $\text{IP} = \text{Cicaprost}$ y $\text{TP} = \text{U-46619}$. El cambio en el pico de fluorescencia en cada pocillo que contenía fármaco se expresó respecto a los controles de vehículo con el agonista estándar a 10^{-6}M (el control positivo). Para obtener curvas de concentración-respuesta, los compuestos se ensayaron en triplicado en cada placa sobre el intervalo de concentración deseado.

Estudios de señalización de Ca^{2+} en el receptor prostanoide DP_2 humano recombinante

Se realizaron ensayos funcionales FLIPR para monitorizar la actividad anti-asmática frente a receptores DP_2 humanos expresados establemente en la línea celular huésped patentada Chem-5 generada por Millipore. Antes de la adición del agonista estándar, los compuestos se distribuyeron a $10 \mu\text{M}$ junto con el control de vehículo (1% Etanol en tampón HBSS-HEPES) a lo largo de los pocillos de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos en la oscuridad. Después, se realizó una respuesta a la dosis con dilución seriada de 8 puntos de 10^{-12}M a 10^{-5}M del agonista estándar PGD_2 . Las placas de ensayo se leyeron durante 90 segundos usando el FLIPR^{TETRA}. Las medidas de fluorescencia se recogieron para calcular los valores de CI_{50} . Los ensayos se hicieron al menos 3 veces para proporcionar $n = 3$.

Todas las placas se sometieron a correcciones apropiadas de línea base. Se exportaron los valores de fluorescencia máxima. Los datos brutos de $n = 1$ se procesaron en primer lugar por Activity Base usando un ajuste de curva de regresión no lineal para calcular el porcentaje de actividad de cada punto de dato respecto al control positivo ($= 10^{-6}\text{M}$ del agonista estándar). Después, se exportaron $n=3$ de estos datos a GraphPad Prism 4 para calcular la CE_{50} media del agonista estándar y se calcularon las CI_{50} (la concentración del antagonista requerida para inhibir la mitad de la actividad del agonista estándar) usando un ajuste de curva de regresión no lineal, con restricciones de la constante inferior igual a 0 y la constante superior igual a 100. Cálculo de $\text{Kb} = [\text{Concentración de Antagonista}]/(\text{CI}_{50}/\text{CE}_{50}-1)$. Cuando no se detectó antagonismo o cuando $\text{Kb} \geq 10.000 \text{ nM}$, el antagonista se define como no activo (NA).

Los resultados del ensayo anterior se indican en la TABLA 1, siguiente.

Tabla 1. CE50 (nM) en la Actividad Funcional del Receptor Prostanoides Medida por FLIPR

<i>Ejemplo No</i>	<i>FP</i>	<i>DP</i>	<i>EP1</i>	<i>EP2</i>	<i>EP3</i>	<i>EP4</i>	<i>IP</i>	<i>TP</i>
12a	350	<1	47	6.400	82	38	550	<1
	270	17	20	830	47	10	860	<1
12b	460	<1	70	5.500	100	37	9.500	<1
12d	360	3	63	3.900	150	7	1.000	0,3
12e	<u>270</u>	<u>18</u>	<u>20</u>	<u>2.500</u>	<u>110</u>	<u>19</u>	<u>290</u>	>1

(FLIPR) K_b (nM), NA= inactivo

5 Como se muestra en la TABLA 1, los compuestos preferidos de esta invención son antagonistas generales que tienen actividad particular en los receptores FP, DP, EP₁, EP₃, EP₄ y TP, pero son mucho menos activos en los receptores EP₂ e IP. Así, estos compuestos tienen un perfil de selectividad biológico que los hace útiles para tratar enfermedades y afecciones que están mediadas por los receptores FP, DP, EP₁, EP₃, EP₄ y TP, sin los efectos secundarios potenciales y limitaciones biológicas asociados con el bloqueo de los receptores IP y EP₂. Así, los compuestos de esta invención pueden administrarse para tratar enfermedades o afecciones mediadas por los receptores DP₁, FP, EP₁, EP₃, TP y/o EP₄.

10 Por ejemplo, dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con inflamación, o dicha afección o enfermedad mediada por los receptores DP₁, FP, EP₁, EP₃, TP y/o EP₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en afecciones alérgicas, asma, asma alérgico, apnea, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, dermatitis atópica, uveitis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, neumonía, fallo cardíaco congestivo, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de la formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, parto prematuro, endometriosis, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunes y autoinmunes, afecciones inflamatorias, crecimiento de tumor metastásico, migraña, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía by-pass, afecciones respiratorias, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia, trastornos de vejiga sobre activa.

25 Dicho compuesto puede administrarse como un adyuvante quirúrgico en oftalmología para la eliminación de cataratas e inserción de lentes artificiales, procedimientos de implante ocular, queratotomía radial fotorefractaria y otros procedimientos con láser oftalmológicos o como un adyuvante quirúrgico en un procedimiento que implica incisiones en la piel, alivio de dolor e inflamación y formación de cicatrices/queloides post-cirugía, para tratar lesiones deportivas y molestias y dolores generales en músculos y articulaciones. Preferiblemente, dicha afección o enfermedad mediada por los receptores DP₁, FP, EP₁, EP₃, TP y/o EP₄ es una afección o enfermedad mediada por los receptores EP₁ y/o EP₄.

30 Preferiblemente, dicha afección o enfermedad mediada por los receptores DP₁, FP, EP₁, EP₃, TP y/o EP₄ es una afección alérgica, por ejemplo, una alergia dermatológica, o una alergia ocular, o una alergia respiratoria, por ejemplo, congestión nasal, rinitis y asma.

Dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con el dolor.

Dicha afección o enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en artritis, migraña y dolor de cabeza.

35 Dicha afección o enfermedad puede estar asociada con el tracto gastrointestinal, en el que dicha afección o enfermedad puede ser úlcera péptica, ardor de estómago, esofagitis por reflujo, esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, alrinitis y síndrome del intestino irritable.

Dicha afección o enfermedad puede seleccionarse del grupo que consiste en hiperalgesia y alodinia, o dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con la secreción de mucosidad, en el que dicha secreción de mucosidad es gastrointestinal, u ocurre en la nariz, senos, garganta o pulmones.

40 Dicha afección o enfermedad está relacionada con calambres abdominales, por ejemplo dicha afección o enfermedad puede ser síndrome del intestino irritable.

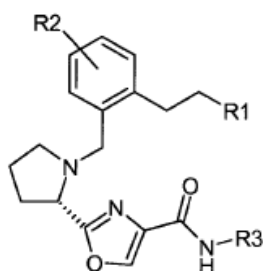
Dicha afección o enfermedad puede ser un trastorno hemorrágico, o un trastorno del sueño, o mastocitosis.

Dicha afección o enfermedad puede estar asociada con temperatura corporal elevada, o hipertensión ocular y glaucoma, o hipotensión ocular.

5 Dicha afección puede relacionarse con procedimientos quirúrgicos para tratar dolor, inflamación y otras secuelas no deseadas en el que dicho procedimiento quirúrgico incluye incisión, cirugía con láser o implante.

Finalmente, dicha afección puede estar relacionada con dolor e inflamación y formación post-quirúrgica de cicatrices y queloides.

A la vista de las diferentes enfermedades y afecciones que pueden tratarse con las composiciones de esta invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto que tiene la fórmula siguiente



10

en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en CO_2R_7 y $\text{CON}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo pueden estar sustituidos con halo o haloalquilo, por ejemplo, flúor o fluoroalquilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, OR_7 y $\text{OC}(\text{R}_7)_2\text{O}$; y

15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste, en el que dicho producto se envasa y etiqueta para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en uveítis, afecciones alérgicas, asma, asma alérgico, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, fallo cardíaco congestivo, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de la formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunes y autoinmunes, afecciones inflamatorias, crecimiento de tumor metastásico, migraña, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía by-pass, afecciones respiratorias, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, molestias y dolores musculares y adyuvante quirúrgico para minimizar el dolor, inflamación y formación de cicatrices/queloides.

20

25

Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que para administración los compuestos descritos en la presente memoria pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que, por sí mismos, son muy conocidos en la técnica. Específicamente, un fármaco que se va a administrar sistémicamente, puede formularse como un polvo, píldora, comprimido o semejante, o como una disolución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para administración oral o parenteral o inhalación.

30

Para formas de dosificación sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, pero no están limitados a, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilen glicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden no estar recubiertas o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse por la técnica descrita en las Pat. U.S. Nos. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para liberación controlada. Las formas de dosificación líquidas farmacéuticamente administrables pueden comprender, por ejemplo, una disolución o suspensión de uno o más de los compuestos de la presente invención y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como por ejemplo agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y semejantes, para formar de esta manera una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes

35

40

humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y semejantes. Los ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares son acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16^a Edición, 1980. La composición de la formulación que se va a administrar, en cualquier evento, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos presentemente útiles en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración parenteral se caracteriza generalmente por inyección, bien subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente. Las formulaciones inyectables pueden prepararse en formas convencionales, bien como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa, glicerol, etanol y semejantes. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que se van a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y semejantes.

La cantidad del compuesto o compuestos presentemente útiles de la presente invención administrada depende, por supuesto, del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que se está tratando, de la gravedad y naturaleza de la afección del mamífero, de la manera de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos particulares empleados y del criterio del médico que prescribe. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos presentemente útiles está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/kg/día a de aproximadamente 250 mg/kg/día o aproximadamente 1 ng/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Para la aplicación oftálmica, habitualmente se preparan disoluciones usando una disolución salina fisiológica como un vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a un pH confortable con un sistema tamponador apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, pueden usarse varios vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no están limitados a, polivinil alcohol, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de la tonicidad según se necesite o sea conveniente. Éstos incluyen, pero no están limitados a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

Pueden usarse varios tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. De acuerdo con esto, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según se necesite.

De manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para uso en la presente invención incluye, pero no está limitado a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

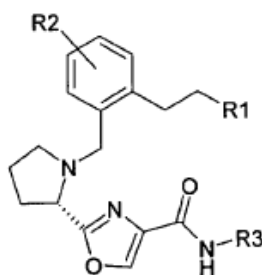
Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edentato disódico, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en lugar de o conjuntamente con éste.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la presente invención. Las formulaciones tópicas pueden estar comprendidas generalmente por un vehículo, codisolvente, emulsionante, aumentador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéutico.

La dosis real de los compuestos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se va a tratar; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

REVINDICACIONES

1. Un compuesto que es una N-alquil-2-(1-(5-sustituido-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida en el que el sustituyente 5 se selecciona del grupo que consiste en radicales halo y alquiloxi.
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho radical alquilo es un radical n-alquilo, opcionalmente en el que dicho radical n-alquilo comprende de 5 a 10 átomos de carbono, preferiblemente en el que dicho radical n-alquilo es octilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho radical alquilo es un radical cicloalquilo, opcionalmente en el que dicho radical cicloalquilo es un radical ciclohexil-n-alquilo, preferiblemente en el que dicho radical ciclohexil-n-alquilo es ciclohexilbutilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el sustituyente 5 se selecciona del grupo que consiste en flúor y cloro, o en el que dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en metiloxi y dioxol.
5. Un compuesto que es ácido 3-(2-{2R-[4-(4-alquilcarbamoyl)-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-ilmetil}-4-sustituido-fenil)-propiónico y ésteres de alquilo de éste, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en radicales halo y alquiloxi.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-fluoro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida,
- (S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-metoxi-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida,
- (S)-N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-(5-cloro-2-(3-oxo-3-(trifluorometilsulfonamido)propil)bencil)pirrolidin-2-il)oxazol-4-carboxamida,
- N-(4-ciclohexilbutil)-2-(1-[[6-(3-oxo-3-((trifluorometilsulfonamido)propil)-1,3-benzodioxol-5-il)metil]pirrolidin-2-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida, y
- 2-{1-[5-fluoro-2-(3-oxo-3-((trifluorometil)sulfonyl)amino)propil)bencil]pirrolidin-2-il}-N-octil-1,3-oxazol-4-carboxamida.
7. Un compuesto que tiene la fórmula siguiente:



- en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en CO_2R_7 y $\text{CON}(R_7)\text{SO}_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo pueden estar sustituidos con halo o haloalquilo;
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, OR_7 y $\text{OC}(R_7)_2\text{O}$; y
- R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; con la condición, sin embargo, de que cuando R_1 es CO_2R_7 , R_2 no es H.
8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que:
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, OCH_3 y $\text{O}(\text{CH}_2)_n$;
- R_3 es alquilo; o
- R_3 es $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2R_7$, en el que n es un número entero de 4 a 9 y R_7 es H o ciclohexilo;
- R_7 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, i-propilo, trifluorometilo y ciclopropilo.

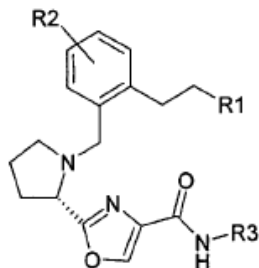
9. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R_1 es NHSO_2R_7 y en el que:

R_7 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, i-propilo, trifluorometilo y ciclopropilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, OCH_3 y $\text{O}(\text{CH}_2)\text{O}$;

R_3 es $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2R_7$, en el que n es un número entero de 4 a 9 y R_7 es H o ciclohexilo.

5 10. Un compuesto para uso como un medicamento en el que el compuesto tiene la fórmula siguiente:



en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en CO_2R_7 y $\text{CON}(R_7)\text{SO}_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo pueden estar sustituidos con halo o haloalquilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, OR_7 y $\text{OC}(R_7)_2\text{O}$; y

10 R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; con la condición, sin embargo, de que cuando R_1 es CO_2R_7 , R_2 no es H.

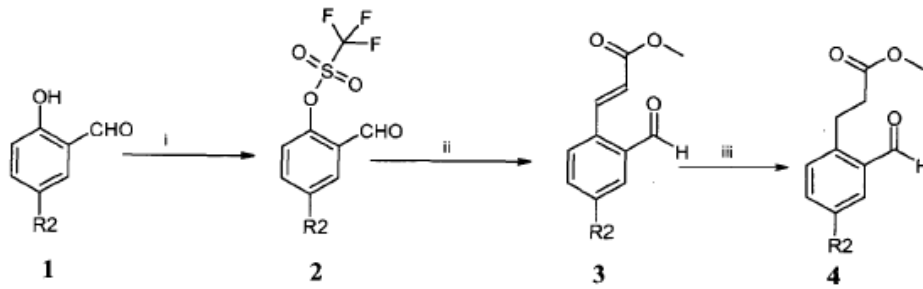
11. Un compuesto para uso según la reivindicación 10 en el que dicho compuesto se administra para tratar inflamación, afecciones alérgicas, asma, asma alérgico, apnea, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, dermatitis atópica, uveitis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, neumonía, fallo cardíaco congestivo, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de la formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, parto prematuro, endometriosis, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunes y autoinmunes, afecciones inflamatorias, crecimiento de tumor metastásico, migraña, trastornos de secreción de mucosidad, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía by-pass, afecciones respiratorias, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia o trastornos de vejiga sobre activa.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

25

FIGURA 1

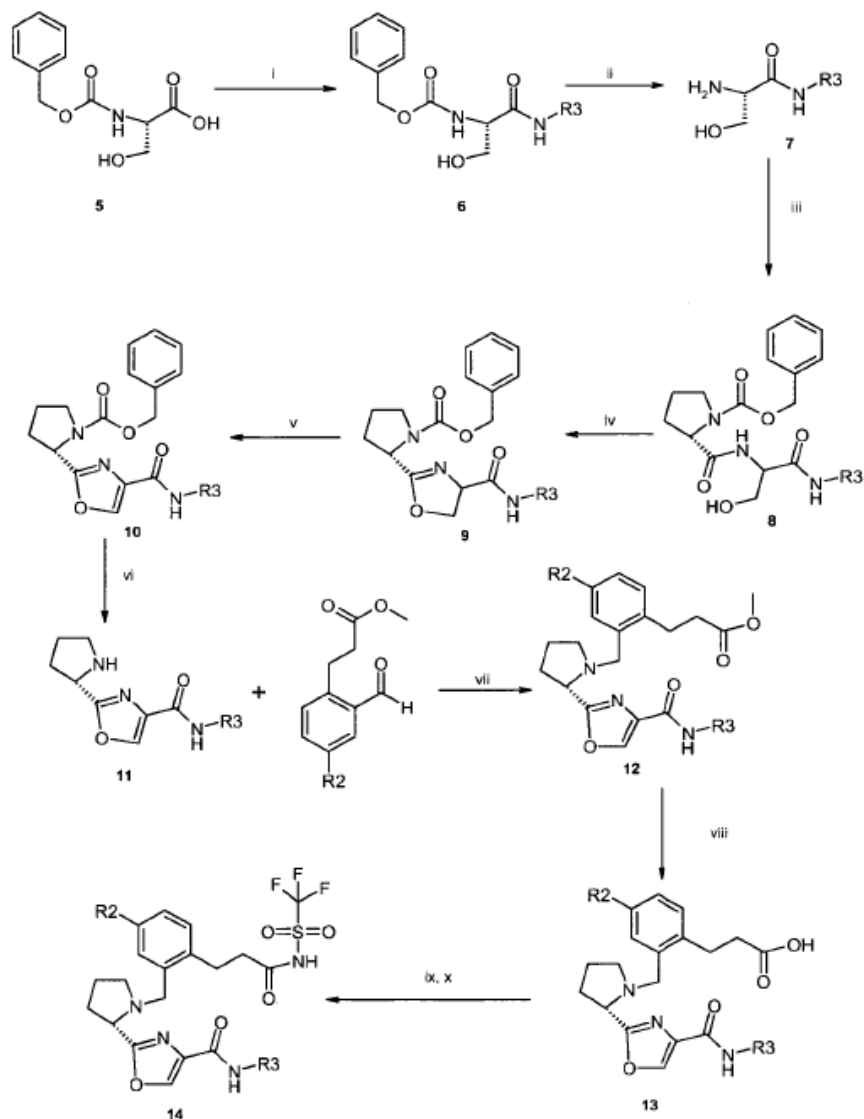
Esquema 1



5 Reactivos; i) N-Fenilbis(trifluorometanosulfonimida, Et₃N, DMF; ii) acrilato de metilo, Et₃N, Pd(dppf)₂Cl₂; iii) H₂, Paladio en Alúmina, THF, MeOH

FIGURA 2

Esquema 2



5 Reactivos: i) R3NH₂, WSCDI, N-metilmorfolina, DMF; ii) H₂, Hidróxido de Paladio, THF, MeOH; iii) Z-L-prolina, HBTU, N-metilmorfolina, DMF; iv) Deoxo-flúor, DCM; v) CuBr₂, HMTA, DCM, DBU; vi) H₂, Hidróxido de Paladio, MeOH; vii) triacetoxiborohidruro de sodio, DCM; viii) LiOH, THF, H₂O; ix) fluoruro cianúrico, THF, Piridina; x) CF₃SO₂NH₂, DMAP, DCM