

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 185**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2011 PCT/US2011/051163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12039972**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011 E 11760631 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2619182**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

21.09.2010 US 384781 P

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

26.04.2017

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**SPYVEE, MARK;
SATOH, TAKASHI y
CARLSON, JONATHAN ERIC**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 610 185 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

Composición farmacéutica

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Al encontrar al antígeno, linfocitos T colaboradores precursores (Thp) CD4+ intactos se diferencian en dos subconjuntos distintos, T colaboradores de tipo 1 (Th1) y T colaboradores de tipo 2 (Th2). Recientemente, también se ha identificado y caracterizado un novedoso subconjunto de linfocitos T, los linfocitos Th17. Estos linfocitos Th diferenciados se definen tanto por sus capacidades funcionales distintas como por perfiles de citocinas únicos. Específicamente, los linfocitos Th1 producen interferón-gamma, interleucina (IL)-2 y factor de necrosis tumoral (TNF)-beta, que activan macrófagos y son responsables de la inmunidad celular y respuestas protectoras dependientes de fagocitos. A diferencia, se sabe que los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, que son responsables de la fuerte producción de anticuerpos, activación de eosinófilos e inhibición de varias funciones de macrófagos, proporcionando así respuestas protectoras independientes de fagocitos. Los linfocitos Th17 producen principalmente IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y TNF y se requieren para la defensa del huésped contra patógenos extracelulares y son mediadores críticos de la autoinmunidad. Por consiguiente, los linfocitos Th1, Th2 y Th17 están asociados a diferentes respuestas inmunopatológicas.

Además, el desarrollo de cada tipo de linfocito Th está mediado por una vía de citocina diferente. Específicamente, se ha mostrado que IL-4 promueve la diferenciación de Th2 y simultáneamente bloquea el desarrollo de Th1. A diferencia, IL-12, IL-18 e IFN-gamma son las citocinas críticas para el desarrollo de linfocitos Th1. En murinos, TGF-β e IL-6 son críticos para la inducción de diferenciación de linfocitos Th17, mientras que en seres humanos, IL-1, IL-6 e IL-23 son importantes conductores del desarrollo de linfocitos Th17. Por consiguiente, la homeostasia inmunológica eficaz se basa en un equilibrio continuo entre la activación de linfocitos T colaboradores y la supresión de linfocitos T reguladores (Treg).

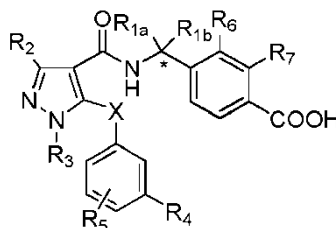
Los linfocitos Th1 participan en la patogénesis de una variedad de trastornos autoinmunitarios específicos de órgano, enfermedad de Crohn, úlcera péptica inducida por *Helicobacter pylori*, rechazo agudo de aloinjerto de riñón y abortos recurrentes inexplicados. A diferencia, las respuestas Th2 específicas de alérgeno son responsables de trastornos atópicos en individuos genéticamente susceptibles. Además, las respuestas Th2 a antígenos todavía desconocidos predominan en síndrome de Omenn, fibrosis pulmonar idiopática y esclerosis sistémica progresiva. Los linfocitos Th17 producen inmunopatología en diferentes modelos de autoinmunidad, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y psoriasis. Los ratones inactivados en IL-17 (la citocina Th-17 distintivo) muestran una marcada resistencia al desarrollo de artritis inflamatoria. La destrucción de las articulaciones en el modelo de CIA puede mejorarse por la administración de un anticuerpo anti-IL-17 neutralizante.

Sigue existiendo una alta necesidad médica sin cumplir de desarrollar nuevos tratamientos terapéuticos que sean útiles en el tratamiento de las diversas afecciones asociadas a diferenciación desequilibrada de linfocitos Th1/Th y Th17. Para muchas de estas afecciones, las opciones de tratamiento actualmente disponibles son inadecuadas. Por consiguiente, el paradigma de Th1/Th2 y Th17 proporciona una base para el desarrollo de estrategias para la terapia de trastornos alérgicos y autoinmunitarios.

Se ha mostrado que las prostaglandinas modulan diversas fases de la respuesta inmunitaria. El mediador de lípidos prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide que es muy conocido por suprimir la activación de linfocitos T CD4⁺ mediante la elevación de AMPc intracelular y la inactivación de Ick. También se ha mostrado que PGE2 desempeña una función en regular respuestas Th1 por la supresión de la producción de interferón gamma (IFN-gamma) y la proliferación de linfocitos T. Sin embargo, la estimulación de PGE2 mediante el subtipo EP4 del receptor de PGE2 también puede tener el efecto opuesto, concretamente promover la diferenciación de Th1 (Prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 promote differentiation and expansion of Th1 and Th17 lymphocytes through different signaling modules, *Nature Medicine*, 2009, 15, 633-640) y la producción de IL-17 en linfocitos CD4⁺ activados. Prostaglandin E2 synergistically with interleukin-23 favors human Th17 expansion, *Blood*, 2008, 112, 3696-3703; Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling, *J. Exp. Med.* 2009, 206, 535-548; Prostaglandin E2 enhances Th17 response via modulation of IL-17 and IFN-γ production by memory CD4⁺ T cells, *Eur. J. Immunol.* 2009, 39, 1301-1312. De acuerdo con esto, el antagonismo de EP4 con tanto un antagonista de EP4 selectivo novedoso como un anticuerpo neutralizante para PGE2 suprime la diferenciación de Th1, expansión de Th17, además de la secreción de IL-23 por células dendríticas activadas. La inducción de la diferenciación de Th1 por PGE2 está mediada por la señalización de PI3K, mientras que la estimulación de la producción de IL-17 requiere la señalización de AMPc. Además, la administración de un antagonista de EP4 a ratones DBA/1 o C57BL/6 suprimió las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y suprimió la enfermedad en modelos de artritis inducida por colágeno (CIA) y de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), que indica que la señalización de PGE2/EP4 participa de forma crítica en estas patologías autoinmunitarias. Estos resultados sugieren que la supresión de la señalización de PGE2/EP4 puede tener valor terapéutico en modificar enfermedades autoinmunitarias inflamatorias tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

SUMARIO DE LA INVENCION

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

en la que:

- 5 uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;
- R₂ es metilo o fluorometilo (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo);
- R₃ es metilo;
- 10 R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi (por ejemplo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi);
- R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;
- R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;
- R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y
- X es oxígeno;
- 15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono marcado con un * es un centro estereogénico. En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono marcado con un * tiene la configuración S. En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono marcado con un * tiene la configuración R.

- 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un subconjunto o ejemplo del mismo. También se desvela un método de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto de fórmula I o un subconjunto o ejemplo del mismo. Ejemplos de tales métodos incluyen un método de tratamiento de esclerosis múltiple en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto de fórmula I o un subconjunto o ejemplo del mismo.
- 25

Un aspecto adicional de la invención es un compuesto de fórmula I o un subconjunto o ejemplo del mismo para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I o un subconjunto o ejemplo del mismo para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

- 30 **Figura 1:** Supresión del desarrollo de artritis en un modelo de CIA con un compuesto de la presente invención.
- Figura 2:** Supresión del desarrollo de artritis en un modelo de glucosa-6-fosfato isomerasa (G6PI) con un compuesto de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

A. Definiciones

- 35 Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos generalmente anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las realizaciones, sub-realizaciones y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente anteriormente, o como se ejemplifica por

clases, subclases y especies particulares de la invención. En general, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estable o químicamente factibles.

Como se usa en el presente documento, el término "modulador de la diferenciación de Th1 o expansión de Th17" o "compuesto modulador de la diferenciación de Th1 o expansión de Th17" o "compuesto modulador", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que suprime, reduce o inhibe la diferenciación de linfocitos T CD4+ intactos en linfocitos Th1. En algunas realizaciones, el término "modulador de la diferenciación de Th1 o expansión de Th17" o "compuesto modulador de la diferenciación de Th1 o expansión de Th17" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que suprime, reduce o inhibe el número de linfocitos T CD4+ productores de IL-17 o la producción de IL-17 en linfocitos T CD4+ activados.

"Isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que se diferencian con respecto a la disposición o configuración de los átomos.

"Estereoisómeros" se refiere a isómeros que se diferencian solo en la disposición de los átomos en el espacio.

"Diaestereoisómeros" se refieren a estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los enantiómeros incluyen isómeros "enantioméricamente puros" que comprenden sustancialmente un enantiómero individual, por ejemplo, superior o igual al 90 %, 92 %, 95 %, 98 % o al 99 %, o igual al 100 % de un enantiómero individual.

"Enantioméricamente puro", como se usa en el presente documento, significa un compuesto, o composición de un compuesto, que comprende sustancialmente un enantiómero individual, por ejemplo, superior o igual al 90 %, 92 %, 95 %, 98 % o al 99 %, o igual al 100 % de un enantiómero individual.

"Estereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, significa un compuesto o composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de diaestereoisómeros, y sustancialmente libre del enantiómero, del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferentemente más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 7.189.715.

"R" y "S", como términos que describen isómeros, son descriptores de la configuración estereoquímica en un átomo de carbono asimétricamente sustituido. La designación de un átomo de carbono asimétricamente sustituido como "R" o "S" se hace por aplicación de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, como son muy conocidas para aquellos expertos en la materia, y se describen en International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Sección E, Estereoquímica.

"Exceso enantioméricos" (ee) de un enantiómero es [(la fracción molar del enantiómero principal) menos (la fracción molar del enantiómero minoritario)] x 100.

"Estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

"Ar" o "arilo" se refiere a un resto carbocíclico aromático que tiene uno o más anillos cerrados. Ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fenantraceno, bifenilo y pirenilo.

- "Heteroarilo" se refiere a un resto cíclico que tiene uno o más anillos cerrados, con uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre) en al menos uno de los anillos, en el que al menos uno de los anillos es aromático, y en el que el anillo o anillos pueden condensarse independientemente, y/o unirse. Ejemplos incluyen sin limitación quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, quinoxalinilo, pirrolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, benzofurilo, pirazolol[1,5-a]piridilo, tiofenilpirazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, tiazolilo, 2-feniltiazolilo e isoxazolilo.
- "Alquilo" o "grupo alquilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica que está completamente saturada. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alquilo contienen 2-3 átomos de carbono, y en todavía otras realizaciones los grupos alquilo contienen 1-2 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, también conocido como carbociclo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo y ciclohexilo.
- "Alquenilo" o "grupo alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica que tiene uno o más dobles enlaces. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alquenilo contienen 3-4 átomos de carbono, y en todavía otras realizaciones los grupos alquenilo contienen 2-3 átomos de carbono. Según otro aspecto, el término alquenilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal que tiene dos dobles enlaces, también denominado "dieno". En otras realizaciones, el término "alquenilo" o "grupo alquenilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (también denominado alilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, y ciclobutenilo.
- "Alcoxi" o "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("alquiltio").
- "Metileno", "etileno" y "propileno", como se usan en el presente documento, se refieren a los restos bivalentes $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, respectivamente.
- "Etenileno", "propenileno" y "butenileno", como se usan en el presente documento, se refieren a los restos bivalentes $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, donde cada grupo etenileno, propenileno y butenileno puede estar en la configuración cis o trans. En ciertas realizaciones, un grupo etenileno, propenileno o butenileno puede estar en la configuración trans.
- "Alquilideno" se refiere a un grupo de hidrocarburo bivalente formado por sustitución con mono o dialquilo de metileno. En ciertas realizaciones, un grupo alquilideno tiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilideno tiene 2-6, 1-5, 2-4 o 1-3 átomos de carbono. Tales grupos incluyen propilideno ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), etilideno ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$) e isopropilideno ($\text{CH}_3(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{}$), y similares.
- "Alquenilideno" se refiere a un grupo de hidrocarburo bivalente que tiene uno o más dobles enlaces formados por sustitución con mono o dialquenilo de metileno. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilideno tiene 2-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquenilideno tiene 2-6, 2-5, 2-4 o 2-3 átomos de carbono. Según un aspecto, un alquenilideno tiene dos dobles enlaces. Grupos alquenilideno a modo de ejemplo incluyen $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{}$ y $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{}$.
- "Éster de alquilo C_{1-6} o alquil C_{1-6} -amida" se refiere a un éster de alquilo C_{1-6} o una alquil C_{1-6} -amida donde cada grupo alquilo C_{1-6} es como se ha definido anteriormente. Tales grupos éster de alquilo C_{1-6} son de fórmula (alquil C_{1-6}) $\text{OC}(=\text{O})-$ o (alquil C_{1-6}) $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$. Tales grupos alquil C_{1-6} -amida son de fórmula (alquil C_{1-6}) $\text{NHC}(=\text{O})-$ o (alquil C_{1-6}) $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$.
- "Éster de alquenilo C_{2-6} o alquenil C_{2-6} -amida" se refiere a un éster de alquenilo C_{2-6} o una alquenil C_{2-6} -amida donde cada grupo alquenilo C_{2-6} es como se ha definido anteriormente. Tales grupos éster de alquenilo C_{2-6} son de fórmula (alquenil C_{2-6}) $\text{OC}(=\text{O})-$ o (alquenil C_{2-6}) $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$. Tales grupos alquenil C_{2-6} -amida son de fórmula (alquenil C_{2-6}) $\text{NHC}(=\text{O})-$ o (alquenil C_{2-6}) $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$.
- "Fluorometilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo sustituido con uno o más átomos de flúor (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo).
- "Fluorometoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fluorometilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno.
- "Tratamiento", "tratan" y "tratar" se refieren a invertir, aliviar, retrasar la aparición de, inhibir el progreso de, o prevenir una enfermedad o trastorno como se describe en el presente documento. En algunos casos, el tratamiento puede administrarse después de haberse desarrollado uno o más síntomas. En otros casos, el tratamiento puede

administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de síntomas (por ejemplo, en vista de una historia de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de haberse resuelto los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

5 "Paciente" o "sujeto", como se usa en el presente documento, significa un sujeto animal, preferentemente un sujeto mamífero (por ejemplo, perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.), y particularmente sujetos humanos (incluyendo tanto sujetos masculinos como femeninos, y que incluyen sujetos neonatales, lactantes, juveniles, adolescentes, adultos y geriátricos).

10 "Excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un vehículo no tóxico, adyuvante, o vehículo que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopireno, polietilenglicol y grasa de la lana.

20 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de ácido o de base de un compuesto de la invención, sal que posee la actividad farmacológica deseada y no es biológicamente ni de otro modo no deseable. La sal puede formarse con ácidos que incluyen sin limitación acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Ejemplos de una sal de base incluyen sin limitación sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitlohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. En algunas realizaciones, los grupos que contienen nitrógeno básico nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes que incluyen haluros de alquilo inferior tal como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo tal como bromuros de fenetilo.

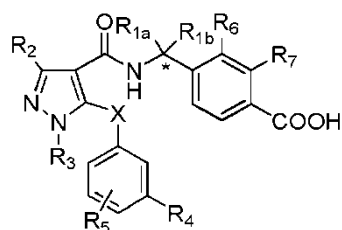
35 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura usada para describir grupos químicos o restos como se usan en el presente documento sigue la convención donde, leyendo el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está a mano derecha del nombre. Por ejemplo, el grupo "(alcoxi C₁₋₃)alquilo C₁₋₃" está unido al resto de la molécula en el extremo del alquilo. Ejemplos adicionales incluyen metoxietilo, donde el punto de unión está en el extremo del etilo, y metilamino, donde el punto de unión está en el extremo de la amina.

A menos que se indique lo contrario, donde un grupo bivalente se describe por su fórmula química, que incluye dos restos de enlace terminales indicados por "-", se entenderá que la unión se lee de izquierda a derecha.

40 A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, isómeros estereoquímicos individuales, además de mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

B. Compuestos

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

5 R₂ es metilo o fluorometilo (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo);

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi (por ejemplo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi);

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

10 R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; R₂ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo; R₃ es metilo; R₄ es cloro, flúor, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y R₅ es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi.

En algunas realizaciones, R₅ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R₆ y R₇ son ambos hidrógeno.

20 En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y R₄ está seleccionado de cloro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En algunas realizaciones, R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo; R₂ es metilo, trifluorometilo o difluorometilo; R₃ es metilo; y R₄ es trifluorometilo, difluorometilo, cloro o flúor.

25 En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el compuesto de fórmula I consiste en una mezcla de estereoisómeros. En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el compuesto de fórmula I consiste en un estereoisómero sustancialmente puro. En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono de fórmula I marcado con un * tiene sustancialmente la configuración S. En algunas realizaciones, uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono de fórmula I marcado con un * tiene sustancialmente la configuración R.

C. Formulaciones farmacéuticas

30 Los compuestos activos de la presente invención pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar formulaciones farmacéuticas de los mismos. La elección particular del vehículo y la formulación dependerá de la vía de administración particular para la que esté prevista la composición.

35 Las composiciones de la presente invención pueden ser adecuadas para administración oral, parenteral, por spray de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por depósito implantado, etc. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa. Formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. 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 agua,

disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión.

5 Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que son comúnmente usados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. También pueden usarse otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, 10 Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólida, líquida, u otra, farmacéuticamente aceptables para fines de formulación.

15 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para administración por vía oral en una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se requieran suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

20 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Éstos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

25 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel o el tubo digestivo inferior. Formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

30 La administración tópica para el tubo digestivo inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos.

35 Para administraciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspenso o disuelto en uno o más vehículos. Vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspensos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

40 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, o, preferentemente, como disoluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, tanto con como sin un conservante tal como cloruro benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como petrolato.

45 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

50 Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración por vía oral.

D. Sujetos y métodos de uso.

55 Se ha mostrado que las prostaglandinas modulan diversas fases de la respuesta inmunitaria. El mediador de lípidos prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide que es muy conocido por suprimir la activación de linfocitos T CD4⁺ mediante la elevación de AMPc intracelular y la inactivación de Ick. También se ha mostrado que PGE2 desempeña una función en regular respuestas Th1 por la supresión de la producción de interferón gamma (IFN-gamma) y la proliferación de linfocitos T. Sin embargo, la estimulación de PGE2 mediante el subtipo EP4 del receptor de PGE2

también puede tener el efecto opuesto, concretamente promover la diferenciación de Th1 (Prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 promote differentiation and expansion of Th1 and Th17 lymphocytes through different signaling modules, *Nature Medicine*, 2009, en prensa) y la producción de IL-17 en linfocitos CD4+ activados (Prostaglandin E2 synergistically with interleukin-23 favors human Th17 expansion, *Blood*, 2008, 112, 3696-3703; Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling, *J. Exp. Med.* 2009, 206, 535-548; Prostaglandin E2 enhances Th17 response via modulation of IL-17 and IFN- γ production by memory CD4+ T cells, *Eur. J. Immunol.* 2009, 39, 1301-1312). De acuerdo con esto, el antagonismo de EP4 con tanto un antagonista de EP4 selectivo novedoso como un anticuerpo neutralizante para PGE2 suprime la diferenciación de Th1, expansión de Th17, además de la secreción de IL-23 por células dendríticas activadas. La inducción de la diferenciación de Th1 por PGE2 está mediada por la señalización de PI3K, mientras que la estimulación de la producción de IL-17 requiere la señalización de AMPc. Además, la administración de un antagonista de EP4 a ratones DBA/1 o C57BL/6 suprimió las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y suprimió la enfermedad en modelos de artritis inducida por colágeno (CIA) y de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), que indica que la señalización de PGE2/EP4 participa de forma crítica en estas patologías autoinmunitarias. Estos resultados sugieren que la supresión de la señalización de PGE2/EP4 puede tener valor terapéutico en modificar enfermedades autoinmunitarias inflamatorias tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse a pacientes o sujetos para tratar una variedad de afecciones diferentes, particularmente pacientes o sujetos aquejados de:

- (a) Artritis reumatoide (véanse, por ejemplo, Targeting rheumatoid arthritis and joint inflammation in the mouse, *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 651-658); Prostaglandin E2 exacerbates collagen-induced arthritis in mice through the inflammatory interleukin-23/interleukin-17 axis, *Arthritis Rheum.* 2007, 56:2608-2619);
- (b) Esclerosis múltiple (véanse, por ejemplo, Narumiya, S. en *The Prostanoid Receptors in Signaling Network of Chronic Inflammation - The Role of FP in Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis and The Role of EP4 in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice*, *Eicosanoids and Chronic Inflammation*, Montana, February, 2008), *Keystone Symposia*, Montana, February, 2008; Prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 promote differentiation and expansion of Th1 and Th17 lymphocytes through different signaling modules, *Nature Medicine*, 2009, en prensa);
- (c) Lupus eritematoso sistémico (véanse, por ejemplo, T-bet regulates IgG class switching and pathogenic auto Ab production, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 5545-50; Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis, *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45, 951-7);
- (d) Diabetes de tipo 1 (véanse, por ejemplo, Identification of a novel type 1 diabetes susceptibility gene, T-bet, *Human Genetics* 2004, 111, 177-84; T-bet controls auto aggressive CD8 lymphocyte response in type 1 diabetes, *J. Exp. Med.* 2004, 199, 1153-62);
- (e) Psoriasis (véanse, por ejemplo, A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses, *J. Mol. Med* 2003, 81, 471-80); The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis, *J Invest Dermatol* 2009, doi:10.1038/jid.2009.59;
- (f) Aterosclerosis (véase, por ejemplo, T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 1596-601);
- (g) Enfermedad de Crohn (véanse, por ejemplo, IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease, *Inflamm Bowel Dis.* 2009, 14, 1175-1184, The proinflammatory effect of prostaglandin E2 in experimental inflammatory bowel disease is mediated through the IL-2,3-IL-17 axis, *J. Immunol.* 2007, 178, 8138-8147);
- (h) Dolor inflamatorio (véase, por ejemplo, Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 319, 1096-1103);
- (i) Dolor neuropático (véase, por ejemplo, Localisation and modulation of prostanoid receptors EP1 and EP4 in the rat chronic constriction injury model of neuropathic pain, *Eur. J. Pain* 2007, 11, 605-613);
- (j) Dolor asociado a migraña (véase, por ejemplo, BGC20-1531, a novel, potent, and selective EP4 receptor antagonist: a putative new treatment for migraine headache, *Br. J. Pharmacol.* 2009, 156, 316-327).
- (k) Espondiloartropatías (véanse, por ejemplo, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 1756-1765; Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, 180-185, Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides, *Arthritis Rheum.* 2008, 58, 2307-2317);

- (l) Cáncer de piel (véase, por ejemplo, Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with Celecoxib: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102, 1-10);
- 5 (m) Cáncer de mama (véanse, por ejemplo, Potential new drug targets against hormone-dependent breast cancer identified, *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2008, 8, 507-509; Antagonism of the prostaglandin E receptor EP4 inhibits metastasis and enhances NK function, *Breast Cancer Res. Treat.* 2009, 117, 235-242; Prostaglandin E receptor EP4 antagonism inhibits breast cancer metastasis, *Cancer Res.* 2006, 66, 2923-2927);
- (n) Cáncer colorrectal (véase, por ejemplo, Increased EP4 receptor expression in colorectal cancer progression promotes cell growth and anchorage independence, *Cancer Res.* 2006, 66, 3106-3113);
- 10 (o) Cáncer de próstata (véase, por ejemplo, Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model, *Cancer Res.* 2010, 70, 1606-1615).
- (p) Cáncer de riñón (véase, por ejemplo, Prostaglandin E2 regulates renal cell carcinoma invasion through a EP4-Rap signal transduction pathway, *J. Bio. Chem.* Aug. 10, 2011 (epub)).
- (q) Cáncer de cuello uterino (véase, por ejemplo, COX-2 expression is correlated with VEGF-C, lymphangiogenesis and lymph node metastasis in human cervical cancer, *Microvasc Res.* 2011, 82,131-40).
- 15 (r) Cáncer de ovario (véase, por ejemplo, Ovarian epithelial cancer: a role for PGE2 synthesis and signaling in malignant transformation and progression, *Mol Cancer*, 2006, 5, 62.)
- (s) Cáncer endometrial (véase, por ejemplo, Prostaglandin E2 induces proliferation of Glandular epithelial cells of human endometrium via extracellular regulated kinase 1/2-mediated pathway. *J Clin Endocrinol & Metabol.* 2003, 88, 4481-4487).
- 20 (t) Glioblastoma (véase, por ejemplo, Microsomal prostaglandin E synthase-1 regulates human glioma cell growth via prostaglandin E2-dependent activation of type II protein kinase A. *Mol. Cancer Ther.* 2006, 5, 1817-1826).
- (u) Cáncer de cabeza y cuello (véase, por ejemplo, Expression of prostaglandin E2 receptors in oral squamous cell carcinomas and growth inhibitory effects of a selective EP3 antagonist, ONO-AE3-240. *Int. J. Oncology* 2009, 34, 847-852).
- 25 (v) Meduloblastoma (véase, por ejemplo, Tumor-growth-promoting cyclooxygenase-2 prostaglandin E2 pathway provides medulloblastoma therapeutic targets. *Neuro-Oncol.* 2008, 661-674).
- (w) Cáncer de pulmón (véase, por ejemplo, Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 5211 - 5220).
- 30 (x) Cánceres de las vías urinarias (véase, por ejemplo, Pathological function of prostaglandin E2 receptors in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Archiv.* 2006, 448, 822 - 829).

Además, PGE2 participa como constituyente importante en el entorno inmunosupresor creado por muchos tumores sólidos: Inhibiting the inhibitors: evaluating agents targeting cancer immunosuppression. *Expert Opinion in Biological Therapy.* 2010. 10, 1019-35. Se ha mostrado que el antagonismo del receptor de EP4 reduce la metástasis tumoral: Host and direct antitumor effects and profound reduction in tumor metastasis with selective EP4 receptor antagonism. *Cancer Res.* 2006, 66, 9665 -9672.

35

Los compuestos activos pueden administrarse a los sujetos por cualquier vía adecuada, que incluye por vía oral, por vía parenteral, por spray de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

40

Los compuestos activos se administran a los sujetos en un cantidad eficaz, o terapéuticamente eficaz, para el tratamiento. La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado, y la vía de administración particular. Preferentemente, las composiciones deben formularse de manera que una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención proporcionan una dosificación de entre 0,01 mg y 50 mg. En otras realizaciones, se proporciona una dosificación de entre 0,1 y 25 mg o entre 5 mg y 40 mg.

45

50

Debe también entenderse que una dosificación y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad,

peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de la administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, y el criterio del médico tratante, y la gravedad de la enfermedad particular que está tratándose. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

- 5 Con el fin de de que la invención descrita en el presente documento pueda ser más completamente entendida, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos solo y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS y EXPERIMENTOS 1-113

Generalidades:

- 10 El calentamiento con microondas se hizo usando un microondas Emrys Liberator o Iniciator de Biotage. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando Biotage SP4. La eliminación de disolvente se llevó a cabo usando tanto un evaporador rotatorio Büchii como un evaporador centrífugo Genevac. La EM/CL preparativa se realizó usando un autopurificador de Waters y columna MS C18 de 19 x 100 mm XTerra de 5 micrómetros bajo condición de fase móvil ácida. Los espectros de RMN se registraron usando un espectrómetro Varian 400MHz.
- 15 Cuando el término "inertizado" se usa para describir un reactor (por ejemplo, un recipiente de reacción, matraz, reactor de vidrio, y similares), se indica que el aire en el reactor se ha sustituido con un gas inerte esencialmente libre de humedad o seco (tal como nitrógeno, argón y similares).

- 20 A continuación se exponen métodos generales y experimentos para preparar compuestos de la presente invención. En ciertos casos, un compuesto particular se describe a modo de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso se prepararon una serie de compuestos de la presente invención según los esquemas y experimentos descritos a continuación.

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento:

Definiciones:

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

- 25 HATU: Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
 COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
 DPCI: N,N'-Diisopropilcarbodiimida
 DIEA: N,N-diisopropiletilamina
 TEA: trietilamina
- 30 DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
 DMF: N,N-dimetilformamida
 NMP: N-metilpirrolidina
 THF: tetrahidrofurano
 DCM: diclorometano
- 35 TFA: ácido trifluoroacético

Materiales:

Los siguientes compuestos están comercialmente disponibles:

- 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (Maybridge Chemical Co., Ltd.)
 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (Maybridge Chemical Co., Ltd.)
- 40 ácido 5-(3-clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Bionet Research)
 ácido 1,3-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (Bionet Research)
 ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (Bionet Research)
 ácido 5-(4-clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (Bionet Research)

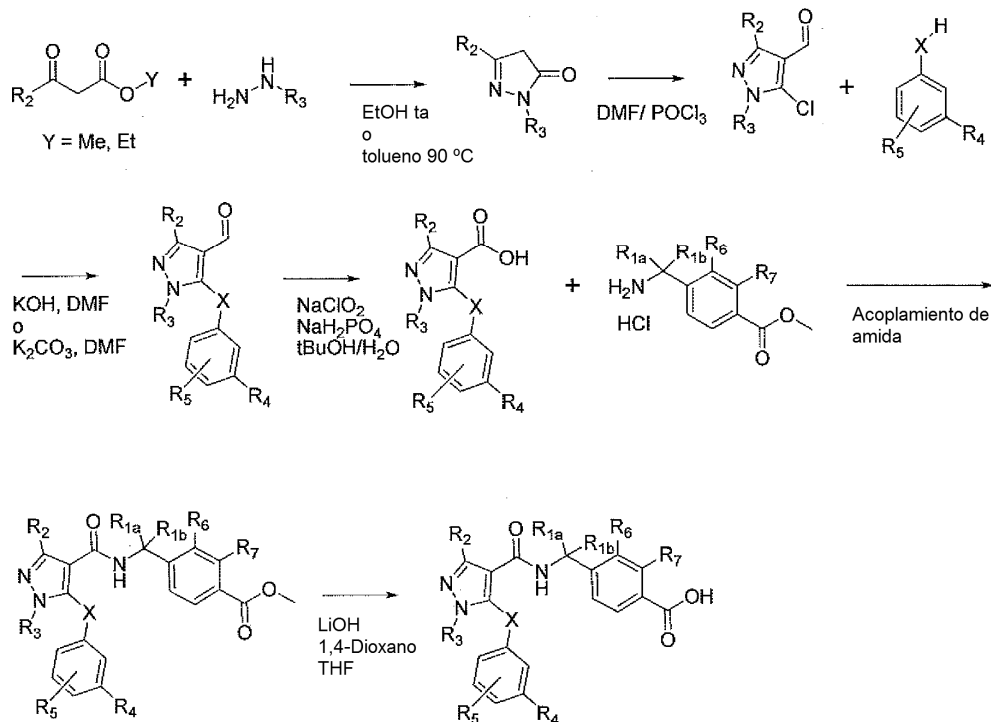
4,4-difluoroacetato de etilo (Matriz Scientific)

clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (NetChem, Inc)

ácido 4-(1-aminociclopropil)benzoico (Allweys LLC)

Todos los fenoles, excepto el 3-difluorometilfenol, estuvieron comercialmente disponibles.

5 Los compuestos de la invención se prepararon según el esquema sintético general mostrado en el Esquema I:



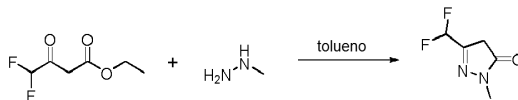
A continuación se describe la preparación de ejemplos no limitantes representativos de los compuestos de la invención.

EJEMPLOS Y EXPERIMENTOS 1 - 51

10 **Esquema 1 de producción.**

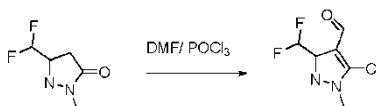
Procedimiento de preparación para 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

Etapa 1:



15 Se agitó 4,4-difluoroacetato de etilo (30,12 g, 0,172 moles) en tolueno (600 ml) sobre agua con hielo. Se añadió lentamente gota a gota disolución de N-metilhidracina (7,6 ml, 0,14 moles) en tolueno (200 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El material resultante se trituró con metil t-butil éter/heptano dando 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona en tres lotes (total 10,7 g, 51 %) como un polvo naranja. Este material se usó sin más purificación para la siguiente reacción.

Etapa 2:

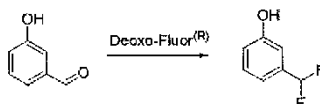


20 Se agitó DMF (9,5 ml, 0,12 moles) en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (24,0 ml, 0,257 moles). A la disolución se añadió en porciones 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona (5,51 g, 0,0372 moles) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, y el cloruro de fosforilo se

inactivó añadiendo pequeños trozos de hielo lentamente con agitación. Entonces, la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces y la fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó dando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (5,66 g, 78,2 %) como un sólido naranja oscuro/marrón. Este material se usó sin más purificación para la siguiente reacción.

5 Esquema de producción 2

Procedimiento de preparación para 3-difluorometilfenol.



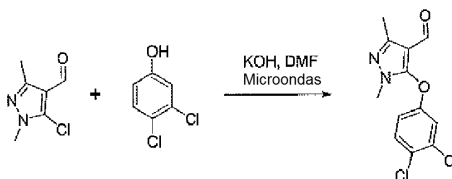
A una disolución de 3-hidroxibenzaldehído (1,01 g, 0,0083 moles) en cloruro de metileno (3,3 ml) se añadió una disolución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (3,09 g, 0,0140 moles) en cloruro de metileno (3,3 ml), seguido de etanol (95,0 μ l, 0,00163 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Entonces, la mezcla se inactivó cuidadosamente añadiendo disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó dando un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna (0 % al 50 % de acetato de etilo/heptano) dando el compuesto del título (649 mg, 57 %) como un aceite incoloro.

15 Esquema de producción 3.

Procedimiento a modo de ejemplo para la preparación de ácido 5-ariloxi-pirazol-4-carboxílico.

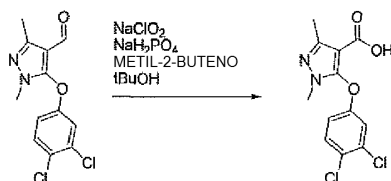
Ejemplo 1 de producción: Ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapas 1:



Se agitaron 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (500,0 mg, 0,00315 moles), 3,4-diclorofenol (565 mg, 0,00344 moles) e hidróxido potásico (265 mg, 0,00472 moles) en DMF (2,0 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 20 min usando microondas. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (10 % al 20 % de acetato de etilo/heptano) dando 5-(3,4-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (492 mg, 54,7 %) como un sólido blanco.

Etapas 2:



Se agitaron el 5-(3,4-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la etapa 1 (492 mg, 0,001726 moles) y 2-metil-2-buteno (300 μ l, 0,002832 moles) en alcohol terc-butílico (2,0 ml). Se añadió una disolución de clorito de sodio (400 mg, 0,003538 moles) y dihidrogenofosfato de sodio (450 mg, 0,003751 moles) en agua (3,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó dando el compuesto del título (340 mg, 65,5 %) como un sólido blanco. Este material se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

35 Ejemplo de producción 2: ácido 5-(3-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-fluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 3: ácido 5-(3,4-difluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,5-difluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 4: ácido 5-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2,3-difluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 5: ácido 5-(2,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2,5-difluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

- 10 **Ejemplo de producción 6: ácido 5-(3,5-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,5-diclorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 7: ácido 5-(3-clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-clorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 8: ácido 5-(2,3-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2,3-diclorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 9: ácido 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-cloro-5-fluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 10: ácido 5-(2-cloro-5-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2-cloro-5-fluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

- 25 **Ejemplo de producción 11: ácido 1,3-dimetil-5-(m-toliloxi)-1H-pirazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y m-cresol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 12: ácido 5-(3,5-dimetilfenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,5-dimetilfenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 13: ácido 5-(3,5-dimetoxifenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,5-dimetoxifenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 14: ácido 5-(3-clorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-clorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 15: ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-trifluorometilfenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 16: ácido 1,3-dimetil-5-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-trifluorometoxifenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 17: ácido 5-(3-fluorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-fluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

5 **Ejemplo de producción 18: ácido 5-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,4-difluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 19: ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,4-diclorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 20: ácido 5-(3-(difluorometoxi)fenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-difluorometoxifenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 21: ácido 5-(3-(difluorometoxi)fenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-difluorometoxifenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 22: ácido 5-(3-(difluorometoxi)fenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-difluorometoxifenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 23: ácido 3-(difluorometil)-5-(3-(difluorometil)fenoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-difluorometilfenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

30 **Ejemplo de producción 24: ácido 5-(3-(difluorometil)fenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-difluorometilfenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 25: ácido 5-(3-(difluorometil)fenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-difluorometilfenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 26: ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3,4-diclorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 27: ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-fluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 28: ácido 1,3-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-(trifluorometil)fenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de cesio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 29: ácido 5-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2-cloro-4-fluorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1.

Ejemplo de producción 30: ácido 1,3-dimetil-5-(p-toliloxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído y p-cresol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior.

Ejemplo de producción 31: ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 10 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-(trifluorometil)fenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Ejemplo de producción 32: ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazole-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-(trifluorometil)fenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

- 15 **Ejemplo de producción 33: ácido 5-(4-clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-clorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

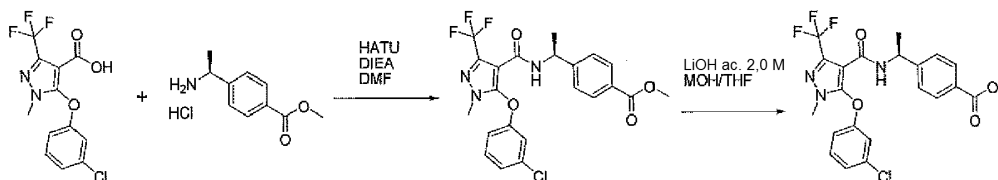
Ejemplo de producción 34: ácido 5-(4-clorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó usando 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-clorofenol de modo similar al método en el Ejemplo de producción 1 anterior, excepto que se usó carbonato de potasio en lugar de hidróxido potásico.

Esquema de producción 4.

Procedimiento a modo de ejemplo para el acoplamiento de amida e hidrólisis de ésteres.

- 25 **Ejemplo 1: ER-885289**



- 30 Se agitaron ácido 5-(3-clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,0002 moles), HATU (65 mg, 0,00017 moles) y DIEA (30 μ l, 0,00017 moles) en DMF (1,0 ml) durante 20 min a ta. Se añadió gota a gota disolución de clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (40 mg, 0,00019 moles) y DIEA (32 μ l, 0,00019 moles) en DMF (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío dando 59,2 mg del éster metílico como un sólido blanco.

- 35 Este éster metílico se disolvió en metanol (1,0 ml) y THF (1,0 ml). Se añadió disolución 2,0 M de hidróxido de litio (240 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución 1 N de ácido clorhídrico (480 μ l) y la emulsión resultante se extrajo con acetato de etilo. Se separó la fase org. y se evaporó. El material resultante se disolvió en 3 ml de metanol y se purificó por EM/CL (0,1 % de TFA, fase móvil de acetonitrilo/agua). Las fracciones deseadas se evaporaron por Genevac dando el compuesto del título (27 mg, dos etapas 46 %).

Ejemplo 2 (ER-885290).

- 40 Se preparó el Ejemplo 2 usando ácido 1,3-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 3 (ER-885291).

Se preparó el Ejemplo 3 usando ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 4 (ER-885716).

- 5 Se preparó el Ejemplo 4 usando ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 1 anterior, excepto que se llevó a cabo hidrólisis en THF y 1,4-dioxano a 140 °C durante 10 min usando microondas y el producto se obtuvo como un sólido después de la neutralización.

Ejemplo 5 (ER-885717).

- 10 Se preparó el Ejemplo 5 usando ácido 5-(3-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 6 (ER-885718).

Se preparó el Ejemplo 6 usando ácido 5-(3,4-difluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

- 15 **Ejemplo 7 (ER-885719).**

Se preparó el Ejemplo 7 usando ácido 5-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Experimento 8 (ER-885720).

- 20 Se preparó el Compuesto 8 usando ácido 5-(2,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 9 (ER-885721).

Se preparó el Ejemplo 9 usando ácido 5-(3,5-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 13 (ER-885744).

- 25 Se preparó el Ejemplo 13 usando ácido 5-(3-clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 14 (ER-886022).

Se preparó el Ejemplo 14 usando ácido 5-(2,3-diclorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

- 30 **Ejemplo 15 (ER-886024).**

Se preparó el Ejemplo 15 usando ácido 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Experimento 16 (ER-886025).

- 35 Se preparó el Compuesto 16 usando ácido 5-(2-cloro-5-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 17 (ER-886032).

Se preparó el Ejemplo 17 usando ácido 1,3-dimetil-5-(m-toliloxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 18 (ER-886033).

- 40 Se preparó el Ejemplo 18 usando ácido 5-(3,5-dimetilfenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 19 (ER-886035).

Se preparó el Ejemplo 19 usando ácido 5-(3,5-dimetoxifenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 20 (ER-886045).

Se preparó el Ejemplo 20 usando ácido 5-(3-clorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 21 (ER-886046).

- 5 Se preparó el Ejemplo 21 usando ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 22 (ER-886061).

Se preparó el Ejemplo 22 usando ácido 1,3-dimetil-5-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

- 10 **Ejemplo 23 (ER-886072).**

Se preparó el Ejemplo 23 usando ácido 5-(3-fluorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 1 anterior, excepto que se usó COMU, TEA y NMP en lugar de HATU, DIEA y DMF, y el producto se obtuvo como un sólido después de la neutralización.

- 15 **Ejemplo 24 (ER-886073).**

Se preparó el Ejemplo 24 usando ácido 5-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 23 anterior.

Ejemplo 25 (ER-886074).

- 20 Se preparó el Ejemplo 25 usando ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 23 anterior.

Ejemplo 26 (ER-886077).

Se preparó el Ejemplo 26 usando ácido 5-(3-clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 27 (ER-886078).

- 25 Se preparó el Ejemplo 27 usando ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 28 (ER-886080).

Se preparó el Ejemplo 28 usando ácido 5-(3-(difluorometoxi)fenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 23 anterior.

- 30 **Ejemplo 29 (ER-886082).**

Se preparó el Ejemplo 29 usando ácido 5-(3-(difluorometoxi)fenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 23 anterior.

Ejemplo 30 (ER-886083).

- 35 Se preparó el Ejemplo 30 usando ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (R)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 31 (ER-886090).

Se preparó el Ejemplo 31 usando ácido 5-(3-(difluorometoxi)fenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 23 anterior.

Ejemplo 32 (ER-887480).

- 40 Se preparó el Ejemplo 32 usando ácido 3-(difluorometil)-5-(3-(difluorometil)phenaxy)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior, excepto que el producto se obtuvo después de purificación por EM/CL.

Ejemplo 33 (ER-887495).

Se preparó el Ejemplo 33 usando ácido 5-(3-(difluorometil)fenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó HBTU, TEA y NMP en lugar de HATU, DIEA y DMF.

5 **Ejemplo 34 (ER-887995).**

Se preparó el Ejemplo 34 usando ácido 5-(3-(difluorometil)fenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 33 anterior, excepto que el producto se obtuvo después de purificación por EM/CL.

Ejemplo 35 (ER-888024).

10 Se preparó el Ejemplo 35 usando ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 36 (ER-888348).

Se preparó el Ejemplo 36 usando ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

15 **Ejemplo 37 (ER-888355).**

Se preparó el Ejemplo 37 usando ácido 5-(3-clorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 38 (ER-888363).

20 Se agitaron ácido 5-(3,4-diclorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (104 mg, 0,0002929 moles), DMAP (17 mg, 0,000139 moles), PS-HOBT (1,00 mmol/g de carga; 191 mg, 0,000191 moles), en 20 % de DMF en DCM (4:1, DCM:DMF, 5,00 ml). Se añadió DPCI (140 µl, 0,0008941 moles) y la mezcla se agitó a 40 °C 12 horas. La resina se lavó entonces secuencialmente con DCM (3 ml), DMF (3 ml), DCM (3 ml), THF (3 ml), y luego otra vez con DCM (3 ml), y se secó a vacío. Esta resina se agitó en 20 % de DMF en DCM (4:1, DCM:DMF, 5,00 ml) y se añadieron disolución de clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (27 mg, 0,000118 moles) en 20 % de DMF en DCM (5,00 ml) y DIEA (20 µl, 0,000115 moles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La resina se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a vacío dando una disolución de DMF. La disolución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó dando un sólido beis. El sólido se purificó por cromatografía en columna (0 a 40 %) dando el éster metílico (18 mg) como un sólido blanco. Este éster metílico se disolvió en 1,4-dioxano (1,0 ml). Se añadió disolución 2,0 M de hidróxido de litio (200 µl) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 140 °C durante 20 min usando microondas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución 1 N de ácido clorhídrico (420 µl) y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó al aire dando el compuesto del título (15,9 mg, dos etapas 26 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 39 (ER-880663).

35 Se preparó el Ejemplo 39 usando ácido 5-(4-clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 40 (ER-885302).

Se preparó el Ejemplo 40 usando ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

40 **Ejemplo 41 (ER-885311).**

Se preparó el Ejemplo 41 usando ácido 1,3-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Experimento 42 (ER-886023).

45 Se preparó el Compuesto 42 usando ácido 5-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 43 (ER-885749).

Se preparó el Ejemplo 43 usando ácido 1,3-dimetil-5-(p-toliloxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 44 (ER-888365).

Se preparó el Ejemplo 44 usando ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 38.

Experimento 45 (ER-888367).

- 5 Se preparó el Ejemplo 45 usando ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior, excepto que la hidrólisis se llevó a cabo a 60 °C durante 12 horas.

Ejemplo 46 (ER-888369).

- 10 Se preparó el Ejemplo 46 usando ácido 5-(4-clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior, excepto que el producto se obtuvo después de la purificación usando heptano/acetato de etilo/ácido fórmico como fase móvil.

Ejemplo 47 (ER-888371).

Se preparó el Ejemplo 47 usando ácido 5-(4-clorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior.

- 15 **Ejemplo 48 (ER-888364).**

Se preparó el Ejemplo 48 usando ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior.

Ejemplo 49 (ER-888366).

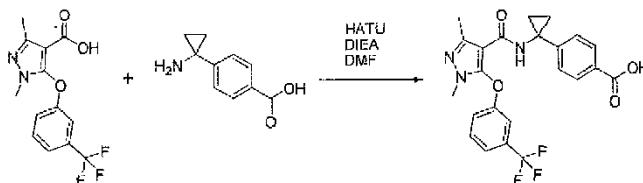
- 20 Se preparó el Ejemplo 49 usando ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior.

Ejemplo 50 (ER-888368).

Se preparó el Ejemplo 50 usando ácido 5-(4-clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior.

Ejemplo 51 (ER-888370).

- 25 Se preparó el Ejemplo 51 usando ácido 5-(4-clorofenoxi)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo de un modo similar al Ejemplo 38 anterior.

Ejemplo 10 (ER-885740).

- 30 Se agitaron ácido 1,3-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (20 mg, 0,00007 moles), HATU (28 mg, 0,000073 moles) y DIEA (13 µl, 0,000073 moles) en DMF (0,5 ml) durante 20 min a ta. Se añadió gota a gota disolución de ácido 4-(1-aminociclopropil)benzoico (14 mg, 0,000080 moles) y DIEA (14 µl, 0,000080 moles) en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó a 3 ml con metanol y se purificó por EM/CL (0,1 % de TFA, fase móvil de acetonitrilo/agua). Las fracciones deseadas se evaporaron por Genevac dando el compuesto del título (15 mg, 50 %).

- 35 **Ejemplo 11 (ER-885741).**

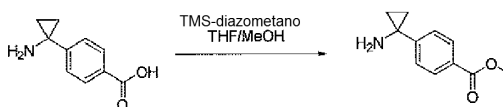
Se preparó el Ejemplo 11 usando ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(1-aminociclopropil)benzoico de un modo similar al Ejemplo 10 anterior.

Ejemplo 12 (ER-885743).

- 40 Se preparó el Ejemplo 12 usando ácido 5-(3-clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 4-(1-aminociclopropil)benzoico de un modo similar al Ejemplo 10 anterior.

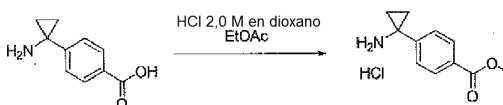
Procedimiento de preparación de clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo.

Etapa 1:



5 Se agitó ácido 4-(1-aminociclopropil)benzoico (1,75 g, 0,00988 moles) en THF (20 ml) y metanol (10 ml) sobre baño de hielo/agua. Se añadió 2,00 M de trimetilsilildiazometano en hexano (9,9 ml, 0,020 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró dando un aceite viscoso que solidificó dejándolo estar dando un sólido cristalino. El material en bruto se secó en la línea de alto vacío durante 12 horas dando 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (1,65 g, 87 %) como un sólido marrón pálido.

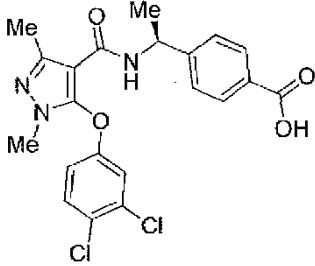
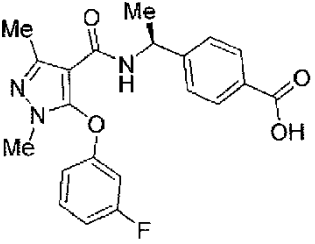
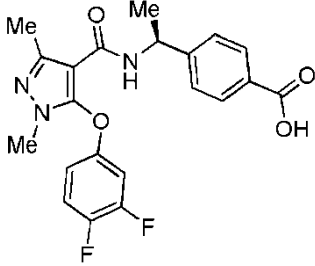
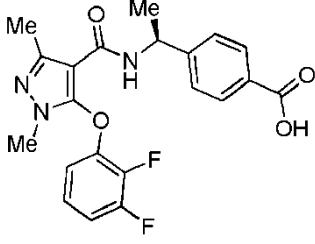
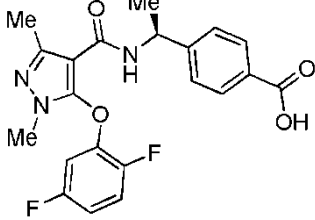
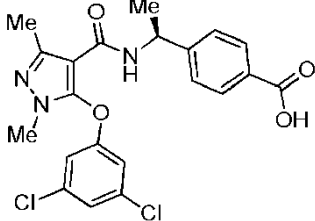
Etapa 2:



10 A una disolución de ER-886774-00 (1,63 g, 0,0085 moles) en acetato de etilo (10 ml) se añadió 2,0 M de cloruro de hidrógeno en éter (6,0 ml, 0,012 moles). Después de agitar durante varios minutos, la mezcla de reacción se concentró dando el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) como un sólido marrón pálido.

Tabla 1. Datos analíticos para compuestos de fórmula I a modo de ejemplo

Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
1		ER-885289-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,56 (1H, d), 7,87 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,18 (2H, d), 7,08 (1H, t), 6,88 (1H, m), 4,96 (1H, m), 3,78 (3H, s), 1,34 (3H, d)
2		ER-885290-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,88 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,49 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,13 (2H, d), 4,99 (1H, m), 3,64 (3H, s), 2,37 (3H, m), 1,32 (3H, d)
3		ER-885291-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,60 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,51 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,18 (3H, m), 4,92 (1H, m), 3,79 (3H, s), 1,30 (3H, d)

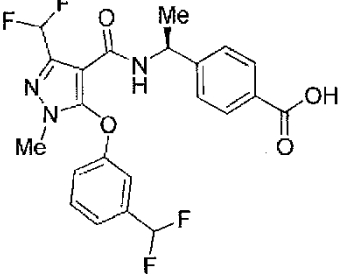
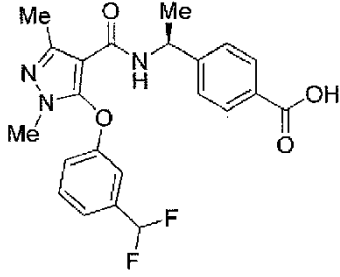
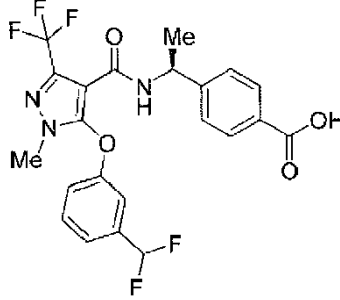
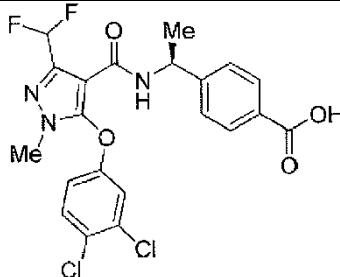
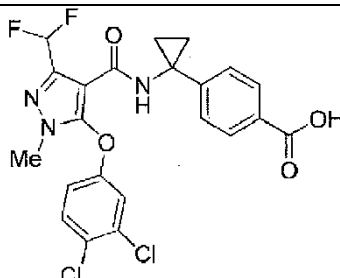
Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
4		ER-885716-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,84 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,13 (1H, d), 6,83 (1R, dd), 5,01 (1H, c), 3,62 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,36 (3H, d)
5		ER-885717-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,8 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,14 (2H, d), 6,91 (1H, m), 6,73 (2H, m), 5 (1H, c), 3,61 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,34 (3H, d)
6		ER-885718-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,86 (3H, m), 7,19 (3H, m), 6,92 (1H, m), 6,68 (1H, m), 5,02 (1H, c), 3,61 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,37 (3H, d)
7		ER-885719-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,01 (1H, d), 7,84 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,01 (2H, m), 6,58 (1H, m), 4,99 (1H, c), 3,66 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,37 (3H, d)
8*		ER-885720-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,06 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,22 (3H, m), 6,87 (1H, m), 6,63 (1H, m), 5 (1H, c), 3,66 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,37 (3H, d)
9		ER-885721-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,97 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,18 (3H, m), 6,89 (1H, d), 5,03 (1H, c), 3,62 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,38 (3H, d)

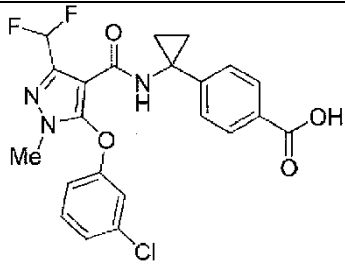
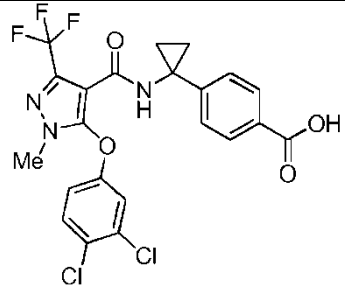
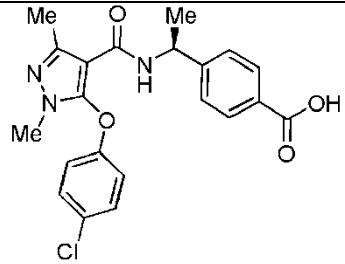
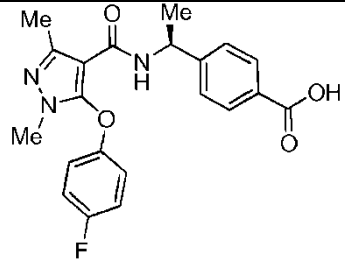
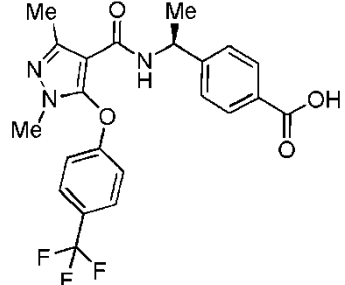
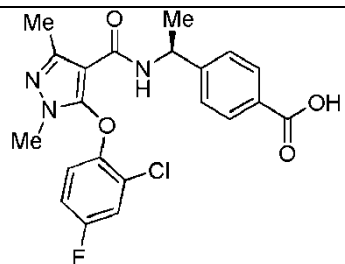
Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
10		ER-885740-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,45 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,21 (1H, dd), 7,03 (2H, d), 3,67 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,22 (2H, m), 0,91 (2H, m)
11		ER-885741-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9,03 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,58 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,03 (2H, d), 3,83 (3H, s), 1,20 (2H, m), 0,84 (2H, m)
12		ER-885743-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,80 (2H, d), 7,39 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,04 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 3,82 (3H, s), 1,23 (2H, m), 0,92 (2H, m)
13		ER-885744-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (2H, d), 7,32 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,14 (2H, d), 7,00 (1H, t), 6,85 (1H, dd), 5,01 (1H, m), 3,63 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,35 (3H, d)
14		ER-886022-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H, d), 7,72 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,14 (3H, m), 6,64 (1H, d), 5 (1H, c), 3,63 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,37 (3H, d)
15		ER-886024-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,96 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,98 (1H, dt), 6,79 (1H, m), 6,67 (1H, dt), 5,03 (1H, c), 3,62 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,38 (3H, d)

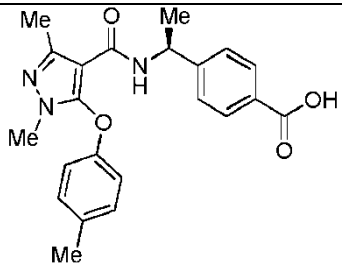
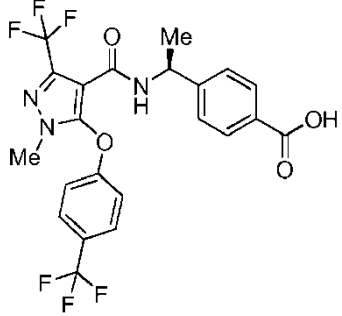
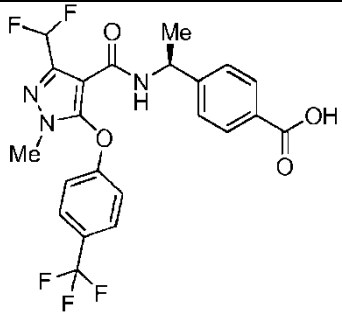
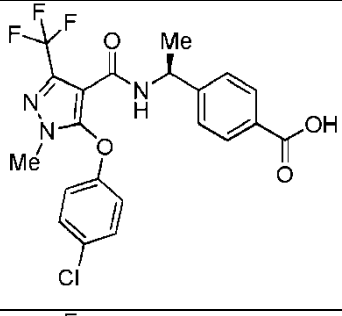
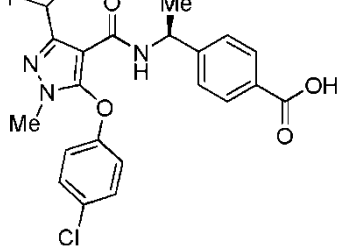
Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
16*		ER-886025-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (3H, m), 7,49 (1H, dd), 7,18 (2H, m), 6,91 (1H, m), 6,53 (1H, dd), 5,01 (1H, c), 3,64 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,38 (3H, d)
17		ER-886032-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,78 (2H,d), 7,53 (1H,d), 7,24 (1H,t), 7,07 (1H,m), 7,00 (1H,d), 6,72 (2H,m), 4,99 (1H,m), 3,59 (3H,s), 2,35 (3H,s), 2,29 (3H,s), 1,32 (3H,d)
18		ER-886033-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,77 (2H,d), 7,47 (1H,d), 7,05 (2H,d), 6,83 (1H,s), 6,52 (2H,s), 5,00 (1H,m), 3,58 (3H,s), 2,35 (3H,s), 2,24 (3H,s), 1,33 (3H,d)
19		ER-886035-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,79 (2H,d), 7,11 (2H,d), 6,29 (1H,t), 6,04 (2H,d), 5,00 (1H,m), 3,71(6H,s), 3,60 (3H,s), 2,35 (3H,s), 1,36 (3H,d)
20		ER-886045-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,05 (1H, m), 7,84 (2H, d), 7,32 (1H, t), 7,20 (1H, m), 7,15 (2H, d), 6,96 (3H, m), 4,99 (1H, c), 3,75 (3H, s), 1,36 (3H, d)
21		ER-886046-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,81 (2H, d), 7,52 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,15 (3H, m), 6,96 (1H, m), 4,97 (1H, c), 3,76 (3H, s), 1,32 (3H, d)

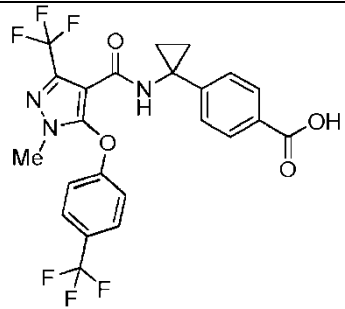
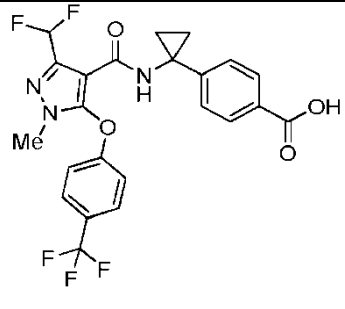
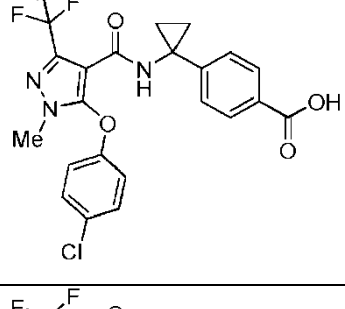
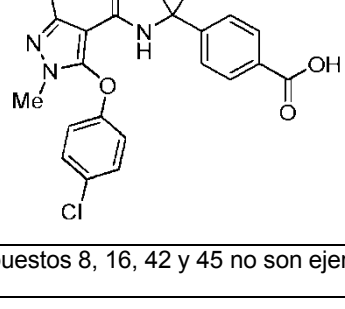
Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
22		ER-886061-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (3H, m), 7,43 (1H,t), 7,12 (3H, m), 6,95 (1H, s), 6,87 (1H, dd), 5,00 (1H, quin), 3,63 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,33 (3H, d)
23		ER-886072-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,56 (1H,d), 7,82 (2H,d), 7,33 (1H,m), 7,18 (2H,d), 6,91 (1H,m), 6,79 (2H,m), 4,95 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,34 (3H,d)
24		ER-886073-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,60 (1H,d), 7,86 (2H,d), 7,19 (3H,m), 6,99 (1H,m), 6,75 (1H,m), 4,97 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,35 (3H,d)
25		ER-886074-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,61 (1H,d), 7,86 (2H,d), 7,40 (1H,d), 7,22 (1H,d), 7,18 (2H,d), 6,91 (1H,m), 6,89 (1H,dd), 4,96 (1H,m), 3,78 (3H,s), 1,35 (3H,d)
26		- ER-886077-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,81 (2H, d), 7,38 (1H, t), 7,24 (1H, m), 7,06 (3H, m), 6,92 (1H, dd), 3,66 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,24 (2H, m), 0,98 (2H, m)

Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
27		ER-886078-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,78 (2H, d), 7,59 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,00 (3H, m), 3,80 (3H, s), 1,21 (2H, m), 0,89 (2H, m)
28		ER-886080-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,77 (1H,d), 7,35 (1H,t), 7,14 (2H,d), 6,95 (1H,m), 6,80 (1H,t), 6,78 (1H,m), 6,73 (1H,m), 5,00 (1H,m), 3,61 (3H,s), 2,35 (3H,s), 1,33 (3H,s)
29		ER-886082-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,55 (1H,d), 7,82 (2H,d), 7,34 (1H,t), 7,17 (2H,d), 6,95 (1H,m), 6,83 (1H,t), 6,80 (1H,t), 6,78 (2H,dd), 4,94 (1H,m), 3,76 (3H,s), 3,65 (3H,s), 1,32 (3H,s)
30		EP-886083-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,10 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,52 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,08 (4H, m), 4,97 (1H, c), 3,76 (3H, s), 1,32 (3H, d)
31		ER-886090-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,02 (1H,d), 7,81 (2H,d), 7,36 (1H,t), 7,15 (2H,d), 6,98 (1H,m), 6,83 (1H,m), 6,81 (1H,t), 6,76 (2H,dd), 4,99 (1H,m), 3,73 (3H,s), 1,34 (3H,s)

Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
32		ER-887480-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,01 (1H,d), 7,79 (2H,d), 7,46 (1H,t), 7,36 (1H,d), 7,19 (1H,s), 7,11 (2H,d), 7,06 (1H,m), 6,96 (1H,t), 6,73 (1H,t), 4,95 (1H,m), 3,74 (3H,s), 1,31 (3H,s)
33		ER-887495-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,77 (3H,m), 7,46 (1H,t), 7,34 (1H,d), 7,14 (1H,s), 7,10 (1H,d), 7,04 (1H,m), 6,73 (1H,t), 4,97 (1H,c), 3,62 (3H,s), 2,35 (3H,s), 1,31 (3H,d)
34		ER-887995-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,53 (1H,d), 7,79 (2H, d), 7,43 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,20 (1H,s), 7,13 (2H,d), 7,06 (1H,m), 6,72 (1H,t), 4,91 (1H,m), 3,76 (3H,s), 1,28 (3H,d)
35		ER-888024-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,12 (1 H, d), 7,86 (2 H, d), 7,44 (1 H, d), 7,17 (5 H, d), 5,00 (1 H, c), 3,76 (3 H, s), 1,38 (3 H, d)
36		ER-888348-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,65 (1H,s), 7,81 (2H,d), 7,52 (1H,d), 7,30 (1H,d), 7,03 (2H,d), 6,97 (1H,m), 6,91 (1H, t), 3,77 (3H,s), 1,24 (2H,dd), 0,99 (2H,dd)

Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
37		ER-888355-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,63 (1H,s), 7,79 (2H,d), 7,38 (1H,t), 7,25 (1H,m), 7,14 (1H,t), 7,03 (2H,d), 6,95 (1H,m), 6,93 (1H,t), 3,77 (3H,s), 1,23 (2H,dd), 0,96 (2H,dd)
38		ER-888363-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,52 (1H,d), 7,33 (1H,d), 7,06 (2H,d), 7,00 (1H,dd), 3,82 (3H,s), 1,24 (2H,m), 0,95 (2H,m)
39		ER-880663-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (2 H, s), 7,74 (1 H, d), 7,33 (2 H, m), 7,13 (2 H, d), 6,93 (2 H, m), 5,01 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 1,35 (3 H, d)
40		ER-885302-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,78 (3 H, m) 7,05 (6 H, m) 5,01 (1 H, m) 3,62 (3 H, s) 2,35 (3 H, s) 1,35 (3 H, d)
41		ER-885311-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,75 (5 H, m) 7,12 (4 H, m) 5,01 (1 H, m) 3,63 (3 H,s) 2,37 (3 H,s) 1,33 (3 H, d)
42*		ER-886023-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (2H,m), 7,30 (1H,m), 7,17 (2H,m), 6,95 (1H,m), 6,73 (1H,m), 5,00 (1H,m), 3,63 (3H,s), 2,33 (3H,s), 1,38(3H,d)

Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
43		ER-885749-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,77 (2H,d), 7,54 (1H,d), 7,14 (2H,d), 7,06 (2H,d), 6,80 (2H,d), 4,99 (1H,p), 3,59 (3H,s), 2,34 (3H,s), 2,32 (3H,s), 1,32 (3H,d)
44		ER-888365-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,60 (1H,d), 7,81 (2H,d), 7,64 (2H,d), 7,15 (4H,m), 4,94 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,31 (3H,d)
45*		ER-888367-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,07 (1H,d), 7,81 (2H,d), 7,66 (2H,d), 7,14 (4H,m), 6,96 (1H,t), 4,99 (1H,m), 3,75 (3H,s), 1,34 (3H,d)
46		ER-888369-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,53 (1H,d), 7,85 (2H,d), 7,30 (2H,d), 7,17 (2H,d), 6,97 (2H,d), 4,95 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,34 (3H,d)
47		ER-888371-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,99 (1H,d), 7,85 (2H,d), 7,33 (2H,d), 7,15 (2H,d), 6,96 (3H,m), 4,99 (1H,m), 3,74 (3H,s), 1,36 (3H,d)

Ejemplo	Estructura	Número ER	Asignación de RMN 1H
48		ER-888364-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9,02 (1H,s), 7,76 (4H,m), 7,24 (2H,d), 7,03 (2H,d), 3,82 (3H,s), 1,21 (2H,m), 0,88 (2H,m)
49		ER-888366-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,64 (1H,s), 7,76 (4H,m), 7,22 (2H,d), 7,04 (2H,d), 6,95 (1H,t), 3,78 (3H,s), 1,23 (2H,m), 0,94 (2H,m)
50		ER-888368-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,40 (2H,d), 7,04 (4H,m), 3,81 (3H,s), 1,23 (2H,m), 0,94 (2H,m)
51		ER-888370-00	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,41 (2H,d), 7,03 (4H,m), 6,94 (1H,t), 3,77 (3H,s), 1,24 (2H,m), 1,00 (2H,m)

* Los Compuestos 8, 16, 42 y 45 no son ejemplos de la invención.

EJEMPLOS Y EXPERIMENTOS 52-111

Actividad biológica *in vitro*

- 5 **Ensayo indicador de CRE-PLAP:** SE302 es un clon de la línea celular HEK/293 que aloja una construcción indicadora que contiene un promotor con elementos de respuesta de AMPc (CRE) que conducen la fosfatasa alcalina secretada (PLAP), construida por T. Arai, Eisai Pharmaceuticals, Japón. Estas células expresan EP4 endógena y muestran inducción de PLAP en respuesta a PGE2 y otros agonistas de EP4, pero no de EP1, 2 o 3 (datos no mostrados). Las células se mantuvieron en DMEM/F12 (50:50) (MediaTech) complementado con 10 % de FBS (Tissue Culture Biologicals) más penicilina/estreptomicina. Cuando se usa para ensayos, las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 2×10^4 células/100 μ l/pocillo en medio de ensayo libre de suero (DMEM/F12 complementado con 0,1 % de BSA más penicilina/estreptomicina) y se incubaron durante 4-6 h. Entonces, las células se estimularon con 3 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ de PGE2 en presencia o ausencia de diversas concentraciones de ER-819762 durante la noche, y se midió la actividad de PLAP mezclando 15 μ l de sobrenadantes de cultivo con 75 μ l de Lumiphos (Lumigen, Inc.) y 60 μ l de tampón de ensayo que contenía 8 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ de MgSO_4 en 0,1 $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ de tampón
- 10

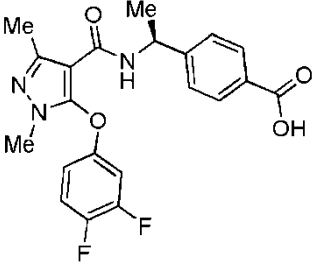
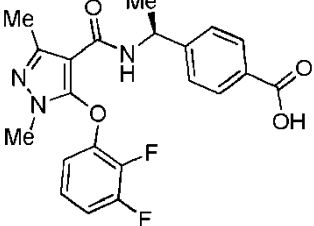
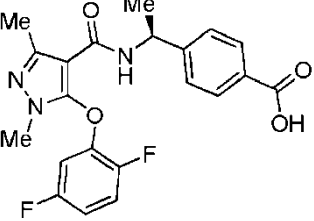
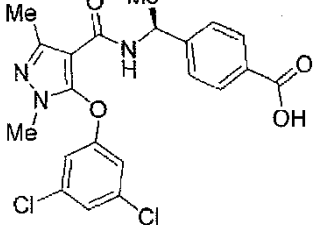
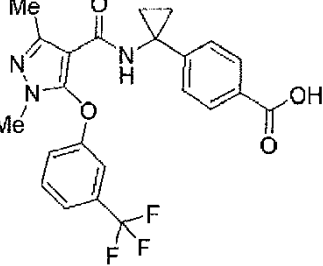
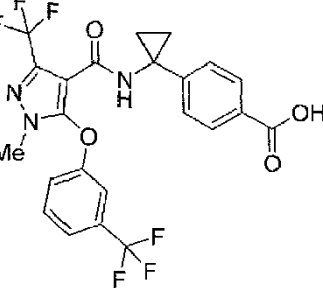
carbonato-bicarbonato a pH 11 en una nueva placa de 96 pocillos y se incubó durante 2 h a temperatura ambiente. La luminiscencia se leyó con un lector Envision 2102 Multilabel.

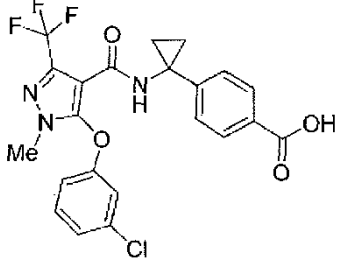
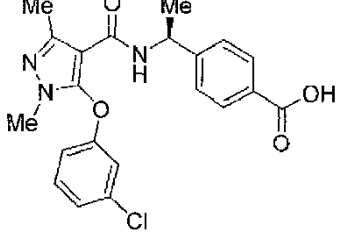
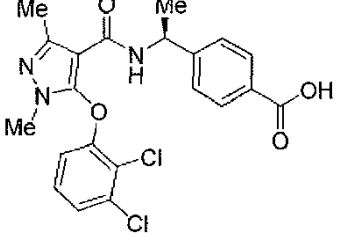
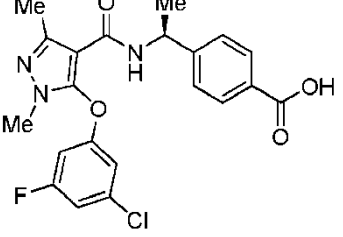
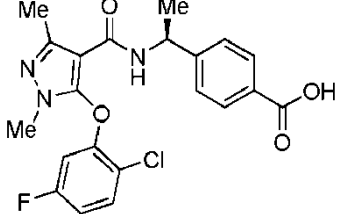
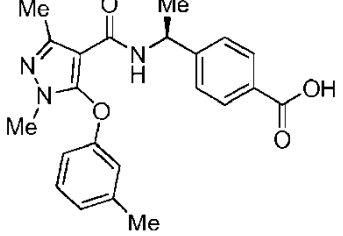
Se ensayaron compuestos a modo de ejemplo de la presente invención según los métodos expuestos anteriormente en el ensayo indicador de CRE-PLAP descrito anteriormente. La Tabla 2 a continuación expone a modo de ejemplo compuestos de la presente invención que tienen una CI_{50} de hasta 5,0 μM como se ha determinado por el ensayo de CRE-PLAP normalizado descrito anteriormente.

5

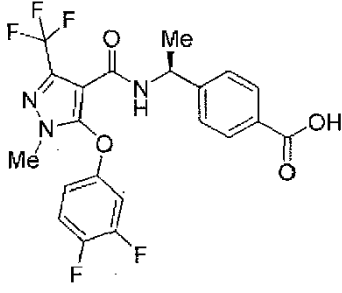
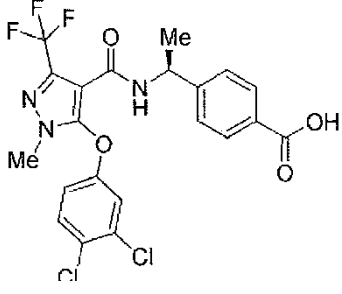
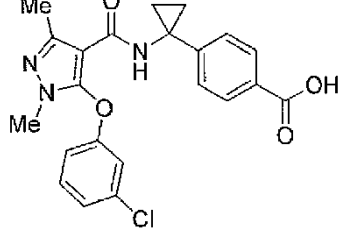
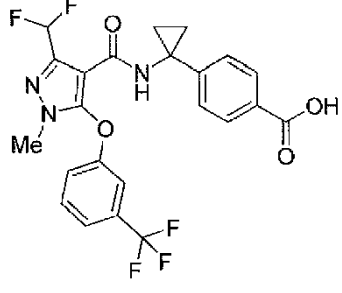
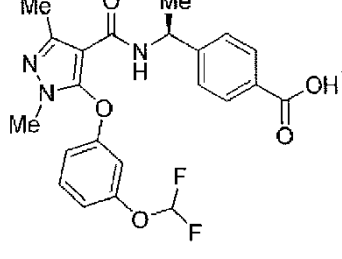
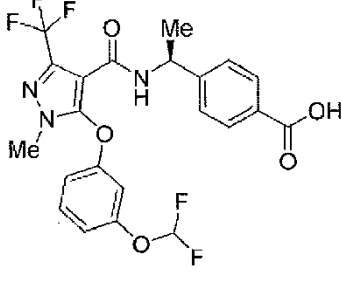
Tabla 2. Valores de CI_{50} de compuestos a modo de ejemplo

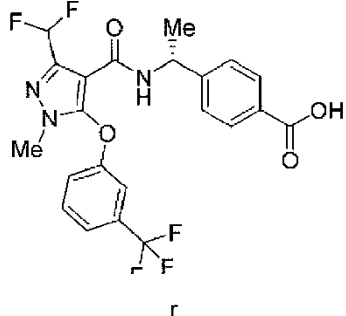
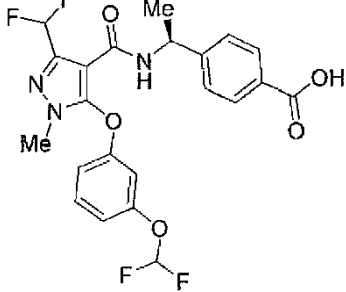
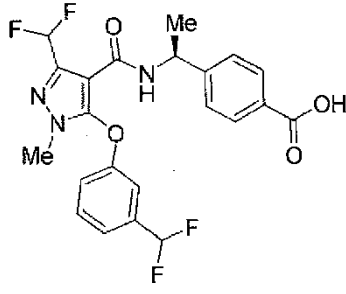
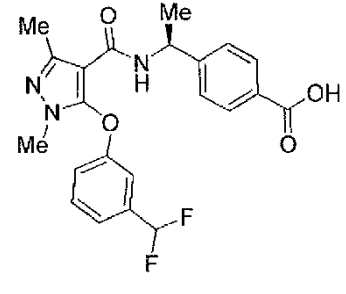
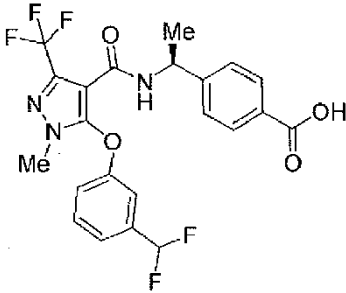
Ejemplo	Estructura	Número ER	CI_{50} de CRE-PLAP (μM)
52		ER-885289-00	0,045
53		ER-885290-00	0,018
54		ER-885291-00	0,027
55		ER-885716-00	0,092
56		ER-885717-00	0,974

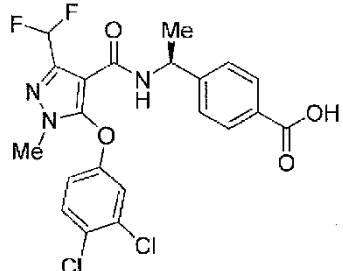
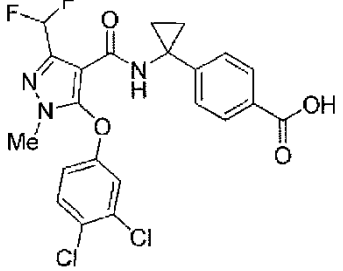
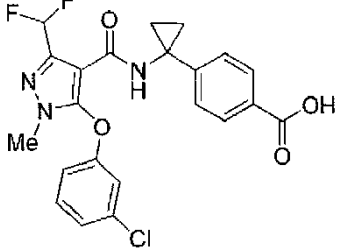
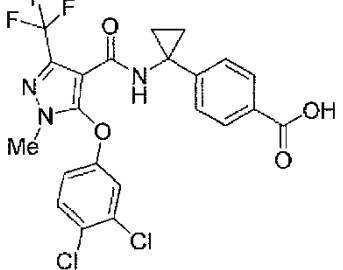
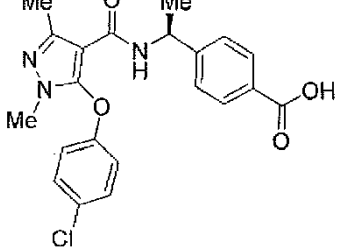
Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
57		ER-885718-00	0,467
58		ER-885719-00	2,666
59*		ER-885720-00	2,219
60		ER-885721-00	0,846
61		ER-885740-00	0,012
62		ER-885741-00	0,013

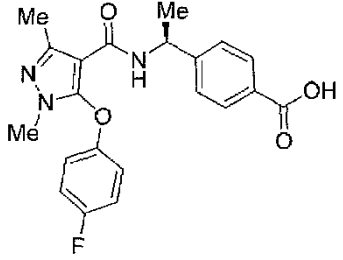
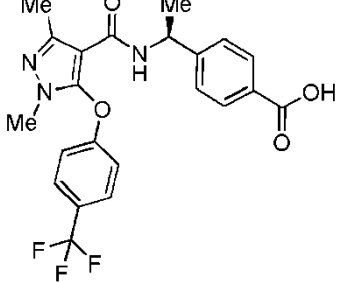
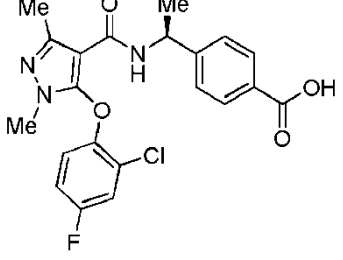
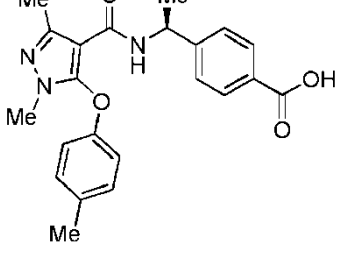
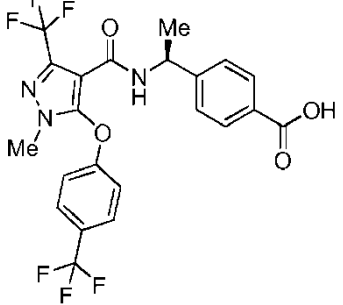
Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
63		ER-885743-00	0,038
64		ER-885744-00	0,168
65		ER-886022-00	0,719
66		ER-886024-00	0,637
67*		ER-886025-00	4,914
68		ER-886032-00	0,356

Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
69		ER-886033-00	2,122
70		ER-886035-00	3,665
71		ER-886045-00	0,018
72		ER-886046-00	0,011
73		ER-886061-00	0,089
74		ER-886072-00	0,132

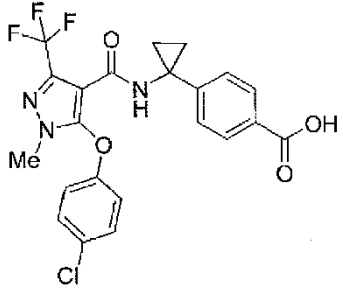
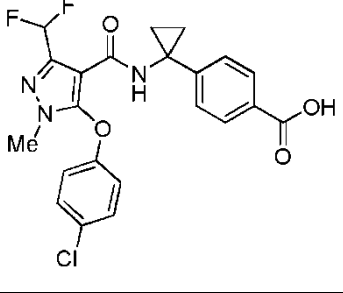
Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
75		ER-886073-00	0,109
76		ER-886074-00	0,01
77		ER-886077-00	0,085
78		ER-886078-00	0,009
79		ER-886080-00	0,058
80		ER-886082-00	0,088

Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
81		ER-886083-00	0,827
82		ER-886090-00	0,017
83		ER-887480-00	0,051
84		ER-887495-00	0,219
85		ER-887995-00	0,187

Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
86		ER-888024-00	0,031
87		ER-888348-00	0,017
88		ER-888355-00	0,157
89		ER-888363-00	0,008
90		ER-880663-00	0619

Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
91		ER-885302-00	0,261
92		ER-885311-00	0,273
93*		ER-886023-00	4,403
94		ER-885749-00	0,451
95		ER-888365-00	0,028

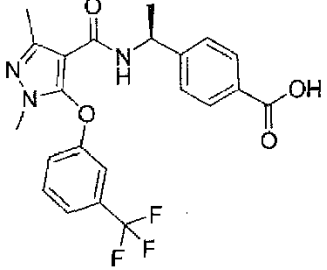
Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
96*	<p>Chemical structure of compound 96*: A 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group at the 1-position, a trifluoromethyl group at the 3-position, and a 4-(trifluoromethyl)phenoxy group at the 5-position. The 4-position of the triazole is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a (1S)-1-phenylethylamino group.</p>	ER-888367-00	0,023
97	<p>Chemical structure of compound 97: Similar to compound 96*, but the phenoxy group is substituted with a chlorine atom at the para position.</p>	ER-888369-00	0,089
98	<p>Chemical structure of compound 98: Similar to compound 97, but the phenoxy group is substituted with a chlorine atom at the meta position.</p>	ER-888371-00	0,089
99	<p>Chemical structure of compound 99: Similar to compound 96*, but the (1S)-1-phenylethylamino group is replaced by a (1S)-1-(cyclopropylmethyl)phenylethylamino group.</p>	ER-888364-00	0,012
100	<p>Chemical structure of compound 100: Similar to compound 99, but the cyclopropylmethyl group is replaced by a cyclopropyl group.</p>	ER-888366-00	0,015

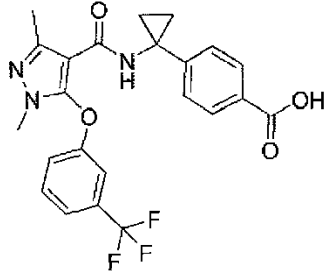
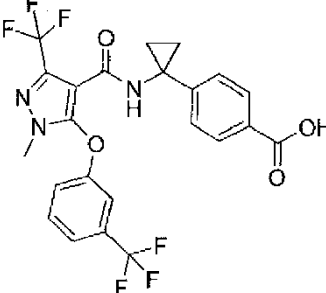
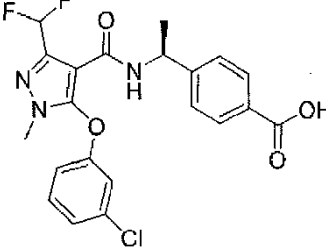
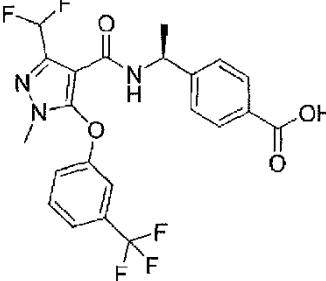
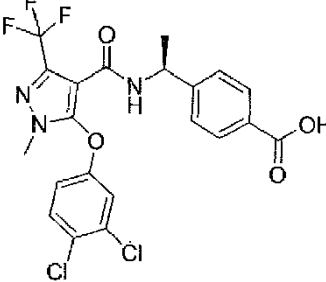
Ejemplo	Estructura	Número ER	Cl ₅₀ de CRE-PLAP (μM)
101		ER-888368-00	0,018
102		ER-888370-00	0,035
* Los Compuestos 59, 67, 93 y 96 no son ejemplos de la invención			

Ensayo de unión del receptor EP₄ de radioligando: Se realizó el ensayo de unión de EP₄ de radioligando usando preparaciones de membrana de receptor de EP₄ humano recombinante de ChemiScreen de Millipore, según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se prepararon membranas de células Chem-1 que expresaban en exceso ADNc de EP₄ humano (Millipore), se mezclaron con 1,8 nmol.l⁻¹ de [³H]-PGE₂ y 5 μmol.l⁻¹ de PGE₂ no marcado en presencia o ausencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba en tampón de unión (50 mmol.l⁻¹ de HEPES, pH 7,4, 5 mmol.l⁻¹ de MgCl₂, 1 mmol.l⁻¹ de CaCl₂, 0,2 % de BSA) en una placa de 96 pocillos no de unión, y se incubaron durante 1-2 h a temperatura ambiente. Antes de la filtración, una placa filtrante de 96 pocillos GF/C se recubrió con 0,33 % de polietilimina durante 30 min, luego se lavó con 50 mmol.l⁻¹ de HEPES, pH 7,4, 0,5 % de BSA. Las reacciones de unión se transfirieron a la placa filtrante, y se lavaron 3 veces con tampón de lavado (1 ml por pocillo por lavado). La placa se secó y se contó la radiactividad. La unión de los compuestos de prueba a otros receptores de prostanoides relacionados se realizó por MDS Pharma Services (Bothell, WA) usando un método de desplazamiento de ligando radiomarcado similar.

Los compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se ensayaron según los métodos expuestos anteriormente en el ensayo de unión de receptor de EP₄ de radioligando descrito anteriormente. La Tabla 3 a continuación expone compuestos a modo de ejemplo de la presente invención que tienen valores de K_i como se ha determinado por el ensayo de unión de receptor de EP₄ de radioligando descrito anteriormente.

Tabla 3. Valores de K_i de compuestos a modo de ejemplo

Ejemplo	Estructura	Número ER	K _i de unión de EP ₄ (μM)
103		ER-885290-00	0,014

Ejemplo	Estructura	Número ER	Ki de unión de EP4 (μM)
104		ER-885740-00	0,043
105		ER-885741-00	0,016
106		ER-886045-00	0,050
107		ER-886046-00	0,008
108		ER-886074-00	0,013

Ejemplo	Estructura	Número ER	Ki de unión de EP4 (μM)
109		ER-886078-00	0,008
110		ER-886090-00	0,010
111		ER-887480-00	0,026

EJEMPLOS 112-113**Actividad biológica *in vivo*****Ejemplo 112: Supresión del desarrollo de artritis en el modelo de CIA:**

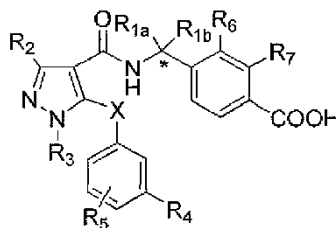
- 5 Se inmunizaron ratones DBA/1 macho mediante inyección en la base de la cola con 0,1 ml de emulsión que contenía 150 μg de colágeno bovino de tipo II (bCII) emulsionado en CFA. Tres semanas después de la 1ª inmunización, todos los ratones se reforzaron con colágeno bovino de tipo II emulsionado en adyuvante incompleto de Freund. ER-886046 se administró por vía oral diariamente a una dosis de 10, 30 o 100 mg.kg⁻¹ desde el día 20 después de la inmunización primaria, pero antes de la aparición de la enfermedad (evaluación profiláctica) o después de la inducción de la enfermedad (evaluación terapéutica). La gravedad de los síntomas artríticos en las patas de cada ratón se clasificó cada dos días, doble ciego, según Williams RO (Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med* 2004, 8:207-216). Los resultados se dan en la Figura 1.

Ejemplo 113: Supresión del desarrollo de artritis en el modelo de glucosa-6-fosfato isomerasa (G6PI):

- 15 Se inmunizaron ratones DBA/1 macho inyectando en la base de la cola 0,15 ml de emulsión que contenía 300 μg de proteína de fusión (hGPI) de GPI-glutación-S-transferasa (GST) humana recombinante en CFA. ER-886046 se administró por vía oral diariamente a una dosis de 100 mg.kg⁻¹ desde el día 6 después de la inmunización primaria, pero antes de la aparición de la enfermedad (evaluación profiláctica) o después de la inducción de la enfermedad (evaluación terapéutica). Cada grupo de tratamiento consistió de 6-8 ratones. Los animales artríticos se evaluaron clínicamente cada dos días por un sistema de puntuación de artritis del siguiente modo (Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, Mihira M, Ohsugi Y, Mamura M et al. Crucial role of IL-6/IL-17 axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum* 2008, 58:754-763.): 0 = sin evidencia de inflamación, 1 = inflamación tenue o edema localizado, 2 = hinchazón fácilmente identificada pero localizada en la superficie dorsal o ventral de las patas, y puntuación 3 = hinchazón en todos los aspectos de las patas. Los resultados se dan en la Figura 2.

Ciertas realizaciones de la invención

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

- 5 uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;
- R₂ es metilo o fluorometilo (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo);
- R₃ es metilo;
- 10 R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi (por ejemplo, monofluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi);
- R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;
- R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;
- R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y
- X es oxígeno;
- 15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. El compuesto de realización 1, en el que
- uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; R₂ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo;
- R₃ es metilo;
- R₄ es cloro, flúor, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 20 R₅ es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi;
- R₆ y R₇ son hidrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de realización 2, en el que R₅ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 4. El compuesto de realización 3, en el que R₄ está seleccionado de cloro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 4, en el que
- uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el compuesto de fórmula I consiste en una mezcla de estereoisómeros;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 4, en el que
- uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el compuesto de fórmula I consiste en un estereoisómero sustancialmente puro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de realización 6, en el que

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono del compuesto de fórmula I marcado con un * tiene sustancialmente la configuración S;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de realización 6, en el que

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono del compuesto de fórmula I marcado con un * tiene sustancialmente la configuración R; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de realización 1, en el que

10 R_{1a}, y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo, trifluorometilo o difluorometilo;

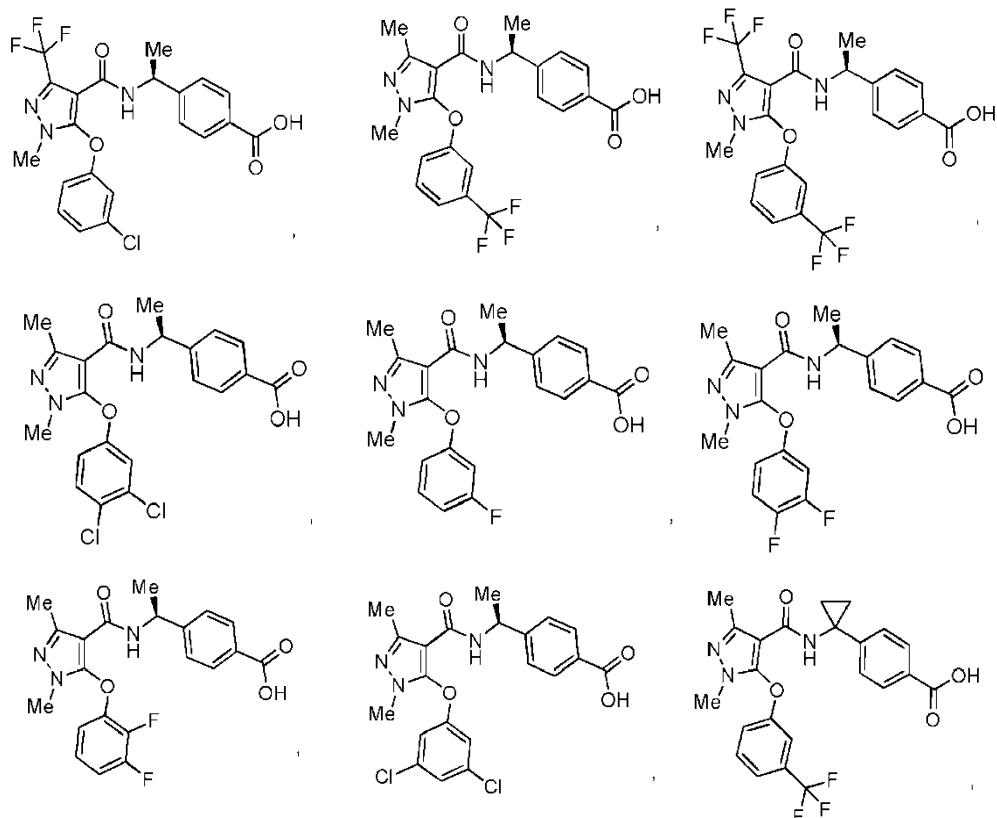
R₃ es metilo;

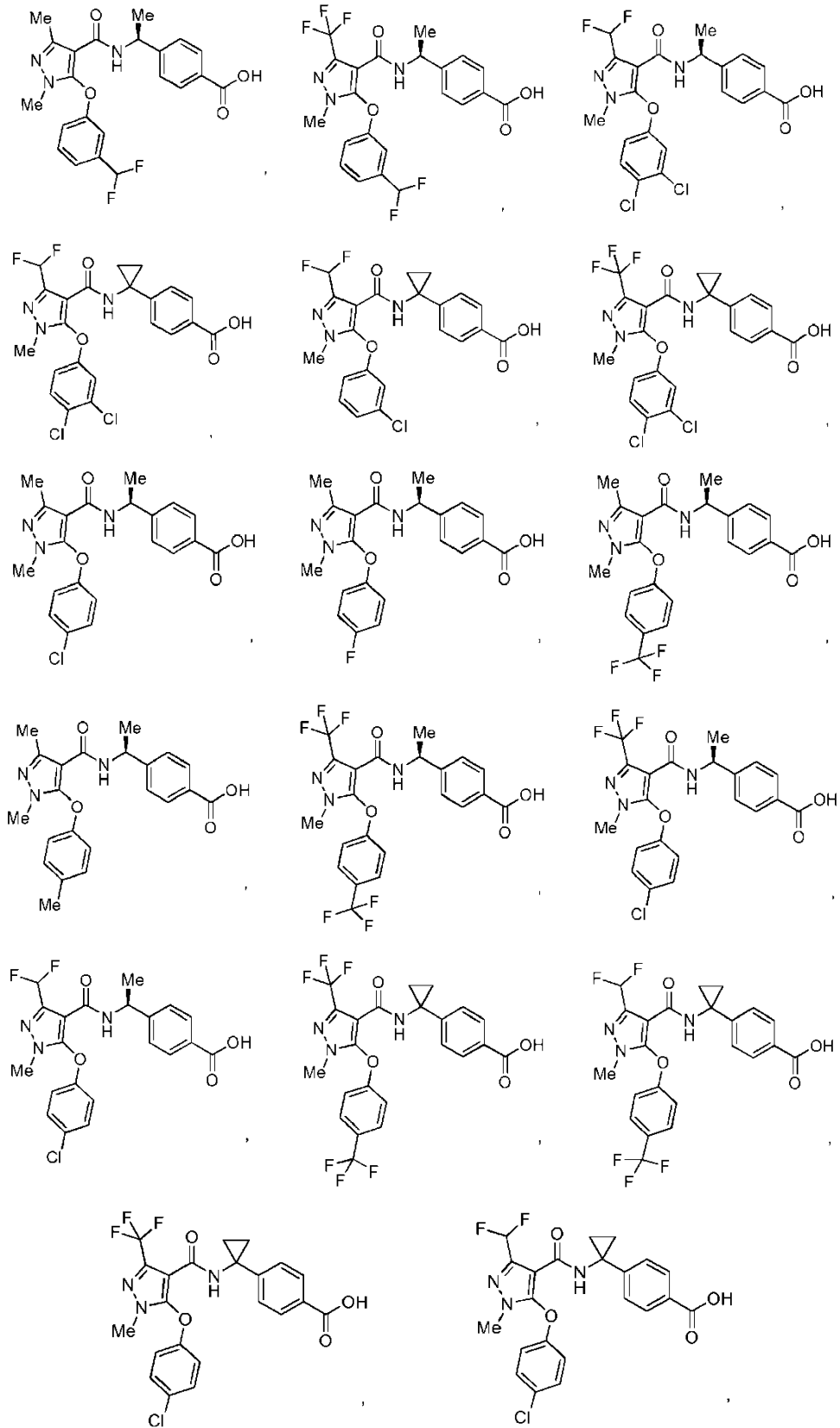
R₄ es trifluorometilo, difluorometilo, cloro o flúor;

R₆ y R₇ son hidrógeno;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

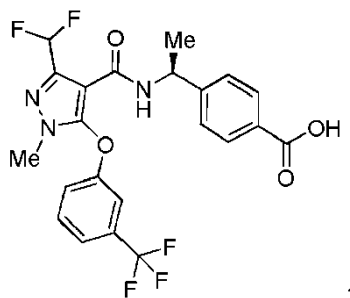
10. El compuesto de realización 1, seleccionado del grupo que consiste en:





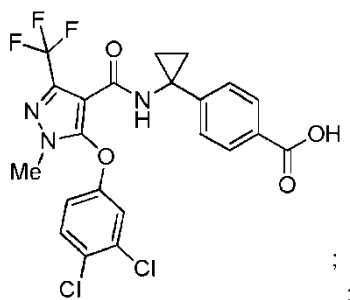
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de realización 10, que es:



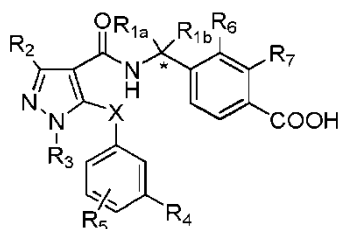
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de realización 10, que es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

10 uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

15 R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

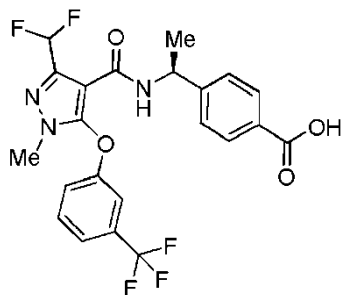
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

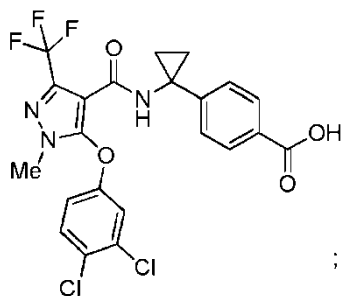
15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

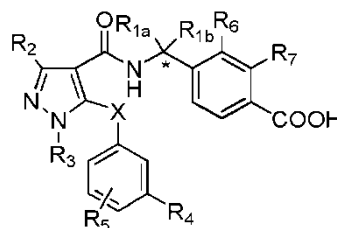
16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

15 R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metil metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

20 R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

5 X es oxígeno;

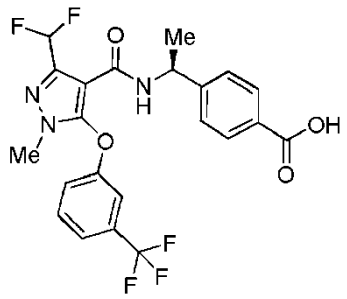
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un mamífero.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un mamífero.

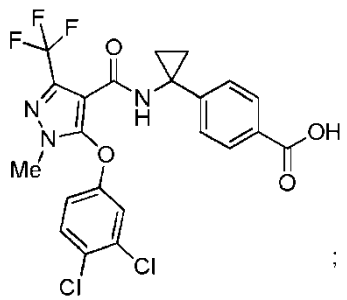
24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un mamífero.

15 25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:

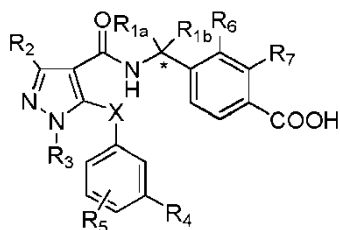


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide en un mamífero.

26. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de artritis reumatoide.

20 27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

5 R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

10 X es oxígeno;

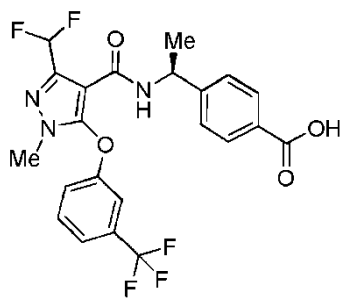
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de lupus eritematoso sistémico en un mamífero.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 para su uso en un método de tratamiento de lupus eritematoso sistémico en un mamífero.

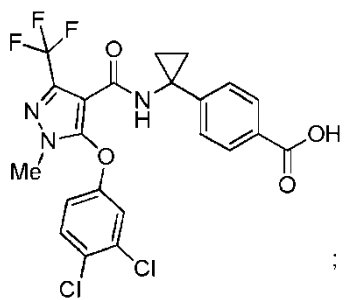
29. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de lupus eritematoso sistémico en un mamífero.

20 30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:

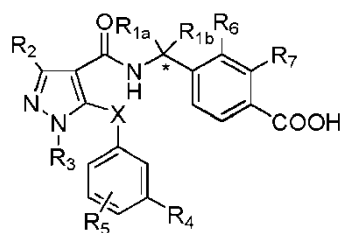


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de lupus eritematoso sistémico en un mamífero.

31. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

25 32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

5 R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

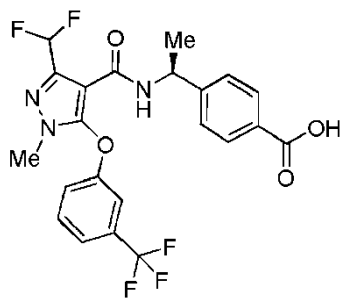
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

método de tratamiento de diabetes de tipo 1 en un mamífero.

15 33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de diabetes de tipo 1 en un mamífero.

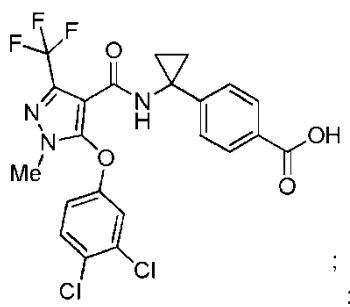
34. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 para su uso en un método de tratamiento de diabetes de tipo 1 en un mamífero.

35. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:

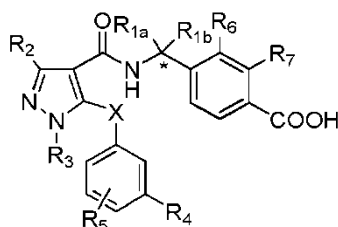


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de diabetes de tipo 1 en un mamífero.

36. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de diabetes de tipo 1.

5 37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

10 R_2 es metilo o fluorometilo;

R_3 es metilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R_5 es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R_6 es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

15 R_7 es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

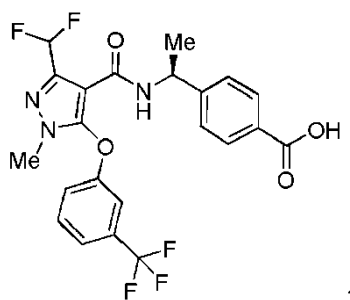
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de psoriasis en un mamífero.

20 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de psoriasis en un mamífero.

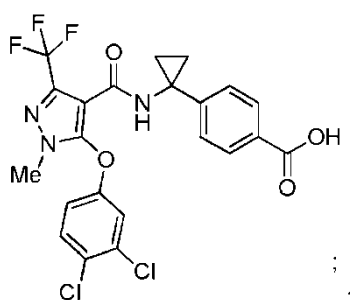
39. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de psoriasis en un mamífero.

40. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



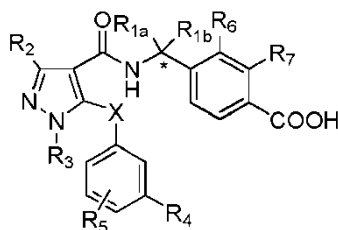
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de psoriasis en un mamífero.

41. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de psoriasis.

42. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



10

I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

15

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

20

X es oxígeno;

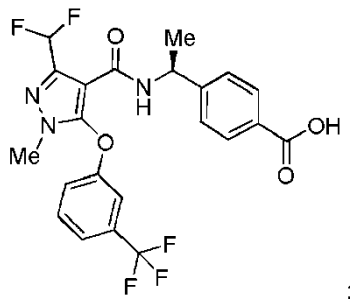
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de aterosclerosis en un mamífero.

43. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de aterosclerosis en un mamífero.

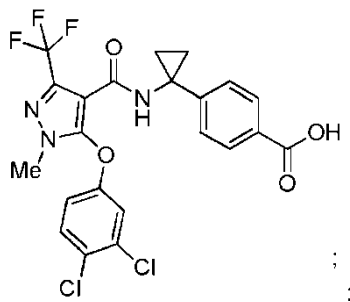
5 44. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de aterosclerosis en un mamífero.

45. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



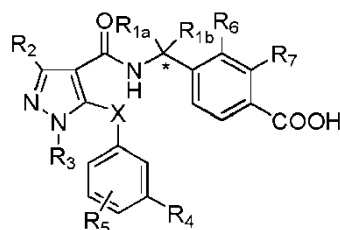
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de aterosclerosis en un mamífero.

46. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de aterosclerosis.

47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



15

I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

20

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

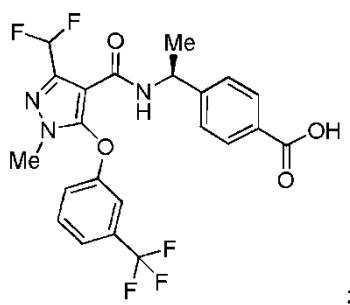
X es oxígeno;

- 5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio en un mamífero.

48. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio en un mamífero.

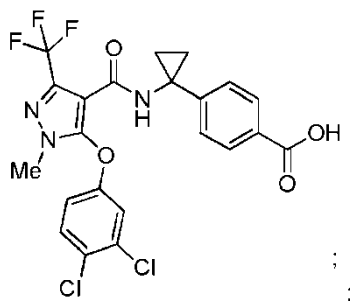
- 10 49. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio en un mamífero.

50. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



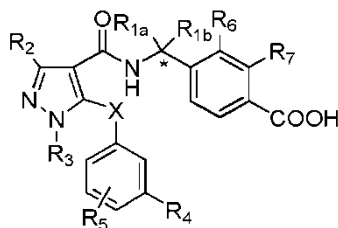
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio en un mamífero.

51. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de dolor inflamatorio.

52. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

5 R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

10 X es oxígeno;

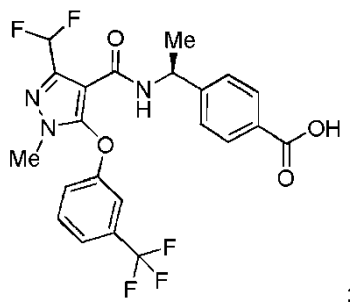
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor neuropático en un mamífero.

53. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 para su uso en un método de tratamiento de dolor neuropático en un mamífero.

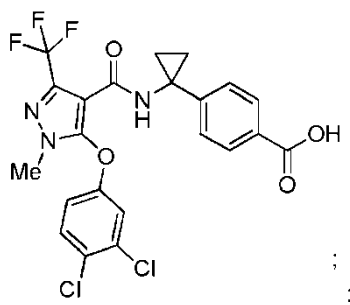
54. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor neuropático en un mamífero.

20 55. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:

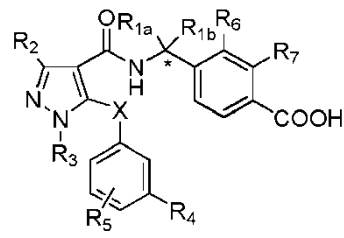


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor neuropático en un mamífero.

56. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de dolor neuropático.

25 57. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

5 R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

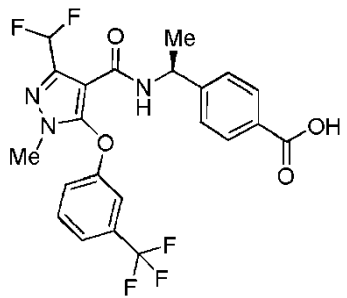
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor asociado a migraña en un mamífero.

15 58. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor asociado a migraña en un mamífero.

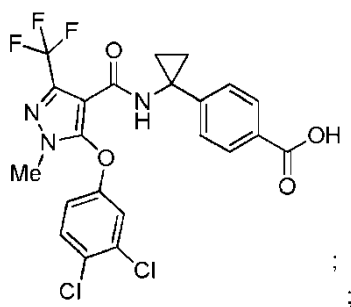
59. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 para su uso en un método de tratamiento de dolor asociado a migraña en un mamífero.

60. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:

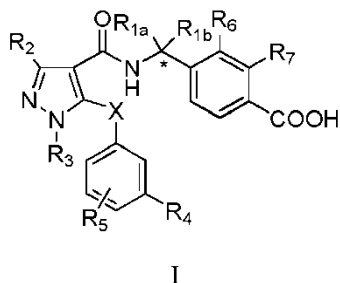


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de dolor asociado a migraña en un mamífero.

61. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de dolor asociado a migraña.

5 62. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

10 R_2 es metilo o fluorometilo;

R_3 es metilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R_5 es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R_6 es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

15 R_7 es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

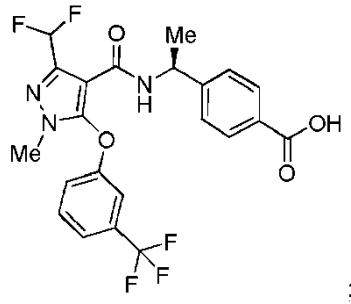
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de espondiloartropatías en un mamífero.

20 63. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de espondiloartropatías en un mamífero.

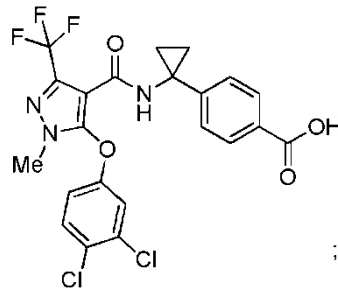
64. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de espondiloartropatías en un mamífero.

65. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



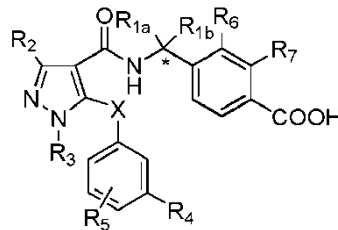
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de espondiloartropatías en un mamífero.

66. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de espondiloartropatías.

67. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



10

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

15

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

20

X es oxígeno;

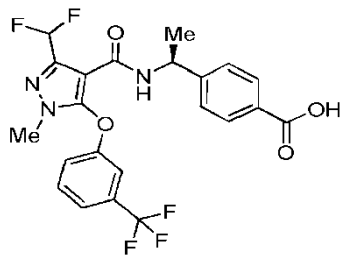
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero.

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero.

69. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:

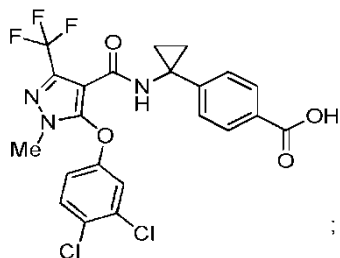


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero.

70. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I que es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero.

71. Uso de un compuesto de la realización 1 en el tratamiento de cáncer.

15

72. La composición de cualquiera de las realizaciones 67-70 o el uso de la realización 71, en la que el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, meduloblastoma y cáncer de las vías urinarias.

73. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de piel.

74. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de mama.

75. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer colorrectal.

20

76. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de próstata.

77. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de riñón.

78. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de ovario.

79. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de cuello uterino.

80. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer endometrial.

25

81. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es glioblastoma.

82. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de pulmón.

83. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de cabeza y cuello.

84. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es meduloblastoma.

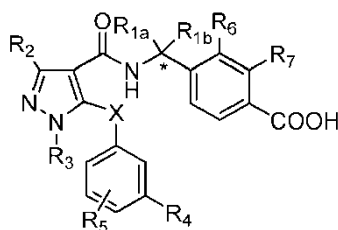
85. La composición o uso de la realización 72, en la que el cáncer es cáncer de las vías urinarias.

Otras realizaciones. Aunque los presentes inventores han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que sus ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención va a definirse por las reivindicaciones adjuntas en vez de por las realizaciones específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

- 5 uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;
- R₂ es metilo o fluorometilo;
- R₃ es metilo;
- R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;
- 10 R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;
- R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;
- R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y
- X es oxígeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
- uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; R₂ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo;
- R₃ es metilo;
- R₄ es cloro, flúor, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- R₅ es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi;
- 20 R₆ y R₇ son hidrógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₅ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₄ está seleccionado de cloro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que,
- uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el compuesto de fórmula I consiste en una mezcla de estereoisómeros;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que,
- uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el compuesto de fórmula I consiste en un estereoisómero sustancialmente puro;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que,

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono del compuesto de fórmula I marcado con un * tiene sustancialmente la configuración S;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo, y el carbono del compuesto de fórmula I marcado con un * tiene sustancialmente la configuración R;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

10 R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo, trifluorometilo o difluorometilo;

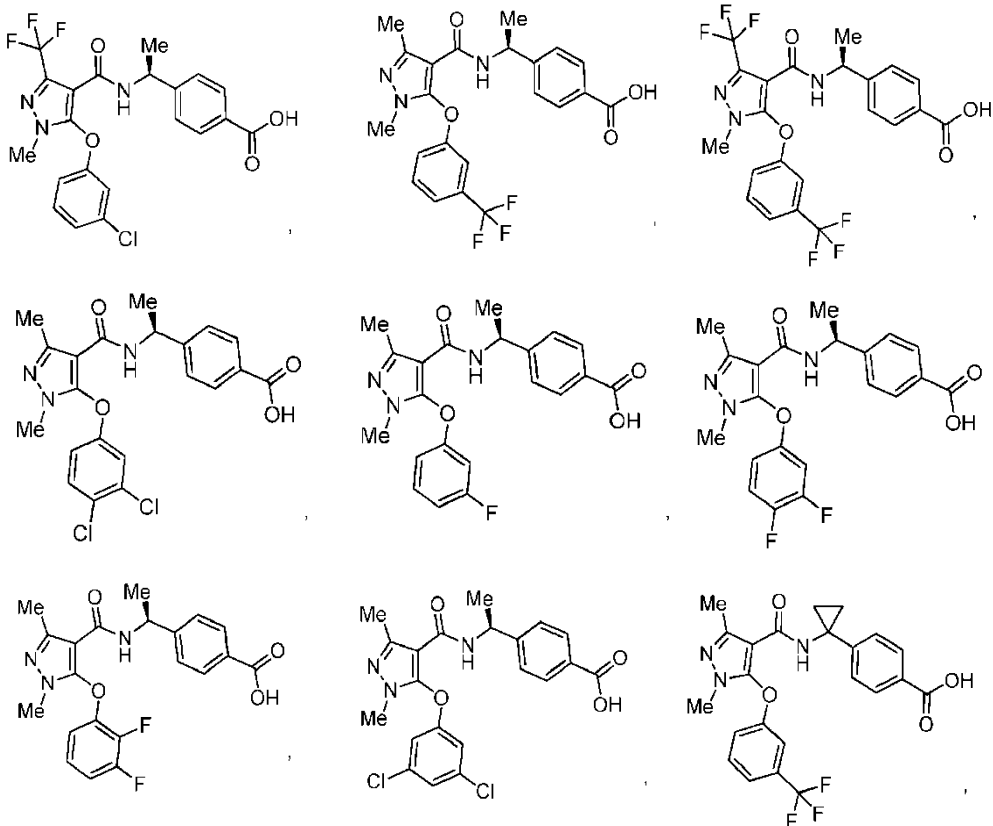
R₃ es metilo;

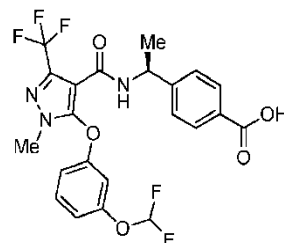
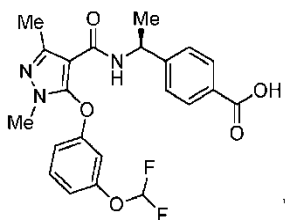
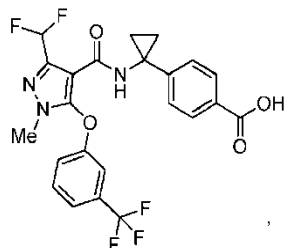
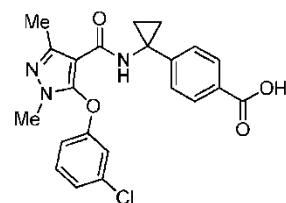
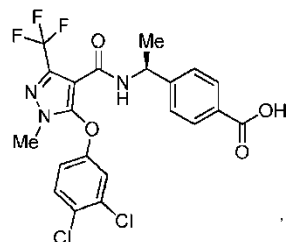
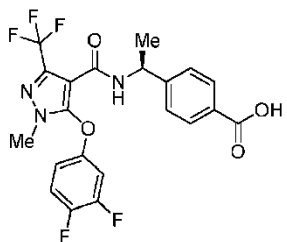
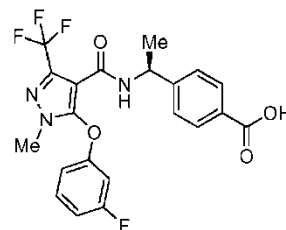
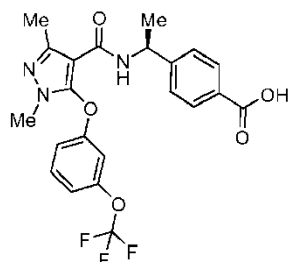
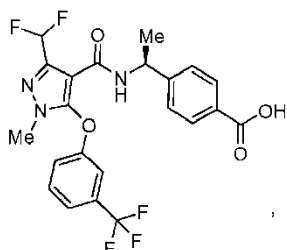
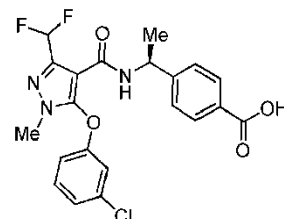
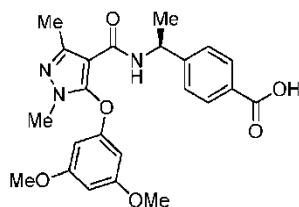
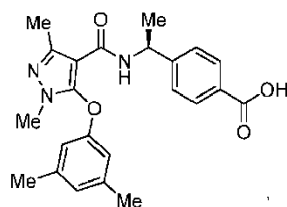
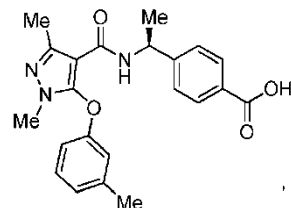
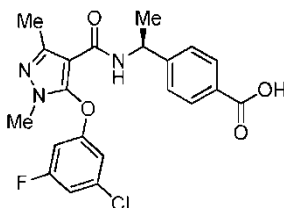
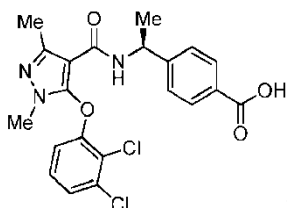
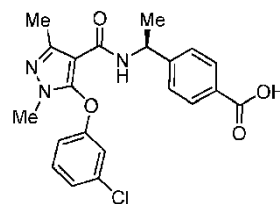
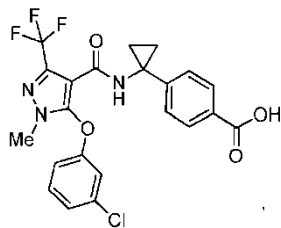
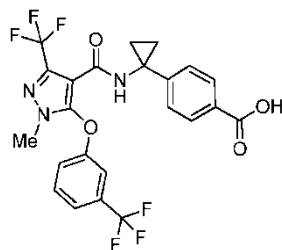
R₄ es trifluorometilo, difluorometilo, cloro o flúor;

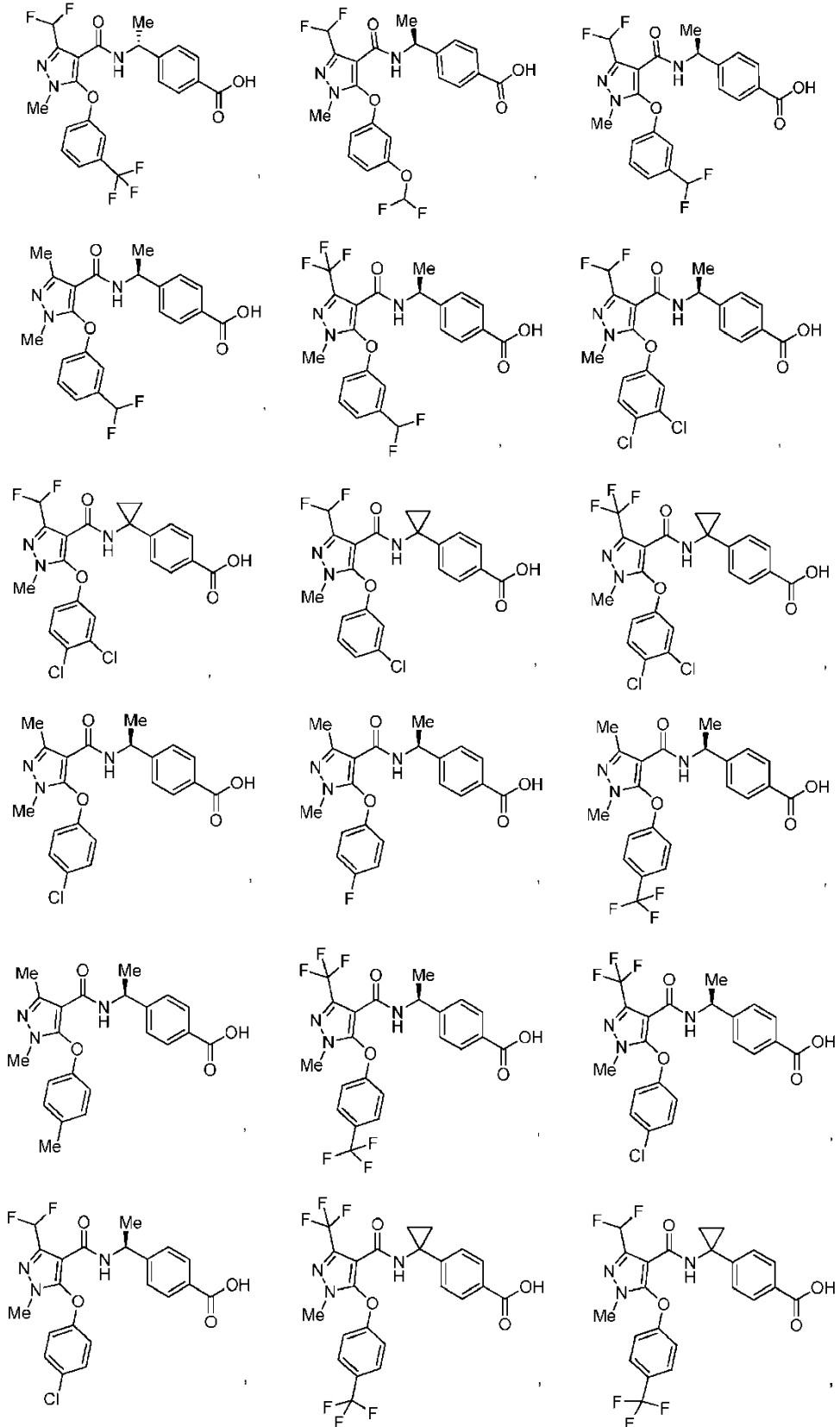
R₆ y R₇ son hidrógeno;

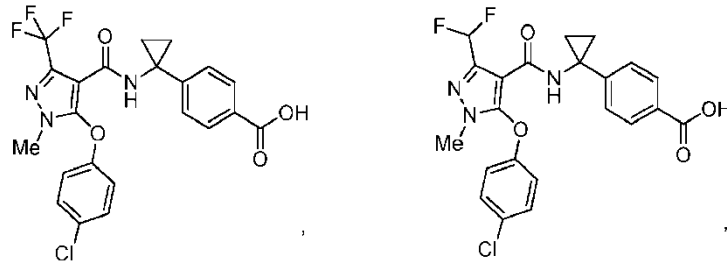
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



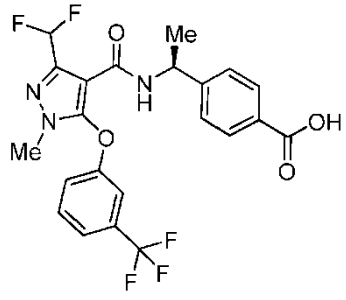






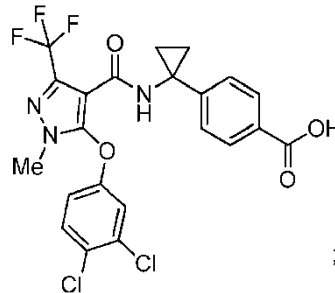
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, que es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

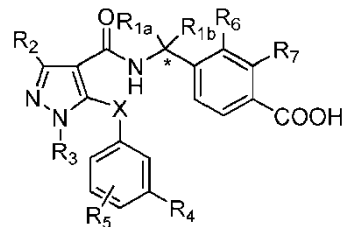
12. El compuesto de la reivindicación 10, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende:

10 (a) un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

15 R_2 es metilo o fluorometilo;

R_3 es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

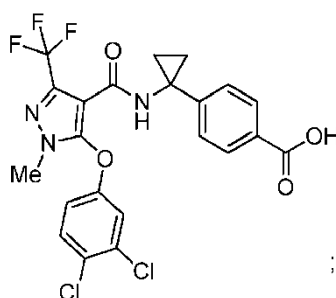
5 X es oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o

(b) un compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o

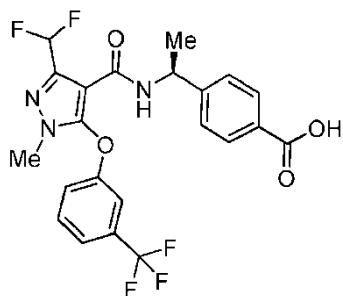
10 (c) el compuesto que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 10 que es:



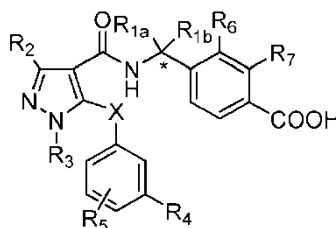
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula I:



20

I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

5 R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

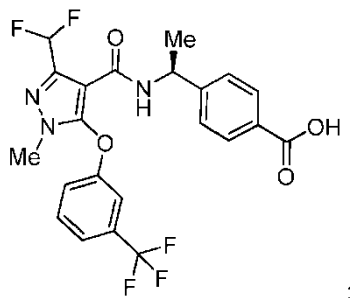
X es oxígeno;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(b) un compuesto de la reivindicación 10;

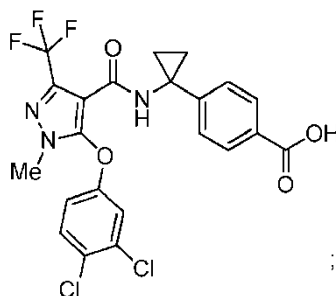
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(c) el compuesto de la reivindicación 10 que es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(d) el compuesto de la reivindicación 10 que es:

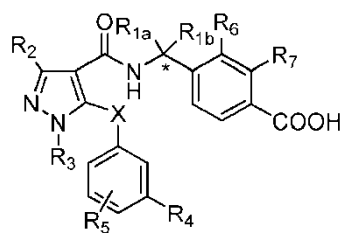


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en un mamífero.

20 16. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

5 R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

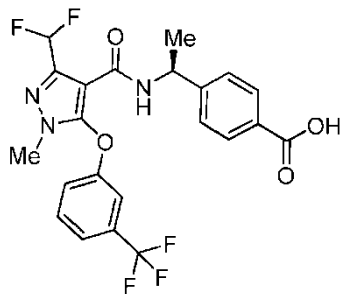
X es oxígeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o

(b) un compuesto de la reivindicación 10;

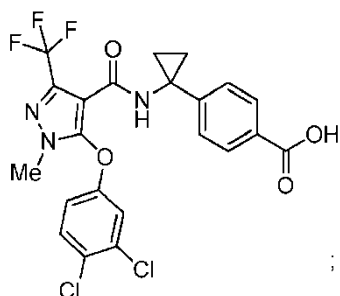
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

15 (c) el compuesto de la reivindicación 10 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(d) el compuesto de la reivindicación 10 que es:

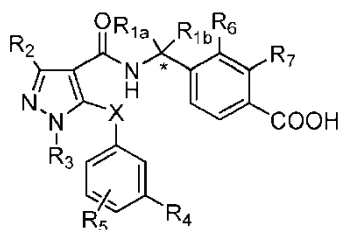


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide en un mamífero.

17. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

5 uno de R_{1a} y R_{1b} es hidrógeno, y el otro es metilo; o R_{1a} y R_{1b} se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropilo;

R₂ es metilo o fluorometilo;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

10 R₅ es hidrógeno, halógeno, fluorometilo, metilo, metoxi o fluorometoxi;

R₆ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi;

R₇ es hidrógeno, halógeno, metilo o metoxi; y

X es oxígeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o

15 (b) un compuesto de la reivindicación 10;

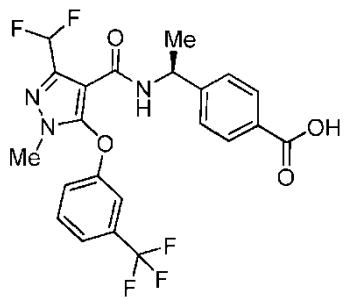
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero,

en el que el cáncer está opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, meduloblastoma, y cáncer de las vías urinarias.

20

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 10 que es:

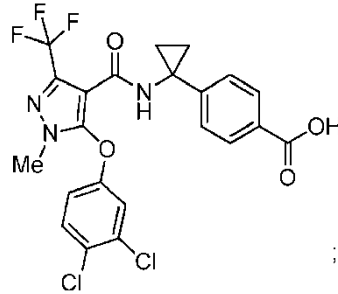


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en la que el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, meduloblastoma, y cáncer de las vías urinarias.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 10 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero,

- 5 en la que el cáncer está opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, meduloblastoma, y cáncer de las vías urinarias.

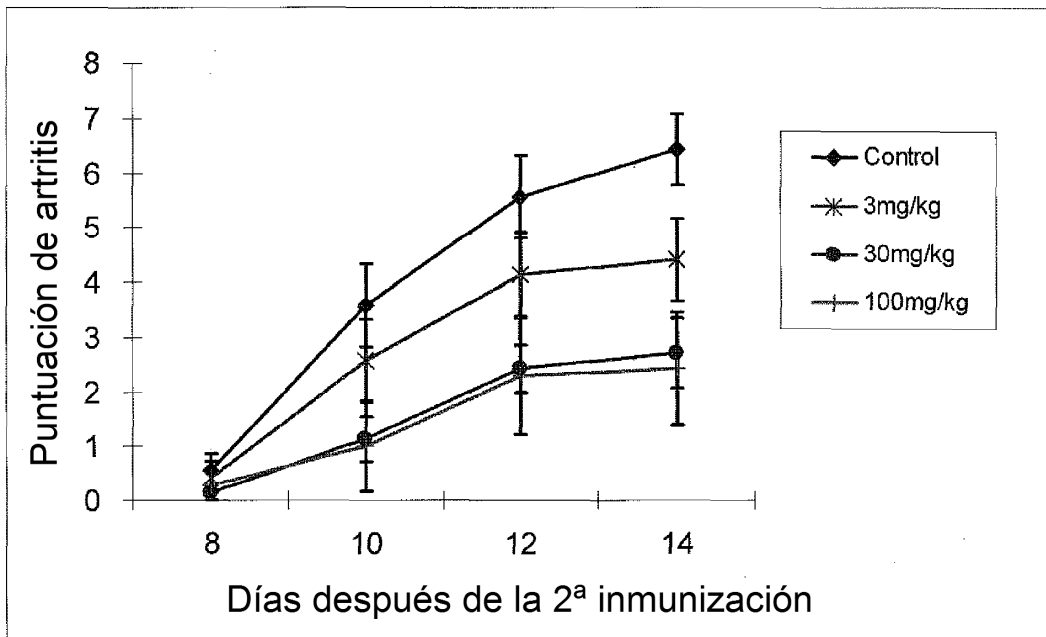


FIGURA 1

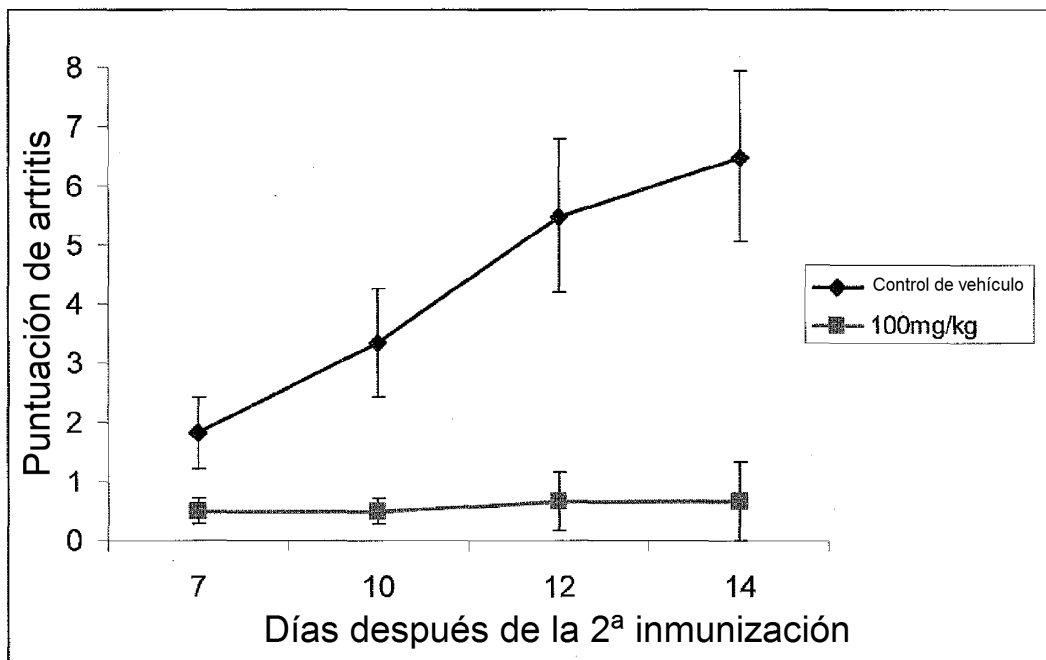


FIGURA 2