

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 378**

51 Int. Cl.:

C07D 207/48	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
C07D 207/14	(2006.01)	
A61K 31/40	(2006.01)	
A61K 31/445	(2006.01)	
A61K 31/451	(2006.01)	
A61K 31/4545	(2006.01)	
A61K 31/495	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	
A61P 37/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2006 PCT/JP2006/318917**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2007 WO07037187**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2006 E 06810485 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 1939175**

54 Título: **Derivado de sulfonamida que tiene actividad antagonista del receptor de PGD2**

30 Prioridad:

27.09.2005 JP 2005280532
08.03.2006 JP 2006062617

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 5410045, JP

72 Inventor/es:

KUGIMIYA, AKIRA;
FUJIOKA, MASAHIKO;
TACHIBANA, YUKI;
MURASHI, TAKAMI y
ONODERA, NAOHIRO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 625 378 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

Derivado de sulfonamida que tiene actividad antagonista del receptor de PGD2

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a un derivado de sulfonamida que tiene actividad antagonista del receptor dp y describe un uso medicinal del mismo.

Antecedentes de la invención

10 La prostaglandina D2 (PGD2) es un producto metabólico del ácido araquidónico a través de PGG2 y PGH2, y se sabe que tiene varias actividades fisiológicas potentes. Por ejemplo, en la referencia 1 que no es de patente, se describe que la PGD2 está implicada en el sueño y secreción de hormonas en el sistema nervioso central, y en la inhibición de la agregación de plaquetas, contracción de músculo liso bronquial, vasodilatación y constricción de un vaso sanguíneo, etc., en el sistema periférico. Además, se considera que la PGD2 está implicada en la formación de condición patológica de una enfermedad alérgica tal como el asma bronquial, puesto que es un producto metabólico mayor del ácido araquidónico producido de un mastocito, y tiene un potente efecto broncoconstrictor, ocasionando un incremento de la permeabilidad vascular y emigración de células inflamatorias tales como eosinófilos.

15 Un receptor DP (también llamado receptor DP1) o receptor CRTH2 (también llamado receptor DP2), es conocido como un receptor de PGD2. En la referencia de patente 1 se describe un derivado de ácido fenilacético que tiene actividad antagonista del receptor DP; en la referencia de patente 2 se describe un derivado de sulfonamida que tiene una actividad antagonista del receptor CRTH2; y en las referencias de patente 3-6 se describe un derivado de ácido fenoxiacético que tiene actividad antagonista del receptor CRTH2.

20 También, en las referencias de patente 7-12 y en las referencias 2-3 no patentes se describen derivados de sulfonamida que tienen una actividad diferente de la actividad antagonista del receptor de PGD2.

Referencia de patente 1: publicación WO 2003/078409 y EP1486941 A1.

Referencia de patente 2: publicación WO 2003/097598.

Referencia de patente 3: publicación WO 2004/089884.

25 Referencia de patente 4: publicación WO 2004/089885.

Referencia de patente 5: publicación WO 2005/106302.

Referencia de patente 6: publicación WO 2006/056752.

Referencia de patente 7: publicación WO 1993/012086.

Referencia de patente 8: publicación WO 2004/073606.

30 Referencia de patente 9: publicación EP 76996A.

Referencia de patente 10: publicación WO 2006/059801.

Referencia de patente 11: publicación JP 3-275678A.

Referencia de patente 12: publicación JP 3-275679A.

Referencia no patente 1: *Pharmacol. Rev.*, 1994, Vol. 46, p. 205-22.

35 Referencia no patente 2: *Chem. & Pharm. Bull.*, 1994, Vol. 42, p. 521-29.

Referencia no patente 3: *Chem. & Pharm. Bull.*, 2000, Vol. 48, p. 1978-85.

Descripción de la invención

Problema por resolver

40 La presente invención provee un derivado de sulfonamida que tiene actividad antagonista del receptor DP, y una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como ingrediente activo. Dicha composición farmacéutica es útil como agente terapéutico para tratar las enfermedades alérgicas.

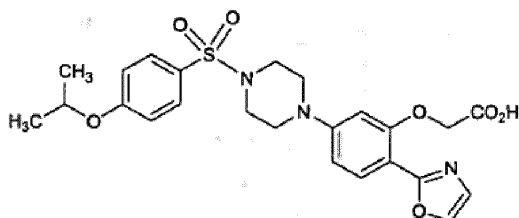
Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han encontrado que el derivado de sulfonamida mostrado más abajo tiene una potente actividad antagonista del receptor DP, y la composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como ingrediente

activo es útil como agente terapéutico para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

La presente invención se refiere a:

- 1) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéutica aceptable del mismo.

- 2) Una composición farmacéuticamente que comprende un compuesto de 1) sal o hidrato farmacéutica aceptable del mismo como un ingrediente activo,
- 3) Un compuesto según 1), una sal o hidrato farmacéutica aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad relacionada con el receptor DP,
- 4) Un compuesto para su uso según 3, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en donde la enfermedad relacionada con el receptor DP es asma,

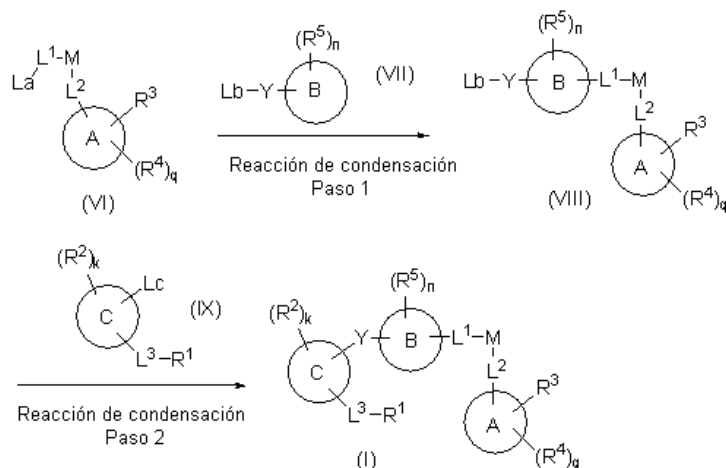
Efecto de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos, especialmente para el tratamiento de enfermedades alérgicas, puesto que tienen una excelente actividad antagonista del receptor DP y una alta seguridad,

Modalidades preferidas de la invención

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio del método A que se explican más abajo.

Método A que se explica más abajo.



en donde el anillo A, el anillo B, el anillo C, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , M, Y, L^1 , L^2 , L^3 , k, n y q son como se define en el inciso 1) anterior; La es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; Lb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, metilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o ter-butiloxycarbonilo.

Un compuesto inicial de la fórmula (VI) está disponible de productos comerciales, o por medio de alguna modificación química del sustituyente en el compuesto de fórmula (VI), tal como alquilación, esterificación, amidación, hidrólisis, reacción reductiva, reacción oxidativa, reacción de acoplamiento de Suzuki, reacción de protección y desprotección, etcétera.

- 5 El paso 1 es un procedimiento en el cual un compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII), para dar un compuesto de la fórmula (VIII).

La reacción se puede efectuar haciendo reaccionar de 0.5 a 5 equivalentes del compuesto (VII) con respecto al compuesto (VI), en un disolvente, a una temperatura de 0 °C a 150 °C durante 5 minutos a 48 horas.

- 10 La reacción se puede efectuar en presencia de 1 a 5 equivalentes de una base. Los ejemplos de la base preferida incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina, y similares.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, agua, etcétera, que se pueden usar solos o como un disolvente mixto.

- 15 Cuando *Lb* es ter-butiloxicarbonilo, el compuesto se puede desproteger en un disolvente como acetato de etilo, etc., a una temperatura de 0 °C a 150 °C, durante 5 minutos a 48 horas, usando ácido clorhídrico.

El paso 2 es un procedimiento en el cual el compuesto de fórmula (VIII) se condensa con un compuesto de la fórmula (IX) y, si fuera necesario, el producto se hidroliza bajo condiciones básicas para dar el compuesto de fórmula (I).

La reacción se efectúa haciendo reaccionar de 0.5 a 5 equivalentes del compuesto (IX) con respecto al compuesto (VIII), en un disolvente, a una temperatura de 0 °C a 150 °C, durante 5 minutos a 48 horas.

- 20 Los ejemplos del disolvente preferido incluyen acetato de etilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida, metanol, dioxano, agua, etcétera, que se pueden usar solos o como un disolvente mixto.

Si es necesario, se puede usar como agente de condensación de 0,05 a 5 equivalentes de a) 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y tributilfosfina, o b) tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), xantofos y ter-butóxido de sodio, respectivamente, con respecto al compuesto de fórmula (VIII).

- 25 La hidrólisis se puede efectuar haciendo reaccionar de 1 a 5 equivalentes de una base con respecto al compuesto de fórmula (VII), a una temperatura de 0 °C a 150 °C durante 5 minutos a 48 horas.

Los ejemplos del disolvente preferido incluyen tetrahidrofurano, metanol, N,N-dimetilformamida, agua, etcétera, que se pueden usar solos o como un disolvente mixto.

- 30 Los ejemplos de la base preferida incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, etcétera.

Además, cada sustituyente se puede convertir en otro sustituyente usando una reacción general como alquilación, esterificación, amidación, hidrólisis, reacción reductiva, reacción oxidativa, reacción de acoplamiento de Suzuki, reacción de protección y desprotección, etcétera. El producto (VIII) y (I) de cada paso se puede purificar por medio de los métodos usuales, tales como cromatografía en columna o recristalización.

- 35 En esta especificación, el término "solvato" incluye por ejemplo un solvato con un disolvente orgánico, un hidrato, etcétera. En caso de formación de solvato con un disolvente orgánico, se puede coordinar cualquier número de moléculas del disolvente orgánico. En caso de formación de hidrato, se puede combinar cualquier número de moléculas de agua. Usualmente se prefiere un hidrato.

- 40 El término "compuesto de la presente invención" incluye las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. Los ejemplos de las sales incluyen sales con metal alcalino (litio, sodio, potasio, etc.), metal alcalinotérreo (magnesio y calcio), amonio, bases orgánicas y aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, etc.), y ácidos orgánicos (ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.). Estas sales se pueden formar mediante el método usual.

- 45 Un compuesto de la presente invención no se limita al isómero especificado sino que incluye todos los posibles racematos.

- 50 Un compuesto de la presente invención muestra una excelente actividad antagonista del receptor DP como se describe en los siguientes ejemplos. Por consiguiente, se puede usar una composición farmacéutica de la presente invención como un agente terapéutico para prevenir o tratar enfermedades alérgicas, tales como el asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, alergia a los alimentos, etcétera; mastocitosis sistémica; trastorno sistémico de la activación de mastocitos; enfisema pulmonar; bronquitis crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastornos de

la piel caracterizados por prurito, tal como dermatitis atópica y urticaria; enfermedades que ocurren secundariamente debido a procesos acompañados de prurito, tales como cataratas y desprendimiento de la retina; daño cerebral, tal como trastorno cerebrovascular, trastorno cerebral degenerativo y enfermedad desmielinizante; trastorno de sonambulismo; síndrome de Churg–Strauss; dermatitis papular tal como filariasis; vasculitis; poliarteritis; granuloma eosinofílico cutáneo; enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y rechazo de trasplante; neumopatía eosinofílica; histiocitosis; neumonía; aspergilosis; pleuresía; sarcoidosis; fibrosis pulmonar; eosinofilia; rubor de la piel, por ejemplo rubor de la cara por ácido nicotínico; filariasis; esquistosomiasis; triquineliasis; coccidiomicosis; tuberculosis; cáncer bronquial; linfoma; enfermedad de Hodgkin, etcétera.

Para administrar un compuesto de la presente invención a un humano para tratar las enfermedades anteriormente descritas, es posible la administración oral por medio de un polvo, granulado, tableta, cápsula, píldora, formulación líquida, y similares, o la administración parenteral mediante inyección, supositorio, formulación transdérmica, inhalable, etcétera.

Una composición farmacéutica se puede obtener mezclando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención con aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes de mojado, desintegrantes, lubricantes, etcétera, que son adecuados para la formulación seleccionada. Una inyección se puede formular por esterilización junto con un vehículo adecuado.

En el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el receptor de PGD2, es posible usar el compuesto de la presente invención combinado o acoplado en una formulación con otro agente terapéutico. Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen la alergia, el compuesto se puede usar combinado o acoplado en una formulación con un antagonista del receptor de leucotrieno (por ejemplo, montelukast de sodio, zafirlukast, pranlukast hidratado, antagonista del receptor de leucotrieno B4); inhibidor de la síntesis de leucotrieno como zileuton, inhibidor de PDE IV (por ejemplo, teofilina, cilomilast, roflumilast), corticosteroide (por ejemplo, prednisolona, fluticasona, budesonida, ciclesonida), agonista β_2 (por ejemplo, salbutamol, salmeterol, formoterol), anticuerpo anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), antagonista del receptor de histamina H1 (por ejemplo, clorfeniramina, loratadina, cetirizina), inmunosupresor (tacrolimo, ciclosporina), antagonista del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ramatroban), antagonista del receptor de quimocina (especialmente CCR-1, CCR-2, CCR-3), otros antagonistas del receptor prostanoide (por ejemplo, antagonista de CRTH2), antagonista de la molécula de adhesión (por ejemplo, antagonista VLA-4), antagonista de citocina (por ejemplo, anticuerpo anti-IL-4, anticuerpo anti-IL-3), fármaco antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo derivado del ácido propiónico como ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, etc, derivados del ácido acético como indometacina, diclofenaco, etc.; derivados de ácido salicílico como ácido acetilsalicílico; inhibidores de ciclooxigenasa 2 como celecoxib y etoricoxib).

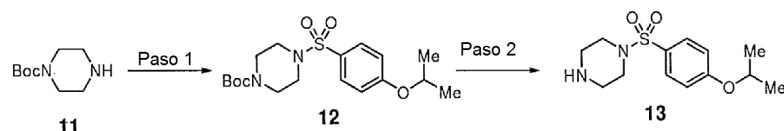
Además, también son posibles los usos combinados del compuesto de la presente invención con un agente antitusivo (por ejemplo, codeína, hidrocodeína), agentes reductores del colesterol (lovastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio, flutropio, oxitropio).

Las dosis de los compuestos de la presente invención dependen de la condición de la enfermedad, la vía de administración, la edad y el peso corporal del paciente. En el caso de administración oral a un adulto, la escala de dosis usual es de 0,1-100 mg/kg/día, de preferencia 1-20 mg/kg/día.

Ejemplos

A continuación se ilustra en mayor detalle la presente invención por medio de ejemplos y ejemplos de prueba, pero no se limita a estos ejemplos.

Preparación del Ejemplo 3



Paso 1

A una solución de 1-(ter-butoxicarbonil)piperazina (11) (3,73 g, 20,0 mmoles) en THF (40 mL), se le agregó cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (4,46 g, 19,0 mmoles) y trietilamina (5,6 mL, 40,0 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico diluido (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL); la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó de hexano-

acetato de etilo para dar el compuesto (12) (6,78 g, 88% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,95 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 4,63 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

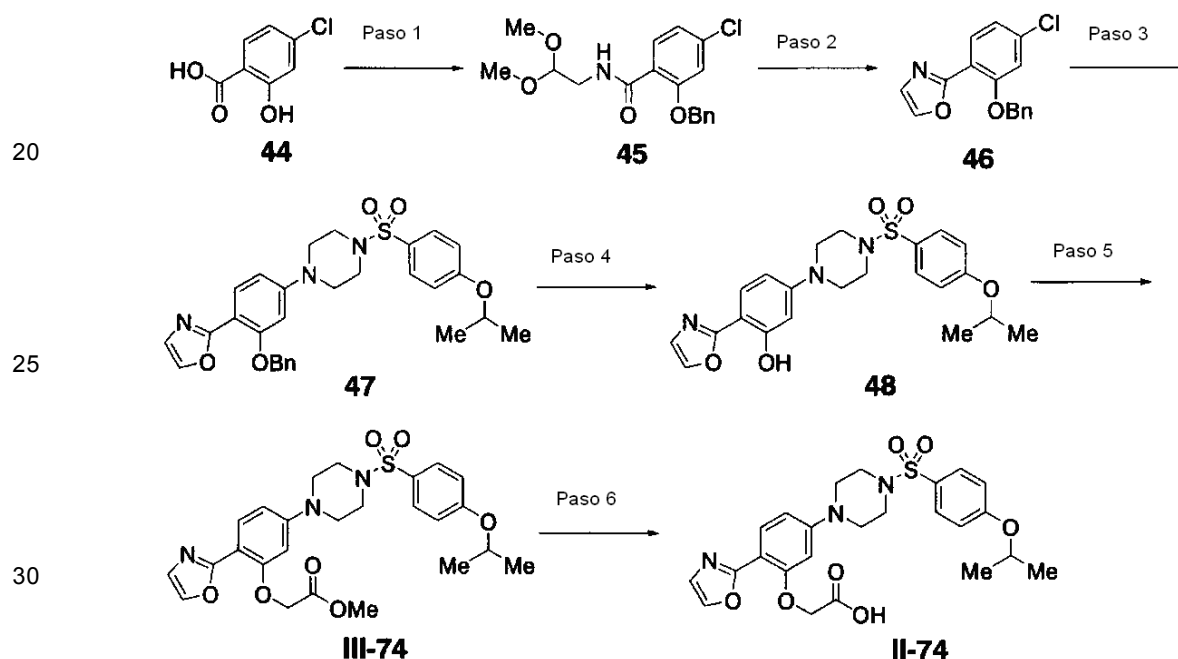
Paso 2

5 A una solución del compuesto (12) (6,78 g, 17,6 mmoles) en acetato de etilo (30 mL) se le agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en acetato de etilo; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la agitación se continuó a 50°C durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Después, el pH de la capa acuosa se ajustó a 11 agregando una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto (13) (4,58 g, 92% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 2,95 (m, 8H), 4,63 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

EJEMPLO 1

15 Preparación del compuesto II-74 y III-74



Paso 1

35 Una solución del compuesto (44) (15,0 g, 86,92 mmoles), WSCD HCl (20,0 g, 104,32 mmoles), HOBt (11,70 g, 86,57 mmoles), y 2,2'-dimetiloxtetilamina (13,70 g, 130,30 mmoles) en THF (75 mL), se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó al vacío. Una solución del sólido resultante, carbonato de potasio (18,0 g, 130,23 mmoles) y bromuro de bencilo (19,20 g, 112,25 mmoles) en DMF (50 mL) - acetato de etilo (50 mL), se agitó a 60°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó al vacío. El cristal obtenido se lavó con acetato de etilo al 10% -hexano para dar el producto (45) (23,40 g, 76% de rendimiento).

Paso 2

A una solución en TH (20 mL) del compuesto (45) (5,0 g, 14,29 mmoles) obtenido en el paso 1, se le agregó ácido clorhídrico 2N (15 mL) y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo resultante se le agregó acetonitrilo (15 mL) y la solución se usó en el siguiente paso.

- 5 Una solución de trifenilfosfina (7,45 g, 28,40 mmoles) y hexacloroetano (6,72 g, 28,40 mmoles) en acetonitrilo se agitó durante 30 minutos, y a esta se le agregó una solución del residuo obtenido en acetonitrilo (15 mL) y piridina (4,6 mL, 56,80 mmoles); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se agitó a 60°C durante una hora. A la solución de reacción se le agregó agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa al 10% de ácido cítrico y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo /hexano = 1/4) para dar el producto (46) (3,35 g, 83% de rendimiento).

Paso 3

- 15 Una solución del compuesto (46) (200 mg, 0.70 mmoles) obtenido en el paso 2, el compuesto (13) (239 mg, 0.84 mmoles) obtenido en el paso 2 del ejemplo 3, tetraacetato de plomo (3,1 mg, 0,014 mmoles), butilidiamantilfosfina (10,0 mg, 0,028 mmoles) y t-butoxido de sodio (94,2 mg, 0,98 mmoles) en tolueno (2 mL), se agitó a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se extrajo con cloroformo y a la capa orgánica se le agregó ácido cítrico (147 mg, 0.70 mmoles); la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. El disolvente se evaporó al vacío y se cristalizó de acetato de etilo -hexano para dar el producto (47) (331 mg, 89% de rendimiento).

Paso 4

Una solución del compuesto (47) (100 mg, 0,187 mmoles) obtenido en el paso 3 y paladio al 10% en carbón (30 mg), en THF (15 mL) – MeOH (15 mL), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Después de filtrar, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (48) (81,3 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 5

- 25 Una solución del compuesto (48) (200 mg, 0,45 mmoles) obtenido en el paso 4, carbonato de potasio (93 mg, 0.67 mmoles), yoduro de potasio (15 mmoles) y bromoacetato de metilo (0,064 mL, 0.68 mmoles) en DMF(1,6 mL), se agitó a 90°C durante una hora. Después de enfriarse a 0°C, se le agregó ácido clorhídrico 2N (0,23 mL), MeOH(5,0 mL) y agua (5,0 mL). El cristal obtenido se recogió por filtración para dar el producto III-74 (212 mg, 91% de rendimiento) como un cristal blanco.

Paso 6

Una solución del compuesto III-74 (65 mg, 0,126 mmoles) obtenido en el paso 5 y solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (80 µL, 0,315 mmoles) en DMF(1 mL), se agitó durante la noche. Después se le agregó ácido clorhídrico 2N (315 µL) y se agitó; se le agregó agua (20. mL) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. El precipitado cristalino se recogió por filtración para dar el producto II-74 (50.6 mg, 80% de rendimiento) como un cristal blanco.

- 35 ¹ H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,37 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 3,16 (t, 4H), 3,42 (t, 4H), 4,63 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,40 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 7,27 (d, 1H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,79 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

Las propiedades físicas del compuesto de la invención se muestran en las tablas de más abajo.

II-74	(CDCl ₃) 1,37 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 3,16 (t, 4H), 3,42 (t, 4H), 4,63 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,40 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 7,27 (d, 1H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,79 (d, 1H, J = 3,0 Hz).
-------	---

Ejemplo de prueba 1 actividad inhibitoria DP *in vitro*

1) Preparación de plaquetas y método de prueba de AMPc

- Se extrajeron 30 mL de sangre periférica de un voluntario sano utilizando una jeringa que contenía una novena parte de citrato de sodio al 3,8%. Después de centrifugar a 180g durante 10 minutos a temperatura ambiente, el sobrenadante se recogió y se usó como plasma rico en plaquetas (PRP). El PRP resultante se lavó con amortiguador de lavado y se centrifugó tres veces (plaquetas lavadas: PL), y las plaquetas se contaron por medio de un contador de microcelda. Las PL se añadieron a una placa en una cantidad de $1,5 \times 10^8$ /prueba y la placa se trató con 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX; 0.5 mM) durante 5 minutos. Se inició una reacción añadiendo 100 nM de PGD₂, 5 minutos después de la adición de un

compuesto de prueba. La reacción se terminó con la adición de ácido clorhídrico 1N después de 2 minutos y las células se destruyeron usando triton X-100 al 12%. La cantidad de AMPc en el sobrenadante se determinó por medio de fluorescencia transitoria homogénea (HTRF).

2) Prueba de unión de receptor

- 5 Las PL preparadas se homogeneizaron y se recogió una fracción de membrana por centrifugación de alta velocidad. Se añadió a la placa el compuesto de la presente invención y también [³H]-PGD2. A la membrana de plaqueta se le agregó una concentración de proteína de 2 mg/mL y se mezcló en la placa, y se puso sobre hielo durante 2 horas. La solución de reacción se transfirió a un filtro de adsorción baja de proteína y se lavó ocho veces con una solución de lavado usando un cosechador de células. Después del lavado final, se retiró bastante agua y se le añadió escintilador. La actividad inhibitoria de DP se investigó midiendo [³H] usando Micro Beta.

Las concentraciones 50% inhibitorias de DP (CI₅₀) en la prueba de AMPc y los valores de Ki en la prueba de unión de receptor se muestran a continuación.

3) Prueba de agonista y antagonista de prostanoide

- 15 Se evaluó la actividad agonista y antagonista de los compuestos de la presente invención contra receptores prostanoide, basándose en el flujo de calcio intracelular o la producción de AMPc como indicador, usando células HEK 293 que expresan EP1, EP2, EP3, EP4, FP, TP e IP humanas, respectivamente. Ningún compuesto mostró actividad agonista contra cada prostanoide. Por otra parte, en cada compuesto se encontró una actividad antagonista (CI₅₀) veinte veces más potente en comparación con la CI₅₀ de la prueba de AMPc con PL.

Comp. No.	CI ₅₀ (μM)	Ki (μM)
II-74	0.52	0,24

Ejemplo de prueba 2

Prueba usando el modelo de asma OVA de rata

- 25 Ratas pardas Noruegas (PN) se sensibilizaron por administración ip. de 0,1 mg/mL de ovoalbúmina (OVA) y 1 mg de gel de hidróxido de aluminio. Se preparó un aerosol de una solución de OVA al 1% con un nebulizador ultrasónico (NE-U17), y después de 12, 19, 26 y 33 días de la sensibilización tres ratas se sometieron a inhalación del aerosol durante 30 minutos en una cámara de exposición. Una hora antes de la cuarta exposición del antígeno, los compuestos de la presente invención se administraron en una dosis de 10 mg/kg por vía oral una vez al día durante tres días consecutivamente. En un grupo de control se administró 0.5% de metilcelulosa en lugar del compuesto de la presente invención.

- 30 Tres días después de la cuarta exposición al antígeno se inyectó en la vena yugular de las ratas, bajo anestesia de pentobarbital (80 mg/kg ip.), acetilcolina (3,9, 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250 y 500 μg/kg), sucesivamente desde una dosis baja a intervalos de 5 minutos, y de inmediato se midió la reacción contráctil de las vías respiratorias (aumento de la presión de insuflación), por medio de un método modificado de Konnzett y Rössler. Se calculó el porcentaje de inhibición de la hipersensibilidad de las vías respiratorias contra el grupo de control basándose en el área bajo la curva (ABC) obtenida de la curva de dosis-respuesta de acetilcolina.

- 40 Después de terminar la medición del aumento de hipersensibilidad de las vías respiratorias, los alvéolos bronquiales de las ratas se lavaron tres veces con 5 mL de solución salina. El número total de células en los lavados se contó por medio de un hemacitómetro bajo microscopio óptico y se calculó el porcentaje de inhibición de infiltración de las células inflamatorias contra el grupo de control. Además, se midió la mucina en el fluido de lavado de las vías respiratorias por medio del método ELISA, usando jacalina, una lectina de unión de mucina, y se calculó el porcentaje de inhibición de la secreción de moco contra el grupo de control.

Los resultados se muestran más abajo.

Cuadro 62

Comp. No.	Dosis (mg/kg)	Porcentaje de inhibición (%)		
		Hipersensibilidad de vías respiratorias	Infiltración de células inflamatorias	Secreción de moco
II-74	10	111	65	92

Ejemplo de prueba 3Prueba de modelo de congestión nasal de conejillo de indias

- 5 A continuación se muestran métodos para medir la resistencia de las vías nasales y para evaluar la actividad de anticongestión nasal usando conejillos de indias.

Se preparó un aerosol de una solución de ovoalbúmina (OVA) al 1% con un nebulizador ultrasónico; conejillos de indias Hartley machos se sensibilizaron dos veces por inhalación del aerosol durante 10 minutos con un intervalo de una semana, y se inició una reacción 7 días después por exposición al antígeno. La tráquea del conejillo de indias se cortó bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg, vía oral) y se acoplaron cánulas en partes de la cavidad nasal y el pulmón, respectivamente. En la parte del pulmón se conectó un ventilador que suministraba 4 mL de aire a una velocidad de 60 veces/min. La respiración espontánea del conejillo de indias se detuvo administrando galamina (2 mg/kg, iv.) y usando un ventilador se suministraron 4 mL de aire a una velocidad de 70 veces/min al pico de la nariz, a través de la cánula de la parte lado nasal. La presión de aire necesaria para suministrar el aire se midió por medio de un transductor acoplado en la rama lateral y se usó como indicador de resistencia de la cavidad nasal. La exposición al antígeno se realizó generando el aerosol de solución de OVA al 3% entre el ventilador y la cánula de cavidad nasal durante tres minutos. Los compuestos de la presente invención se administraron por vía intravenosa 10 minutos antes de la exposición al antígeno. La resistencia de la cavidad nasal se midió continuamente durante un periodo de 0 a 30 minutos, y basándose en el ABC de los 30 minutos se obtuvo el porcentaje de inhibición contra el vehículo, que se registró como la resistencia de la cavidad nasal (cm de H₂O) en el eje longitudinal y el tiempo (de 0 a 30 min) en el eje de la abscisa.

Ejemplos de formulación

Los siguientes ejemplos de formulación 1-8 solo son para fines ilustrativos y no tienen la intención de limitar al alcance de la presente invención. El término "ingrediente activo" significa los compuestos de la presente invención, sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Ejemplo de formulación 1

Se prepara una cápsula de gelatina dura con los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón (seco)	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

Ejemplo de formulación 2

Se prepara una tableta con los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/tableta)
Ingrediente activo	250
Celulosa (microcristalina)	400
Dióxido de silicio (fumante)	10
Acido esteárico	5
Total	665 mg

30

Los ingredientes anteriores de mezclan y la mezcla se comprime para obtener una tableta con un peso de 665 mg/tableta.

Ejemplo de formulación 3

Se prepara una solución de aerosol con los siguientes ingredientes:

	Peso
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluoroetano)	74,00
Total	100,00

- 5 El ingrediente activo y el etanol se mezclan y la mezcla se agrega a una parte del propulsor 22, y la solución resultante se transfiere a un aparato de llenado después de enfriar a -30 °C. Después se carga la cantidad necesaria en un recipiente de acero inoxidable y el contenido se diluye con el propulsor restante. Se le adapta una válvula unitaria al recipiente.

Ejemplo de formulación 4

Se prepara una tableta que contiene 60 mg de un ingrediente activo, de la siguiente manera:

10

Ingrediente activo	60 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (sol. Acuosa 10%)	4 mg
Carboximetilalmidón de sodio	4.5 mg
Estearato de magnesio	0.5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

- 15 El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se tamizan a través de una malla No. 45 US y se mezclan bien. El polvo resultante se mezcla con una solución que contiene polivinilpirrolidona y la mezcla se tamiza a través de una malla No. 14 US. El polvo granulado se seca a 50 °C y se tamiza a través de una malla No. 18 US. El carboximetilalmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco se tamizan a través de una malla No. 60 US y el producto se añade al polvo granulado, se mezclan y la mezcla se comprime por medio de una máquina tableteadora para obtener una tableta que pesa 150 mg/tableta.

Ejemplo de formulación 5

Se prepara una cápsula que contiene 80 mg de un ingrediente activo, de la siguiente manera:

Ingrediente activo	80 mg
Almidón	59 mg
Celulosa microcristalina	59 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	200 mg

20

El ingrediente activo, el almidón, la celulosa y el estearato de magnesio se mezclan y se tamizan a través de una malla No. 45 US, y el producto se llena en cápsulas de gelatina dura para obtener una formulación de cápsula que contiene 200 mg/cápsula.

Ejemplo de formulación 6

- 25 Se prepara un supositorio que contiene 225 mg de un ingrediente activo, de la siguiente manera:

Ingrediente activo	225 mg
Glicérido de ácido graso saturado	2000 mg
Total	2225 mg

El ingrediente activo se tamiza a través de una malla No. 60 US y se suspende en el glicérido de ácido graso saturado, fundido con el mínimo de calentamiento. Después, la mezcla se enfría en un molde de tamaño nominal de 2 g.

Ejemplo de formulación 7

Se prepara una suspensión que contiene 50 mg de un ingrediente activo, de la siguiente manera:

Ingrediente activo	50 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
Jarabe	1,25 ml
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Saborizante	c.s.
Pigmento	c.s.
Total (agregando agua purificada)	5 ml

- 5 El ingrediente activo se tamiza a través de una malla No. 45 US y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y el jarabe para obtener una pasta suave. La solución de ácido benzoico y el saborizante se diluyen con una parte de agua y se añaden a la pasta y se agita. Se agrega la cantidad necesaria de agua para obtener la suspensión objetivo.

Ejemplo de formulación 8

Se prepara una formulación para inyección iv, de la siguiente manera:

Ingrediente activo	100 mg
Glicérido de ácido graso saturado	1000 ml

- 10 Usualmente la solución que contiene el ingrediente activo anterior se inyecta por vía intravenosa a un paciente, a una velocidad de 1 ml/min.

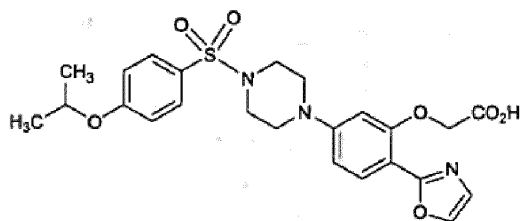
Aplicación industrial

Se encontró que un derivado de sulfonamida novedoso tiene actividad antagonista del receptor DP y es eficaz en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

15

REVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

2.-Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1, una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

10 3.- Un compuesto según la reivindicación 1, una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con el receptor DP.