

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 634 653**

51) Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01) A61P 9/06	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01) A61P 9/14	(2006.01)
A61K 31/4523	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61K 31/453	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01) C07D 207/10	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) C07D 207/12	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) C07D 211/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2012 PCT/JP2012/074968**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13047701**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 12837524 (3)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2762466**

54) Título: **Derivado de fenilo**

30) Prioridad:

29.09.2011 JP 2011213987

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

28.09.2017

73) Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72) Inventor/es:

**NAGANAWA, ATSUSHI;
KUSUMI, KENSUKE;
OTSUKI, KAZUHIRO;
SEKIGUCHI, TETSUYA;
KAKUUCHI, AKITO;
SHINOZAKI, KOJI;
YAMAMOTO, HIROSHI y
NONAKA, SHIGEYUKI**

74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 634 653 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 fenilo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al compuesto ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[[4-(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico, a una de sus sales, o a uno de sus solvatos (a partir de ahora en el presente documento abreviado algunas veces como el presente compuesto).

10

Antecedentes de la técnica

La esfingosina-1-fosfato [(2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadeca-4-enil-1-fosfato; [a partir de ahora abreviado algunas veces como S1P] es un lípido que se sintetiza mediante renovación metabólica de esfingolípidos o acción extracelular de esfingosina quininas secretoras. Se ha propuesto que este lípido actúa como un transmisor intercelular y como un transmisor secundario intracelular. El Documento no de patente 2 revisa la biología del receptor S1P1.

15

Con respecto a los receptores S1P2 (EDG-5/AGR16/H218) entre los receptores S1P, se ha publicado que la expresión fuerte de su ARNm está confirmada en tejidos de corazón, pulmón, estómago e intestino delgado y que la cantidad de expresión de su ARNm en las células de la íntima en un modelo en ratones de una lesión del globo carotideo, que son el modelo de la arterioesclerosis coronaria, está significativamente disminuida en comparación con la de las células de la íntima (véase el Documento de patente 1).

20

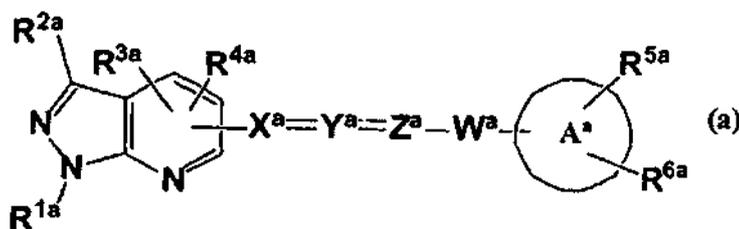
Se notifica también que los receptores S1P (particularmente los receptores S1P₂) están implicados en la hipertensión portal, el asma y similares (véase el Documento no de patente 1). Se sabe también que los receptores están implicados en la expresión de los factores de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) asociados con el inicio de la fibrosis, cáncer y similares (véase el Documento no de patente 2).

25

Se conocen los siguientes compuestos como la técnica relacionada de la presente invención.

30

Como los compuestos que tienen actividad antagonista de S1P₂, compuestos de pirazopiridina o sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula (a):



35

en la que R^{1a}, R^{2a} y R^{3a} representan un grupo alquilo C1-8 y similares; R^{4a} representa un átomo de hidrógeno y similares; R^{5a} y R^{6a} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-8, un grupo alcoxi C1-6, un átomo de halógeno y similares; X^a representa -NH-, -O-, -CH₂- y similares; Y^a representa -NH- y similares; Z^a representa -CO- y similares; W^a representa -NH- y similares; y el anillo A^a representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo y similares (las definiciones de los grupos respectivos están resumidas), se ha divulgado que actúan específicamente sobre receptores S1P₂ y son útiles como agentes terapéuticos para la fibrosis (véase Documento de patente 2).

40

Los compuestos conocidos que tienen actividad antagonista de S1P₂ incluyen también compuestos que tienen un esqueleto de piperidina representado por la fórmula (b):

45

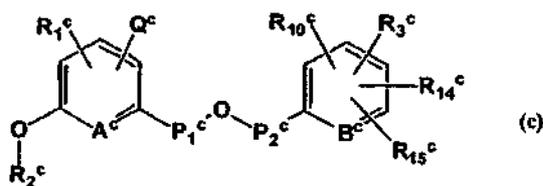


50

en la que A^b representa un grupo cíclico que puede contener un sustituyente; X^b representa un único enlace o un separador que tiene 1 a 3 átomos en la cadena principal; Y^b representa un único enlace o un separador que tiene 1 a 3 átomos en la cadena principal; Z^b es un único enlace o un separador que tiene 1 a 3 átomos en la cadena principal; y B^b representa un grupo cíclico que puede contener un sustituyente (véase el Documento de patente 3) y los compuestos que tienen un esqueleto de azetidina (véase el documento de patente 4).

55

Entre tanto, como los compuestos que tienen un esqueleto de benceno sustituido con dos grupos cíclicos, los compuestos representados por la fórmula (c):



5 en la que P₁^c y P₂^c representan independientemente un enlace o un alquilo C₁₋₃; A^c representa CH o N; B^c representa CH o N; R₁^c representa un hidrógeno, un amino, -NR₄^c-CO-Z^cR₉^cR₁₃^c y similares; R₃^c representa -C(NR₁₇^c)NH₂ o cuando A^c es CH, R₃^c representa también un aminoalquilo C₁₋₇; R₁₀^c, R₁₄^c y R₁₅^c representa independientemente un hidrógeno, un halógeno, un alquilo C₁₋₇ y similares; Q^c representa un hidrógeno o un halógeno; R₄^c representa un hidrógeno o un alquilo C₁₋₇; Z^c es un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 a 12 miembros, que puede ser monocíclico o bicíclico; R₉^c y R₁₃^c representa independientemente un hidrógeno, un halógeno, un alquilo C₁₋₇ y similares; R₂^c representa un alquilo C₁₋₇, un fenilo que puede estar sustituido y similares; y R₁₇^c representa un hidrógeno, -OH, un alcoxi C₁₋₇ y similares (las definiciones de los grupos respectivos están resumidas), se conocen como inhibidores de matriptasa (véase Documento de patente 5).

15 Ningún documento de la técnica anterior divulga o sugiere que el compuesto de la invención que contiene dos grupos cíclicos, particularmente grupos fenoxi en posiciones de sustitución específicas han mejorado significativamente la actividad antagonista de S1P₂ humano.

Documento de patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º H6-234797

Documento de patente 2: Documento WO 01/98301

20 Documento de patente 3: Documento WO 2004/002531

Documento de patente 4: Documento WO 2005/063704

Documento de patente 5: Documento WO 2010/133748

Documento no de patente 1: Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 320, n.º 3, p. 754-759,

2004 Documento no de patente 2: Molecular Cancer Research, vol. 6, n.º 10, p. 1649-1656, 2008

25 Documento no de patente 2: Current Topics in Medicinal Chemistry, vol. 11, p. 726-757, 2011

Divulgación de la invención

30 El problema de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una actividad antagonista mejorada de S1P₂.

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios a fin de resolver el anterior problema para encontrar el compuesto que tiene una actividad antagonista mejorada de S1P₂ humano. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que el compuesto que tiene dos grupos cíclicos, particularmente grupos fenoxi, en determinadas posiciones de sustitución, tiene una actividad antagonista de S1P₂ humano significativamente mejorada en comparación con los compuestos divulgados en el Documento de patente 3, completando de esta forma la presente invención.

40 De esta manera, el problema anterior se resuelve por el compuesto ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico, una de sus sales, o uno de sus solvatos.

Se proporciona también el compuesto de la presente invención para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por S1P₂ seleccionada entre enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardiaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmia, hipertensión portal, varices, lesión de isquemia por reperfusión, fibrosis, enfermedades respiratorias, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, fallo hepático, neuropatías, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer.

50 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de un espectro de difracción de rayos X en polvo de un cristal del presente compuesto (Ejemplo A);

55 La Figura 2 es un diagrama calorimétrico de barrido diferencial (DSC) de un cristal del presente compuesto (Ejemplo A);

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se describe en detalle a partir de ahora en el presente documento.

60

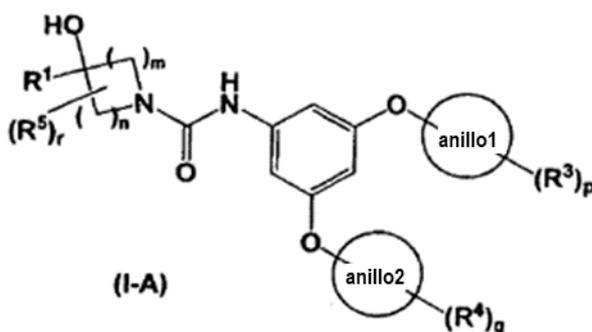
El compuesto se convierte en una sal mediante el método bien conocido. La sal es preferentemente soluble en agua. Las sales adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio o sodio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de amonio, aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácidos (sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos, nitratos), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos, trifluoroacetatos, lactatos, tartratos, oxalatos, fumaratos, maleatos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos, gluconatos).

El compuesto y su sal se pueden convertir también en un solvato. El solvato tiene preferentemente baja toxicidad y es soluble en agua. Los solvatos adecuados pueden incluir, por ejemplo, solvatos con agua y disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol).

[Método de producción del presente compuesto]

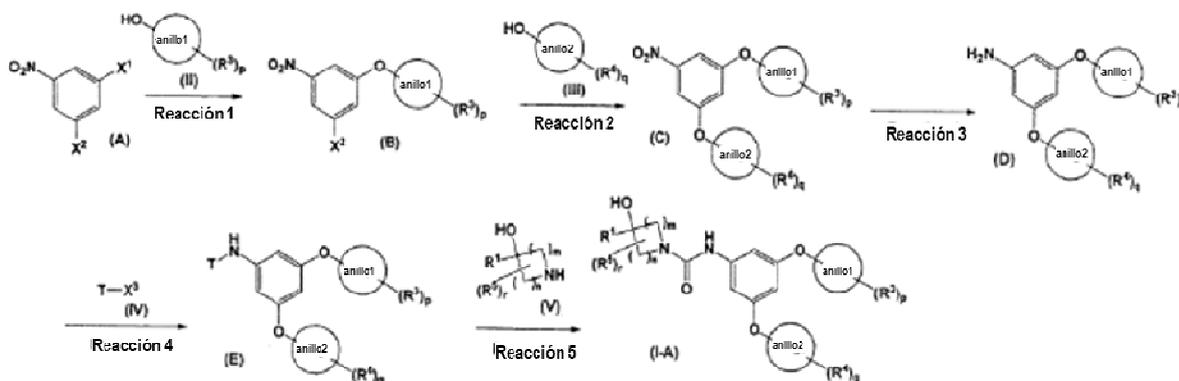
El presente compuesto se puede producir mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) o el método descrito en los Ejemplos con las modificaciones y combinaciones adecuadas.

El compuesto que tiene la fórmula (I) en la que R² es un átomo de hidrógeno, concretamente, el compuesto representado por la fórmula (I-A):



en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente, se puede producir como se muestra en la siguiente fórmula de la etapa de reacción 1:

Fórmula de la etapa de reacción 1



en la que T representa un grupo protector del grupo amino que tiene el grupo carbonilo (por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), un grupo fenoxicarbonilo, un grupo p-nitrofenoxicarbonilo); X¹, X² y X³ representan cada uno independientemente un átomo de halógeno y X¹, X² y X³ pueden ser iguales o diferentes; y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 1 se puede llevar a cabo como una reacción de eterificación entre el compuesto representado por la fórmula (A) y el compuesto representado por la fórmula (II). Esta reacción de eterificación es bien conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, N, N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), y un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio), un fosfato, (por ejemplo, fosfato potásico) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio) o una de sus soluciones acuosas o una de sus mezclas y de 0 a 100 °C.

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 2 se puede llevar a cabo como una reacción de eterificación, como la reacción 1, utilizando el compuesto representado por la fórmula (B) y el compuesto representado por la fórmula (III).

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 3 se puede llevar a cabo como una reacción de reducción del grupo nitro del compuesto representado por la fórmula (C). La reacción de reducción del grupo nitro es bien conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación en el presente documento.

(1) La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente [por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter), alcoholes (metanol, etanol), bencenos (benceno, tolueno), cetonas (acetona, metil etil cetona), nitrilos (acetonitrilo), amidas (dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los anteriores], en presencia de un catalizador de hidrogenación (paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbón, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio), en presencia o ausencia de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada, en presencia de formiato de amonio o hidrazina y a una temperatura de 0 a 200 °C.

(2) La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente miscible con agua (por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano), en presencia o ausencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, cloruro de amonio, ácido acético, formiato de amonio), utilizando un reactivo metálico (por ejemplo, cinc hierro, estaño, cloruro de estaño, cloruro de hierro, samario, indio, borohidruro de sodio-cloruro de níquel) a una temperatura de 0 a 150 °C.

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 4 es bien conocida y se lleva a cabo con el compuesto representado por la fórmula (D) y el compuesto representado por la fórmula (IV), por ejemplo, mediante reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) con el compuesto representado por la fórmula (D) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 a 40 °C. El compuesto representado por la fórmula (IV) puede también someterse a la reacción con la fórmula (D) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano), utilizando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, una solución de hidrogenocarbonato de sodio, una solución de hidróxido de sodio) de 0 a 40 °C.

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 5 es bien conocida y se lleva a cabo con el compuesto representado por la fórmula (E) y el compuesto representado por la fórmula (V), por ejemplo, mediante reacción del compuesto representado por la fórmula (E) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) con el compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente orgánico (por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 °C hasta una temperatura de reflujo.

En la fórmula de la etapa de reacción 1, cuando el compuesto representado por la fórmula tiene un grupo protector, por ejemplo, cuando R³ o R⁴ está protegido, se puede llevar a cabo, si es necesario, la reacción de desprotección. La reacción de desprotección de grupos protectores es bien conocida y se puede llevar a cabo siguiendo los métodos que pueden incluir, por ejemplo, (1) reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) reacción de desprotección por hidrólisis, (4) reacción de desprotección de grupos sililo, (5) reacción de desprotección utilizando un metal, (6) reacción de desprotección utilizando un complejo metálico.

Estos métodos se describen específicamente a continuación en el presente documento.

(1) Se lleva a cabo la reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano y dioxano), utilizando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio y carbonato de potasio) o una de sus soluciones acuosas o una de sus mezclas de 0 a 40 °C.

(2) Se lleva a cabo la reacción de desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, en un disolvente orgánico

(por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano y anisol) y en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una de sus mezclas (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol de 0 a 100°C.

(3) Se lleva a cabo la reacción de desprotección mediante hidrólisis, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietil éter), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), bencenos (por ejemplo, benceno y tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los anteriores), en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbón, óxido de platino y níquel Raney), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada o en presencia de formiato de amonio de 0 a 200 °C.

(4) Se lleva a cabo la reacción de desprotección de grupos sililo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano y acetonitrilo), utilizando fluoruro de tetrabutilamonio de 0 a 40 °C. De forma alternativa, la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una de sus mezclas (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) de -10 a 100 °C.

(5) Se lleva a cabo la desprotección utilizando un metal, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón, de pH 4,2 a 7,2 o una de sus soluciones mixtas con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de polvo de cinc con aplicación de ultrasonidos, en caso necesario, de 0 a 40 °C.

(6) Se lleva a cabo la desprotección usando un complejo metálico, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o uno de sus disolventes mixtos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina y pirrolidona), en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio y 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina), utilizando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis trifenilfosfina paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio (II) y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I)) de 0 a 40 °C.

Como alternativa, se puede llevar a cabo la reacción de desprotección mediante el método descrito en, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

El grupo protector de un grupo hidroxilo puede incluir, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TB-DPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

El grupo protector de un grupo amino puede incluir, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

El grupo protector de un grupo hidroxilo y un grupo amino no está particularmente limitado a los mencionados anteriormente siempre que sea fácil y selectivamente eliminado. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

En las reacciones descritas en el presente documento, los compuestos utilizados como materiales de partida tales como las fórmulas (A), (II), (III), (IV) y (V) son bien conocidos o se pueden producir fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos.

En las reacciones descritas en el presente documento, se pueden llevar a cabo reacciones acompañadas por calentamiento, como es evidente para una persona experta en la materia, con un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

En las reacciones descritas en el presente documento, se puede usar un reactivo inmovilizado en fase sólida que se inmoviliza sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno y polietilenglicol).

En las reacciones descritas en el presente documento, los productos de reacción se pueden purificar de acuerdo con medios de purificación convencionales tales como destilación a presión normal o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resinas de intercambio iónico, resinas secuestrantes o cromatografía de columna o lavado y recristalización. La purificación se puede llevar a cabo tras cada reacción o después de unas pocas reacciones.

[Toxicidad]

El presente compuesto tiene una toxicidad suficientemente baja y, por tanto, se puede usar de forma segura como medicamento.

5

[Aplicación a medicamentos]

El presente compuesto tiene una actividad antagonista de S1P₂ y por tanto es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad mediada por S1P₂. La enfermedad mediada por S1P₂ puede incluir una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, una enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, fallo hepático, neuropatías, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus sistémico eritematoso (LSE), o cáncer.

10

15 La enfermedad resultante de constricción vascular que se usa en el presente documento puede incluir una enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardíaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmia, hipertensión portal, varices, lesión de isquemia por reperfusión.

20

La fibrosis que se usa en el presente documento puede incluir fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis del miocardio, fibrosis de la piel.

La enfermedad respiratoria que se usa en el presente documento puede incluir asma bronquial, lesión pulmonar aguda, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25

El presente compuesto puede combinarse con otro fármaco de tal manera que se va a administrar como fármaco concomitante a fin de:

30

- 1) complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto;
- 2) mejorar la cinética y la captación y reducir la dosificación del presente compuesto; y/o
- 3) disminuir el efecto secundario del presente compuesto.

El fármaco concomitante del presente compuesto y otro fármaco pueden administrarse como un agente combinado que contiene ambos componentes en una formulación o administrarse por separado. Esta administración separada incluye la administración simultánea y la administración secuencial. La administración secuencial puede incluir la administración del presente compuesto antes de otro fármaco y la administración de otro fármaco antes del presente compuesto. Las maneras de administración de los componentes pueden ser iguales o diferentes.

35

El fármaco concomitante puede presentar efecto profiláctico y/o terapéutico para cualesquiera enfermedades sin limitación siempre que el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto se complemente y/o potencie.

40

Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para la enfermedad resultante de la constricción vascular puede incluir, por ejemplo, antagonistas de calcio, agentes trombolíticos, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas de la endotelina, antioxidantes, sequestrantes de radicales, inhibidores de PARP, agentes mejoradores de la función de los astrocitos, inhibidores de la quinasa Rho, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, agentes diuréticos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE), prostaglandinas (abreviadas algunas veces en el presente documento como PG o PGs), antagonistas de la aldosterona, antagonistas de la endotelina, formulaciones de prostaciclina, nitratos, β-bloqueantes, vasodilatadores.

50

Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o el efecto terapéutico del presente compuesto para la fibrosis puede incluir, por ejemplo, esteroides, inmunosupresores, inhibidores de TGF-β, inhibidores de PDE5.

55

Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para la enfermedad respiratoria puede incluir, por ejemplo, inhibidores de PDE4, esteroides, agonistas β, antagonistas del receptor del leucotrieno, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del receptor del tromboxano A₂, agentes supresores de la liberación de mediadores, antihistaminas, derivados de la xantina, agentes anticolinérgicos, inhibidores de las citoquinas, PG, formulaciones de la forskolina, inhibidores de la elastasa, inhibidores de la metaloproteasa, expectorantes, antibióticos.

60

Los antagonistas del calcio pueden incluir, por ejemplo, nifedipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, nisoldipina, nitrendipina, clorhidrato de bepridilo, besilato de amlodipina, clorhidrato de lomerizina, clorhidrato de efonidipina.

65

Los agentes trombolíticos pueden incluir, por ejemplo, alteplasa, uroquinasa, tisoquinasa, nasaruplaza, nateplaza,

- activador del plasminógeno tisular, pamiteplasa, monteplasa.
- Los inhibidores de la tromboxano sintasa pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de ozagrel, imitrodast de sodio.
- 5 Los secuestrantes de radicales pueden incluir, por ejemplo, Radicut
- Los inhibidores de PARP pueden incluir, por ejemplo, 3-aminobenzamida, 1,3,7-trimetilxantina, PD-141076, PD-141703.
- 10 Los agentes que mejoran la función de los astrocitos pueden incluir, por ejemplo, ONO-2506.
- Los inhibidores de la quinasa Rho pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de fasudilo.
- 15 Los antagonistas de la angiotensina II pueden incluir, por ejemplo, losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden incluir, por ejemplo, alaceprilo, clorhidrato de imidaprilol, clorhidrato de quinaprilol, clorhidrato de temocaprilol, clorhidrato de delaprilol, clorhidrato de benazeprilo, captoprilol, trandolaprilol, perindoprilol erbumina, maleato de enalaprilol, lisinoprilol.
- 20 Los agentes diuréticos pueden incluir, por ejemplo, manitol, furosemida, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, triclormetiazida, mefrusida, espironolactona, aminofilina.
- 25 Los inhibidores de PDE4 pueden incluir, por ejemplo, rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast, cipamfilina, atizoram, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, ONO-6126, D-4396, IC-485.
- Las prostaglandinas (PG) pueden incluir, por ejemplo, agonistas de los receptores de PG, antagonistas de los receptores de PG y similares.
- 30 Los receptores de PG pueden incluir, por ejemplo, receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP y CRTH2), un receptor de PGF (FP), un receptor de PGI (IP), un receptor de tromboxano (TP).
- Los antagonistas de aldosterona pueden incluir, por ejemplo, drospironona, metirapona, canrenoato de potasio, canrenona, eplerenona, ZK-91587.
- 35 Las formulaciones de prostaciclina pueden incluir, por ejemplo, treprostinil de sodio, epoprostenol de sodio, beraprost de sodio.
- Los nitratos pueden incluir, por ejemplo, nitrito de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida.
- 40 Los β -bloqueantes pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de bupranolol, clorhidrato de bufetolol, clorhidrato de oxprenolol, atenolol, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de bevantolol, tartrato de metoprolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de celiprolol, nipradilol, clorhidrato de tiisolol, nadrolol, clorhidrato de propanolol, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de carteolol, pindolol, clorhidrato de bunitrolol, clorhidrato de landiolol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de arotinolol, carvedilol, maleato de timolol.
- 45 Los vasodilatadores pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de trimetazidina, dipiridamol, clorhidrato de etanofeno, clorhidrato de dilazep, rapidilo, nicorandilo.
- 50 Los esteroides pueden incluir, como agentes para la administración o la inyección oral, por ejemplo, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódica, succinato de hidrocortisona sódica, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sódica, acetato de butil prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, triamcinolona, diacetato de triamcinolona, triamcinolona acetona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona sódica, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona. Los esteroides para inhalación pueden incluir, por ejemplo, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palomitonato de dexametasona, furonato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, esleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica.
- 55 60 Los inmunosupresores pueden incluir, por ejemplo, azatioprina, mizoribina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, prednisolona, metilprednisolona, ortoclon OKT3, globulina dirigida contra linfocitos humanos, desoxipergualina y similares.
- 65 Los inhibidores de PDE5 pueden incluir, por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo.

- Los agonistas β pueden incluir, por ejemplo, bromhidrato de fenoterol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, sulfato de clorprenalina, epinefrina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de mesil hexoprenalina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meluadrina, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319.
- Los antagonistas del receptor del leucotrieno pueden incluir, por ejemplo, hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, seratrodist.
- Los antagonistas del receptor del A2 pueden incluir, por ejemplo, seratrodist, ramatroban, hidrato de domitroban cálcico.
- Los agentes supresores de la liberación del mediador pueden incluir, por ejemplo, tranilast, cromolin sódico, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast de potasio.
- Las antihistaminas pueden incluir, por ejemplo, fumarato de ketotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina.
- Los derivados de xantina pueden incluir, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina.
- Los agentes anticolinérgicos pueden incluir, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropro.
- Los inhibidores de citoquinas pueden incluir, por ejemplo, tosilato de suplatast.
- Los inhibidores de la elastasa pueden incluir, por ejemplo, ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665.
- Los expectorantes pueden incluir, por ejemplo, espíritu de amoníaco foeniculado, hidrogenocarbonato de sodio, clorhidrato de bromhexina, carbocisteína, clorhidrato de ambroxol, preparación de liberación sostenida de clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, tiloxapol.
- Los antibióticos pueden incluir, por ejemplo, cefuroxima de sodio, trihidrato de meropenemo, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuteno, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, clorhidrato de cefetamet pivoxilo. Los antibióticos para inhalación pueden incluir, por ejemplo, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, clorhidrato de cefetamet pivoxilo.
- El fármaco que se combina con el presente compuesto abarca no solo los compuestos conocidos sino también los compuestos que se encontrarán en el futuro.
- El presente compuesto se administra usualmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. Las formulaciones orales pueden incluir, por ejemplo, líquidos para la administración oral (por ejemplo, elixires, jarabes, soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones y emulsiones), agentes sólidos para la administración oral (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina y microcápsulas), polvos, gránulos y pastillas masticables). Las formulaciones parenterales pueden incluir, por ejemplo, líquidos (por ejemplo, inyecciones (inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones), soluciones oftálmicas (por ejemplo, soluciones oftálmicas acuosas (soluciones oftálmicas acuosas, suspensiones oftálmicas acuosas, soluciones oftálmicas viscosas y soluciones oftálmicas solubilizadas), soluciones oftálmicas no acuosas (soluciones oftálmicas no acuosas, suspensiones oftálmicas no acuosas), formulaciones tópicas (por ejemplo, pomadas (pomadas oftálmicas)), gotas óticas. Estas formulaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada tales como preparaciones de liberación inmediata o preparaciones de liberación sostenida. Estas formulaciones pueden producirse de acuerdo a métodos bien conocidos tales como el método descrito en la Farmacopea japonesa.
- Los líquidos para la administración oral se producen mediante, por ejemplo, procedimientos de disolución, suspensión o emulsión del principio activo en un diluyente que se usa generalmente (por ejemplo, agua purificada, etanol y una de sus mezclas). Los líquidos pueden contener además un agente humectante, un agente suspensor, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aroma, un conservante, un agente tamponante.
- Los sólidos para la administración oral se formulan de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, mezclando el principio activo con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y

almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona y aluminometasilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, una solución adyuvante (ácido glutámico, ácido aspártico). Los sólidos pueden, si se desea, revestirse con un agente de revestimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y pueden revestirse con dos o más capas.

Las formulaciones tópicas como formulaciones parenterales se producen de acuerdo con métodos bien conocidos o formulaciones convencionales. Por ejemplo, se producen pomadas triturando o fundiendo el principio activo en una base. La base para las pomadas se selecciona entre aquellas bien conocidas o convencionalmente utilizadas. Una o más seleccionadas entre las siguientes, por ejemplo, se pueden usar únicamente o en combinación: un ácido graso superior o un éster de ácido graso superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de adipato, éster de miristato, éster de palmitato, éster de estearato y éster de oleato), una cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena y ceresina), un tensioactivo (por ejemplo, ésteres de alquil éter fosfato polioxietilenado), un alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico), un aceite de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), un hidrocarburo, (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada y parafina líquida), un glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de trementina), aceite animal, (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualeno y escualeno), agua, un agente potenciador de la absorción y un agente de prevención de la erupción. Las formulaciones pueden contener además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un agente transmisor de aroma.

Las inyecciones son soluciones que abarcan formulaciones parenterales, suspensiones, emulsiones e inyecciones sólidas que se disuelven o se suspenden en un disolvente tras el uso. Las inyecciones se usan mediante, por ejemplo, procedimientos de disolución, suspensión o emulsión del principio activo en un disolvente. El disolvente utilizado es, por ejemplo, agua destilada para inyecciones, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol o una de sus combinaciones. Las formulaciones pueden contener además un estabilizante, una solución adyuvante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y Polisolvato 80®), un agente suspensor, un agente emulsionante, un agente calmante, un agente tamponante, un conservante. Las inyecciones se producen mediante esterilización en la etapa final o a través de una manipulación aséptica. Como alternativa, las formulaciones sólidas asépticas, por ejemplo, las formulaciones criodesecadas, pueden fabricarse para que se disuelvan, antes del uso, en agua destilada esterilizada o aséptica para la inyección u otro disolvente.

Para los fines descritos anteriormente, el presente compuesto o un agente concomitante del presente compuesto y otro fármaco se administra generalmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. La dosificación puede variar de acuerdo con la edad, peso, síntomas, efecto terapéutico, forma de administración, el periodo de tratamiento, y puede administrarse generalmente por vía oral en una dosis única para un adulto de entre 1 ng a 1000 mg con una o unas pocas veces al día, o administrarse parenteralmente en una dosis única para un adulto de entre 0,1 ng a 10 mg con una o unas pocas veces al día, o administrarse continuamente por vía intravenosa durante 1 hora a 24 horas al día. La dosificación puede variar, como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con las diversas dolencias, por supuesto, y de esta manera, la dosificación que sea menor que el intervalo descrito anteriormente puede ser suficiente en algunos casos y la dosificación que es mayor que el intervalo descrito anteriormente puede requerirse en algunos casos.

Ejemplos

La presente invención se describe en detalle a partir de ahora en el presente documento por medio de Ejemplos.

Los disolventes descritos entre paréntesis en las secciones de separación por cromatografía y TLC indican los disolventes de elución o los disolventes en desarrollo utilizados y las proporciones se representan mediante relaciones volumétricas.

Los disolventes descritos entre paréntesis en la secciones de RMN indican los disolventes utilizados para las mediciones.

Los compuestos se denominan en la presente memoria descriptiva utilizando un programa informático, ACD/Name® de Advanced Chemistry Development que denomina generalmente de acuerdo con las reglas de la IUPAC, o de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC.

Ejemplo 1 (Referencia): [4-(Benciloxi)fenil]acetato de metilo

A temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 3 l se añadió (4-hidroxifenil)acetato de metilo (202 g) y carbonato de potasio (233 g) que se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (DMA) (1 l). A la solución se añadió cloruro de bencilo (117 ml) a temperatura ambiente y se agitó. A continuación, la solución se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metil terc-butil éter (MTBE) (1,3 l) y se añadió agua (3 l) y se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó tres veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, a continuación con agua y una solución saturada de cloruro de

sodio y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (245 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,56 (3H), 3,68 (3H), 5,05 (2H), 6,93 (3H), 7,19 (2H), 7,26-7,50 (5H).

5

Ejemplo 2 (Referencia): 2-[4-(benciloxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo

En una atmósfera de argón, a un matraz de cuatro bocas de 1 l se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 1 (66,5 g) que se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (260 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadió a yoduro de metilo (8,1 ml) y una solución de terc-butóxido de potasio 1,53 M (85 ml) en THF, a la vez que la temperatura interna de la solución de reacción se mantuvo de -10°C a -7.5°C. Este procedimiento se repitió ocho veces. A continuación se agitó la solución a -10 °C durante 10 minutos y se añadió ácido acético (50,5 ml) lentamente gota a gota. La solución se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y hexano. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. A continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A continuación se añadió al anterior carbón activo (4 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, el carbón activo se eliminó mediante filtración, y el disolvente se eliminó mediante filtración a presión reducida para dar el compuesto del título (73,0 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

10

15

20

TLC: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,55 (6H), 3,64 (3H), 5,05 (2H), 6,93 (2H), 7,26 (2H), 7,30-7,48 (5H).

Ejemplo 3 (Referencia): 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo

En una atmósfera de argón, a un matraz evaporativo piriforme de 2 l se añadió una solución del compuesto preparada en el Ejemplo 2 (72,0 g) en metanol (420 ml) mezclada con acetato de etilo (150 ml). Tras purgar con argón, se añadió paladio carbón al 20 % (7,60 g). El matraz se desgasificó y se cargó con hidrógeno gas. El matraz se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 horas. El sistema de reacción se purgó con argón, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se sometió a destilación a presión reducida seguido por dilución con acetato de etilo (150 ml) y hexano (50 ml). La solución diluida se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación para obtener un sólido gris-blanco (50 g). El sólido se disolvió en acetato de etilo (70 ml) calentando a la vez que se añadía hexano (700 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano/acetato de etilo (10:1) y se secó para dar el compuesto del título (41,1 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

25

30

35

TLC: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,55 (6H), 3,65 (3H), 6,77 (2H), 7,19 (2H).

Ejemplo 4 (Referencia): 2-[4-(3-Fluoro-5-nitrofenoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 3 (41,1 g) y fosfato potásico (81,5 g). Al sistema de reacción se añadió 1,3-difluoro-5-nitrobenceno (30,6 g) disuelto en DMA (128 ml) y se agitó. El sistema de reacción se calentó a continuación a 70 °C y se agitó durante 6,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (150 ml) y se añadió agua helada (150 ml) antes de la agitación. Se extrajo una capa orgánica añadiendo MTBE y agua. Se añadió a la capa acuosa MTBE y agua para extraer una capa orgánica. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (66,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40

45

50

TLC: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,62 (6H), 3,69 (3H), 6,91 (2H), 6,96-7,08 (4H), 7,40 (2H), 7,65 (1H).

Ejemplo 5 (Referencia): 2-[4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenoxi]fenil]-2-metilpropanoato de metilo

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 4 (64 g), 4-fluorofenol (40 g) y fosfato de potasio (102 g) que se disolvieron en DMA (130 ml) antes de agitación. A continuación se calentó la solución a 100 °C y se agitó durante 10 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (200 ml) y se añadió agua helada (400 ml) antes de la agitación. La solución de reacción se lavó adicionalmente con MTBE, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y agua. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y a continuación con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió etanol (104 ml), se calentó y disolvió. A la solución se añadió gradualmente hexano (520 ml) y se agitó a temperatura ambiente para permitir la precipitación de sólidos. El precipitado se recogió mediante filtración con un embudo Kiriyaama (nº 5B-Φ95) y se lavó con hexano/etanol (10:1) y el residuo obtenido se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvo el compuesto del título (54,8 g) que tenía las

55

60

65

siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,60 (6H), 3,68 (3H), 6,91 (1H), 6,91 (1H), 6,98-7,14 (4H), 7,36 (1H), 7,39 (1H), 7,40 (1H), 7,46 (1H).

5

Ejemplo 6 (Referencia): 2-{4-[3-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

En una atmósfera de argón, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 5 (53,6 g) al cual se añadió una solución mixta de metanol (50 ml) y acetato de etilo (175 ml). La mezcla se calentó hasta disolución, y el matraz se purgó con argón antes de la adición de paladio carbón as 5 % (10,8 g). El matraz se desgasificó y se cargó con hidrógeno gas. El matraz se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. El sistema de reacción se purgó con argón, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se sometió a destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (43,9 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

10

TLC: Rf 0,13 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,57 (6H), 3,66 (3H), 3,69 (NH, 2H), 5,97 (1H), 6,02 (2H), 6,96 (2H), 6,99 (2H), 7,01 (2H), 7,28 (2H).

15

Ejemplo 7 (Referencia): 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(2,2,2-tricloroetoxi)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

20

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a un matraz evaporativo piriforme de 500 ml se añadieron el compuesto preparado en el Ejemplo 6 (43,9 g) e hidrogenocarbonato de sodio (18,6 g) que se disolvieron en acetato de etilo (111 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gradualmente 2,2,2-tricloroetil cloroformiato (15,7 ml) gota a gota durante 15 minutos de tal manera que la temperatura interna no excede de 10 °C. A continuación la solución se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, se confirmó la eliminación del cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo mediante cromatografía en capa fina, se añadió agua a la solución de reacción y se agitó. El sólido se precipitó mediante la adición de hexano. El precipitado se recogió mediante filtración con un embudo Kiriya (n° 5B-φ95) y se lavó con agua y hexano/acetato de etilo (3:1) y el residuo obtenido se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvo el compuesto del título (58,5 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25

TLC: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,58 (6H), 3,66 (3H), 4,77 (2H), 6,36 (1H), 6,73 (1H), 6,78 (br, 1H), 6,82 (br, 1H), 6,93-7,10 (6H), 7,31 (2H).

30

Ejemplo 8 (Referencia): 2-{4-(3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

35

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, en un matraz evaporativo piriforme de 500 ml, el compuesto preparado en el Ejemplo 7 (26,6 g) se disolvió en DMA (31 ml), se añadió 4-isobutil-4-piperidinol (9,53 g) y se agitó. A continuación se calentó la solución a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió a la solución 4-isobutil-4-piperidinol (1,45 g) y diisopropiletamina (818 µl) y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE, y se añadió agua helada para extraer la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con MTBE. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, tres veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (24,8 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40

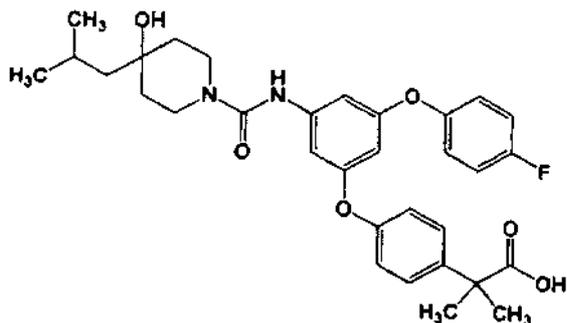
TLC: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,97 (6H), 1,05 (1H), 1,41 (2H), 1,50-1,70 (10H), 1,75-1,90 (1H), 3,20-3,35 (2H), 3,66 (3H), 3,70-3,80 (2H), 6,25-6,35 (2H), 6,71 (1H), 6,81 (1H), 6,90-7,05 (6H), 7,29 (2H).

45

Ejemplo 9: Ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

50



55

A temperatura ambiente, en un matraz evaporativo piriforme de 1l, el compuesto preparado en el Ejemplo 8 (24,8 g) se disolvió en una solución mixta de metanol (150 ml) y THF (150 ml) y se agitó la solución. A continuación se calentó la solución a 45 °C, se añadió gradualmente una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (107 ml) y se agitó durante la noche a 45 °C. Se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (20 ml). Tras agitar durante 1 hora, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y la solución se agitó adicionalmente durante 1,5 horas a 45 °C. Se añadió además una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (12 ml) y la solución se agitó durante 45 minutos a 55 °C. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hielo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N hasta que el sistema de reacción fue ácido (pH = 2). El sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo. Se lavó adicionalmente la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 65:35 → 44:56 → 30:70) para dar el compuesto del título (20 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol = 10:1);
 RMN ¹H (CDCl₃) δ = 7,28-7,33 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 4H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,25 (t, 1H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 10H), 1,34 (d, 2H), 0,92 (d, 6H).

[Método para preparar cristales del presente compuesto]

Se puede cristalizar el compuesto de la presente invención de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos o los métodos similares de los anteriores.

Los cristales se sometieron a medición en las siguientes condiciones y se obtuvieron las propiedades físicas descritas en los Ejemplos.

[1] Espectro de difracción de rayos X en polvo

<Condiciones de medición>

Instrumento: BRUKER D8 DISCOVER con GADDS de BRUKER axs;
 Objetivo: Cu;
 Filtro: ninguno;
 Tensión: 40 kV;
 Corriente: 40 mA;
 Tiempo de exposición: 3 min.

[2] Calorimetría de barrido diferencial (DSC) <Condiciones de medición>

Instrumento: DSC 822e de METTLER TOLEDO;
 Cantidad de muestra: 1 a 2 mg;
 Celda de muestra: cesta de aluminio de 40 µl;
 flujo de nitrógeno gas: 40 ml/min;
 velocidad de calentamiento: 10°C/min (25 a 220°C, 25 a 240°C, 25 a 250°C).

Ejemplo A: Cristal de ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-[(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico (cristal de tipo A)

En el Ejemplo 9, se añadió acetato de etilo al producto purificado obtenido (7 v/p) y se agitó de 0 a 30 °C. la solución se filtró una vez, se añadió tolueno (3 v/p), se añadió un cristal de siembra y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se añadió tolueno a la mezcla (10 v/p), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. El cristal resultante se filtró y lavó con tolueno (2 v/p) para dar el cristal del título. El espectro de difracción de rayos X en polvo y el diagrama de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del cristal resultante se muestran en las Figs. 1 y 2, respectivamente. El ángulo de difracción 2θ y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X en polvo se muestran en la siguiente tabla.

espectro de difracción de rayos X en polvo:

[Tabla 1]

Ángulo de difracción 2θ (grados)	Intensidad relativa (%)
6,6	100
7,9	14,8
9,5	91,9
10,1	25,4

13,0	46
13,4	42,9
14,0	24,2
15,3	18,5
16,6	39,5
17,3	44,6
18,3	49,5
19,0	47,8
19,6	50,1
20,0	31,3
21,1	18
22,8	23,6
23,5	23
23,8	23,8
24,4	14

El presente cristal mostró el inicio del pico endotérmico a aproximadamente 143 °C.

[Ejemplos experimentales]

5 Se verificaron los efectos de los presentes compuestos basándose en los métodos experimentales que se muestran a partir de ahora en el presente documento como los ejemplos biológicos experimentales y los ejemplos físicos experimentales.

10 Ejemplo biológico experimental 1: Evaluación de la actividad antagonista de S1P₂ mediante el control en el cambio en la concentración intracelular de iones calcio.

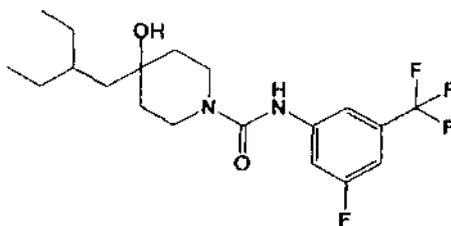
15 Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban en exceso el gen S1P₂ humano en un medio F12 de Ham que contenía suero de feto bovino (FBS) al 10 %, un agente antibiótico/antifúngico y G418. Se cultivaron células CHO que expresaban en exceso el gen S1P₂ de rata en un medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 %, penicilina/estreptomicina y blasticidina S. Las células cultivadas se incubaron en una solución Fura2-AM (5 μM) [un medio F12 de Ham que contenía FBS (10 %), tampón HEPES (20 mM, pH 7,2 a 7,5) y probenecid (2,5 mM)] a 37°C durante 60 minutos. Las células se lavaron dos veces con solución salina equilibrada de Hanks que contenía tampón HEPES (20 mM, pH 7,2 a 7,5) y probenecid (2,5 mM) y se sumergió en la misma solución. Se montó una placa sobre un sistema de cribado de fármacos basado en fluorescencia y se midió la concentración intracelular del ion calcio durante 30 segundos sin estimulación. Se añadió una sustancia de prueba (la concentración final de S1P₂ humano: 0,25 nM a 25 μM y la concentración final de un S1P₂ de rata: 0,25 nM a 2,5 μM) o una solución de dimetil sulfóxido (DMSO) y después de 3 minutos se añadió S1P (concentración final: 300 nM) y se midió el aumento en la concentración intracelular del ion calcio antes y después de la adición de S1P con un intervalo de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 540 nm).

25 Se calculó la actividad antagonista de S1P₂ utilizando la supresión obtenida de la siguiente fórmula, en la que A es un valor control que tenía un valor máximo tras la adición de S1P (concentración final: 300 nM) en los pocillos a los que se había añadido DMSO sin una sustancia de prueba y B está en una cantidad creciente tras la adición de S1P en las células tratadas con una sustancia de prueba:

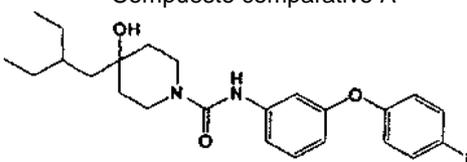
$$\text{Supresión (\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

35 Se calculó el valor de CI₅₀ como la concentración del presente compuesto que mostró el 50 % de supresión.

Los compuestos comparativos utilizados fueron los compuestos divulgados en el Ejemplo 1(64) (denominados a partir de ahora en el presente documento como compuesto comparativo A) y Ejemplo 1(85) (denominado a partir de ahora en el presente documento como compuesto comparativo B) en el documento de patente 3 (documento WO 2004/002531). Se muestran a continuación de forma respectiva las fórmulas estructurales de los compuestos comparativos.



Compuesto comparativo A



Compuesto comparativo B

5

En la Tabla 4 siguiente se muestran las actividades antagonistas de S1P₂ de ser humano y rata del presente compuesto y los compuestos comparativos.

[Tabla 4]

Compuesto	Cl ₅₀ (nM) de la actividad antagonista de S1P ₂	
	Ser humano	Rata
Compuesto comparativo A	1600	72
Compuesto comparativo B	1200	27
Ejemplo 9	2,3	2,5

10

Como resultado, se encontró que el presente compuesto tenía una actividad antagonista de S1P₂ humano significativamente mejorada en comparación con los compuestos comparativos. Además, el presente compuesto tenía también una diferencia mejorada en la actividad antagonista de S1P₂ entre especies, es decir, entre ser humano y rata, y de esta manera puede permitir la extrapolación de la eficacia obtenida en modelos patológicos de rata para ser humano.

15

Ejemplo físico experimental 2: Medición de la solubilidad

20

Se preparó una solución para obtener una curva de calibración diluyendo una sustancia de prueba (10 mmol/l, solución de DMSO) en acetonitrilo y se añadió acetonitrilo que contenía una sustancia como patrón interno (warfarina) para ajustar a 0,1, 0,4 y 2 μmol/l. Se preparó una solución de muestra añadiendo a 495 μl (pH 6,8) de la segunda solución definida en la Farmacopea japonesa (se obtuvo una solución utilizada añadiendo agua a 250 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio y 118 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo de hidróxido de sodio para ajustar a 1000 ml) 5 μl de una sustancia de prueba (10 mmol/l, solución de DMSO), agitando a temperatura ambiente durante 5 horas, transfiriendo la solución obtenida a una placa con un filtro para filtración en vacío, diluyendo 20 μl del filtrado con acetonitrilo y añadiendo acetonitrilo que contenía el patrón interno. La solución para obtener una curva de calibración y la solución de muestra (5 μl de cada una) se inyectó a LC-MS/MS (Discovery Max de Thermo Scientific) para la cuantificación (intervalo de cuantificación: 0,1 a 2 μmol/l). Se calculó la solubilidad multiplicando el valor cuantificado por 50. Cuando el valor calculado estaba fuera del intervalo de cuantificación, se expresó la solubilidad como < 5 μmol/l o 100 μmol/l.

30

En la Tabla 5 siguiente se muestra la solubilidad del presente compuesto y los compuestos comparativos.

[Tabla 5]

Compuesto	Solubilidad (μmol/l)
Compuesto comparativo A	< 5
Compuesto comparativo B	< 5
Ejemplo 9	77,2

35

Como resultado, se descubrió que el presente compuesto tenía una solubilidad superior a la de los compuestos comparativos.

Aplicabilidad industrial

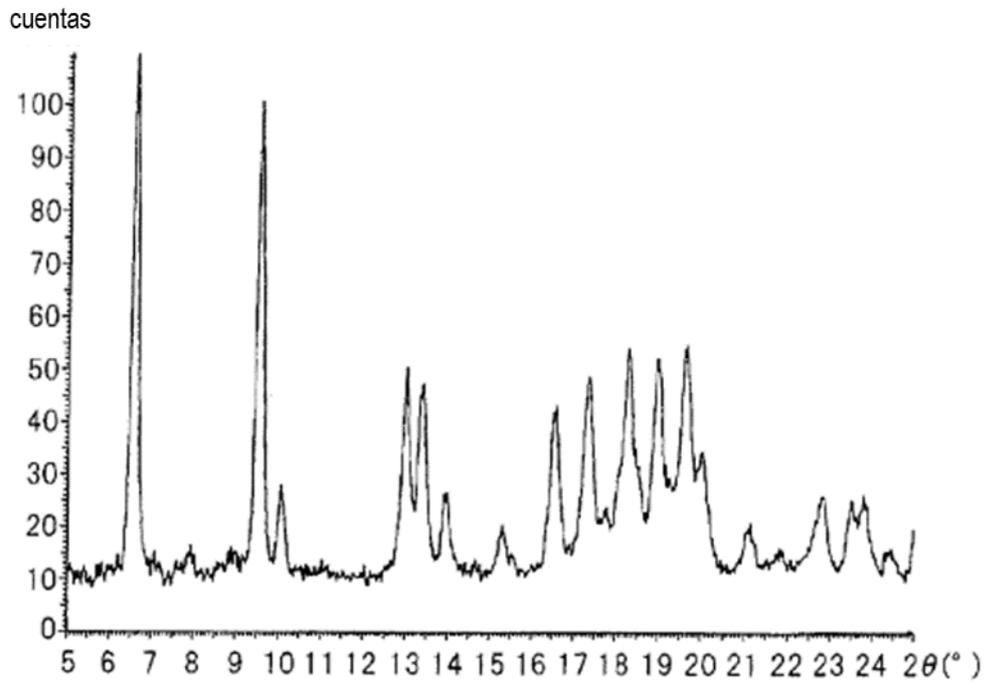
El presente compuesto tiene una elevada actividad antagonista de $S1P_2$ humano y por tanto es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por $S1P_2$ tales como enfermedades resultantes de la constricción y la fibrosis vascular.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{{(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino}fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico, una de sus sales o uno de sus solvatos.
5
2. El compuesto de la reivindicación 1 que es el ácido 2-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-5-{{(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino}fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico.
3. El compuesto de la reivindicación 1, la sal del mismo o el solvato del mismo, para uso en la profilaxis y/o el
10 tratamiento de una enfermedad mediada por S1P₂ seleccionada entre enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardíaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmia, hipertensión portal, varices, lesión de isquemia por reperfusión, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, fallo
15 hepático, neuropatía, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer.

[Fig.1]



[Fig. 2]

