

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 355**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2011** **PCT/US2011/042729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012** **WO12003414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011** **E 11734222 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017** **EP 2588459**

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

30 Prioridad:

01.07.2010 US 360755 P

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

19.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 625 355 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

Antecedentes de la invención

5 1. Campo de la invención

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

2. Resumen de la técnica relacionada

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

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

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

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

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

Como el receptor DP₁ puede desencadenar una respuesta asmática en determinados individuos, los compuestos que tienen propiedades antagonistas de DP₁ pueden ser útiles como fármacos anti-asmáticos. (Véase Pub. No. 2004/0162323 para la descripción de otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas de DP).

Finalmente, el receptor FP modula la presión intraocular y media la contracción del músculo liso de los músculos del esfínter en el tracto gastrointestinal y el útero. Así, los antagonistas del receptor FP son útiles para tratar trastornos reproductores. (Véase Patente US No. 6.511.999 para otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas del receptor FP).

Como antecedente adicional para la presente invención, véase Solicitud de Patente Publicada US 2007/0060596.

Resumen breve de la descripción

Esta descripción proporciona compuestos, que son ácido 1-[(2-[(alquil o aril)metil]oxi]fenil sustituido con halo o haloalquilo)alquil]-5-hidrocarbilo o sustituido en 5 con hidrocarbilo-1H-pirazol carboxílico o ácido alquilenilcarboxílico o una hidrocarbilo sulfonamida o hidrocarbilo sulfonamida sustituida de dicho ácido carboxílico o dicho ácido alquilenilcarboxílico, siempre, sin embargo, que dicho compuesto no es un ácido 3-carboxílico, una sulfonamida de éste, o un ácido 3-metilenilcarboxílico.

Dicho alquilenilo puede ser etilenilo.

Los términos siguientes se usan para definir la invención descrita.

"Hidrocarbilo" se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene solo átomos de carbono e hidrógeno. Preferiblemente, el radical hidrocarbilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono y lo más preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono.

"Hidrocarbilo sustituido" se refiere a un radical hidrocarbilo en donde uno o más, aunque no todos, los átomos de hidrógeno y/o carbono están reemplazados por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, por ejemplo, flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, fosfato, tiol, etc.

"Metilenilo" se refiere a un grupo conector $-\text{CH}_2-$.

"Etilenilo" se refiere a un grupo conector $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

"Alquilenilo" se refiere a un grupo conector alquilo divalente.

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

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

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

"Arilo carbocíclico" se refiere a un grupo arilo en donde los átomos del anillo son carbonos.

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

Dicho 5-hidrocarbilo puede ser 5-metilo y dicho (fenil sustituido con halo o haloalquilo)alquilo puede ser (fenil sustituido con halo o haloalquilo)metilo.

El compuesto según la presente descripción puede ser un ácido 1-[(2-[(alquil)metil]oxi]fenil sustituido con halo o haloalquilo)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-etilenilcarboxílico, o una alquilsulfonamida sustituida con flúor del ácido 1-[(2-[(aril)metil]oxi]fenil sustituido con halo o haloalquilo)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico o alquilsulfonamida sustituida con flúor del ácido alquilenilcarboxílico en la que dicho halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

Dicho fenilo sustituido con halo o haloalquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.

Preferiblemente, el compuesto de la presente descripción puede ser una trifluorometilsulfonamida en la que dicho arilo es clorofenilo.

Lo más preferiblemente, dicho alquilo que comprende dicho -[(alquil)metil]oxi es 3-pentilo o ciclopentilo.

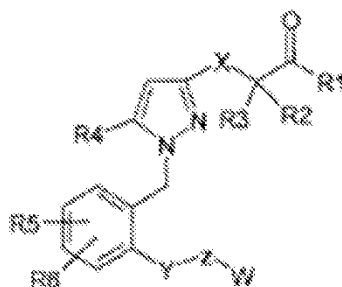
La presente invención proporciona compuestos seleccionados del grupo recitado en la reivindicación adjunta 1.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable y a su uso en medicina, en particular, a su uso en el

tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) DP₁, FP, EP₁ y EP₄. Los compuestos de esta invención también son útiles para tratar afecciones mediadas por la acción de ligandos para el receptor de tromboxano (TP).

Algunas realizaciones de la presente descripción incluyen:

- 5 1. Un compuesto que es un ácido 1-[(2-[(alquil o aril)metil]oxi)fenil sustituido con halo o haloalquilo]alquil]-5-hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido-1H-pirazol carboxílico o ácido alquilenilcarboxílico o una hidrocarbilo sulfonamida o hidrocarbilo sulfonamida sustituida de dicho ácido carboxílico o dicho ácido alquilenilcarboxílico, siempre, sin embargo, que dicho compuesto no es un ácido 3-carboxílico, una sulfonamida de éste, o un ácido 3-metilenilcarboxílico.
- 10 2. Un compuesto según el párrafo 1 en el que dicho 5-hidrocarbilo es 5-metilo.
3. Un compuesto según el párrafo 2 en el que dicho fenilalquilo sustituido con halo o haloalquilo es fenil sustituido con halo o haloalquilo)metilo .
4. Un compuesto según el párrafo 3, que es un ácido 1-[(2-[(alquil)metil]oxi) fenil sustituido con halo o haloalquilo)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-etilenilcarboxílico, en el que dicho halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.
- 15 5. Un compuesto según el párrafo 3, que es una alquilsulfonamida sustituida con flúor del ácido 1-[(2-[(aril) metil]oxi) fenil sustituido con halo o haloalquilo)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico o alquilsulfonamida sustituida con flúor del ácido alquilenilcarboxílico, en el que dicho halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.
6. El compuesto del párrafo 4 en el que dicho fenilo sustituido con halo o haloalquilo se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.
- 20 7. El compuesto del párrafo 3 en el que dicho fenilo sustituido con halo o haloalquilo se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.
8. El compuesto del párrafo 1 en el que dicho compuesto es una trifluorometilsulfonamida y dicho arilo es clorofenilo.
9. El compuesto del párrafo 6 en el que dicho alquilo es 3-pentilo.
- 25 10. El compuesto del párrafo 6 en el que dicho alquilo es ciclopentilo.
11. Un compuesto que tiene la fórmula siguiente



En la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en OR₇, N(R₇)₂, y N(R₇)SO₂R₇ en el que R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo puede estar sustituido con flúor;

- 30 R₂ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; en el que R₂ y R₃, individualmente o conjuntamente, pueden formar un anillo cicloalquilo;

X es (CH₂)_n en el que n es 0 o un número entero de 1 a 3; siempre, sin embargo, que cuando n es 0 ó 1, R₁ no es OR₇ o NR₂;

- 35 R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y fluoroalquilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi y ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

Z es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de 1 a 3; y

W se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo.

12. El compuesto del párrafo 11 en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en OH y $NHSO_2CF_3$.

5 13. El compuesto del párrafo 12 en el que R_2 y R_3 son H.

14. El compuesto del párrafo 13 en el que R_4 es alquilo.

15. El compuesto del párrafo 14 en el que R_4 es metilo.

10 16. El compuesto del párrafo 12 en el que R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano y R_6 es H.

17. El compuesto del párrafo 16 en el que R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, halógeno y alquilo y alcoxi fluorados.

18. El compuesto del párrafo 17 en el que R_5 se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y trifluorometilo.

19. El compuesto del párrafo 12 en el que Z es (CH_2) .

15 20. El compuesto del párrafo 12 en el que Y es O.

21. El compuesto del párrafo 12 en el que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, bencililo y bencilo sustituido con halógeno.

22. El compuesto del párrafo 21 en el que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tienen de 4 a 7 átomos de carbono.

20 23. El compuesto del párrafo 22 en el que W es ciclopentilo.

24. El compuesto del párrafo 11, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en N-(3-{1-[5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida,

ácido 3-{1-[5-Cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico,

ácido 3-{1-[5-Bromo-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico,

25 ácido 3-[1-(5-Bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico, y

ácido 3-[1-(2-Ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico.

25. Un método para preparar ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico que comprende hidrolizar un éster metílico del ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, para rendir ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico.

26. El método del párrafo 25 en el que dicho halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

27. El método del párrafo 26 en el que dicho haloalquilo es trifluorometilo.

28. El método del párrafo 25 en el que dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en alquilo en el que dicho alquilo comprende de 4 a 7 átomos de carbono.

29. El método del párrafo 28 en el que dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en 3-pentilo y ciclopentilmetilo.

30. El método del párrafo 25 en el que dicho ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico se prepara hidrogenando el correspondiente éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrilico para rendir ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico.

31. El método del párrafo 30 en el que dicha hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de platino.

32. El método del párrafo 30 en el que dicho éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrilico se prepara haciendo reaccionar trimetilfosfonoacetato con

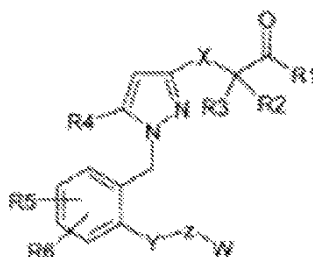
el correspondiente {1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído para rendir dicho éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico.

33. Un método para preparar N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida que comprende la etapa de (a) hacer reaccionar el correspondiente ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico con fluoruro cianúrico para rendir fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo y (b) hacer reaccionar dicho fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo con trifluorometanosulfonamida para rendir N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida.

34. El método del párrafo 33 en el que dicha etapa (a) se lleva a cabo en presencia de piridina.

35. El método del párrafo 33 en el que dicha etapa (b) se lleva a cabo en presencia de DMAP.

36. Un método que comprende un compuesto que tiene la fórmula siguiente



En la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo puede estar sustituido con flúor;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; en el que R_2 y R_3 , individualmente o conjuntamente, pueden formar un anillo cicloalquilo;

X es $(CH_2)_n$ en el que n es 0 o un número entero de 1 a 3, siempre, sin embargo, que cuando n es 0 ó 1, R_1 no es OR_7 o NR_2 ;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y fluoroalquilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi y ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

Z es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de 1 a 3; y

W se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo.

37. El método del párrafo 36 en el que dicho compuesto se administra para tratar enfermedades o afecciones mediadas por el receptor DP1, FP, EP1, TP y/o EP4.

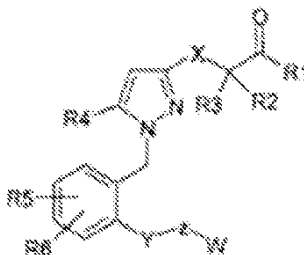
38. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está relacionada con inflamación.

39. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP1, FP, EP1, TP y/o EP4 se selecciona del grupo que consiste en afecciones alérgicas, asma, asma alérgico, rinitis alérgica, uveitis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de la coagulación sanguínea, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, fallo cardíaco congestivo, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de la formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunes y autoinmunes, afecciones inflamatorias, crecimiento tumoral metastásico, migraña, trastornos de secreción de mucosa, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo de trasplante de

órganos y cirugía de by-pass, afecciones respiratorias, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño, y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

- 5 40. El método del párrafo 37 en el que dicho compuesto se administra como un auxiliar quirúrgico en oftalmología en la eliminación de cataratas e inserción de lentes artificiales, procedimientos de implante ocular, queratotomía radial fotorefractiva y otros procedimientos oftalmológicos con láser.
41. El método del párrafo 37 en el que dicho compuesto se administra como un auxiliar quirúrgico en un procedimiento que implica incisiones en la piel, alivio del dolor e inflamación y formación de cicatrices/queloides posteriores a cirugía, para tratar lesiones deportivas y molestias y dolores generales en músculos y articulaciones.
- 10 42. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP, y/o EP₄ es una afección o enfermedad mediada por el receptor EP₁ y/o EP₄.
43. El método del párrafo 42 en el que dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es una afección alérgica.
44. El método del párrafo 37 en el que dicha afección es alergia dermatológica.
45. El método del párrafo 37 en el que dicha afección es alergia ocular.
- 15 46. El método del párrafo 37 en el que dicha afección es una alergia respiratoria.
47. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en congestión nasal, rinitis, y asma.
48. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está relacionada con dolor.
- 20 49. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en artritis, migraña, y dolor de cabeza.
50. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está asociada con el tracto gastrointestinal.
51. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en úlcera péptica, acidez estomacal, esofagitis por reflujo, esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, alrinitis, y síndrome del intestino irritable.
- 25 52. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en hiperalgesia y alodinia.
53. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está relacionada con secreción mucosa.
54. El método del párrafo 37 en el que dicha secreción mucosa es gastrointestinal.
55. El método del párrafo 37 en el que dicha secreción mucosa ocurre en la nariz, senos, garganta, o pulmones.
- 30 56. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está relacionada con calambre abdominal.
57. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad es síndrome del intestino irritable.
58. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad es un trastorno hemorrágico.
59. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad es un trastorno del sueño.
60. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad es mastocitosis.
- 35 61. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está asociada con temperatura corporal elevada.
62. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está asociada con hipertensión ocular y glaucoma.
63. El método del párrafo 37 en el que dicha afección o enfermedad está asociada con hipotensión ocular.
- 40 64. El método del párrafo 37 en el que dicha afección se refiere a procedimientos quirúrgicos para tratar el dolor, inflamación y otras secuelas no deseadas en el que dicho procedimiento quirúrgico incluye incisión, cirugía con láser o implante.
65. El método del párrafo 37 en el que dicha afección está relacionada con dolor e inflamación y formación de cicatrices y queloides posterior a cirugía.

66. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto que tiene la fórmula siguiente



En la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo puede estar sustituido con flúor;

5 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; en el que R_2 y R_3 , individualmente o conjuntamente, pueden formar un anillo cicloalquilo;

X es $(CH_2)_n$ en el que n es 0 o un número entero de 1 a 3; siempre, sin embargo, que cuando n es 0 ó 1, R_1 no es OR_7 o NR_2 ;

10 R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y fluoroalquilo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

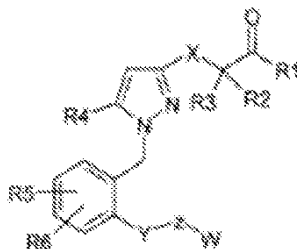
R_6 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi y ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

15 Z es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO , SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de 1 a 3; y,

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

67. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula siguiente



En la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo puede estar sustituido con flúor;

35 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; en el que R_2 y R_3 , individualmente o conjuntamente, pueden formar un anillo cicloalquilo;

X es $(CH_2)_n$ en el que n es 0 o un número entero de 1 a 3; siempre, sin embargo, que cuando n es 0 ó 1, R_1 no es OR_7 o NR_2 ;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y fluoroalquilo;

5 R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi y ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

Z es $(CH_2)_m$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en el que p es 0 o un número entero de 1 a 3; y

10 W se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción breve de los dibujos

Las Figuras 1 y 1a muestran el esquema de reacción para la preparación de los compuestos de esta invención, en los que R es R_5 y/o R_6 y R2 es Z-W en la descripción siguiente de la presente invención;

15 La Figura 2 muestra la modulación de la secreción de IL-8 de macrófagos humanos estimulada por $TNF\alpha$ (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

La Figura 3 muestra la modulación de la secreción de MCP-1 de macrófagos humanos estimulada por $TNF\alpha$ (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

20 La Figura 4 muestra la modulación de la secreción de $TNF\alpha$ de macrófagos humanos estimulada por LPS (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

La Figura 5 muestra la modulación de la secreción de MDC de macrófagos humanos estimulada por $TNF\alpha$ (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

La Figura 6 muestra la modulación de la secreción de RANTES de macrófagos humanos estimulada por LPS (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

25 La Figura 7 muestra la modulación de la secreción de MDC de macrófagos humanos estimulada por LPS (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

La Figura 8 muestra la modulación de la secreción de $MIP-1\beta$ de macrófagos humanos estimulada por $TNF\alpha$ (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

30 La Figura 9 muestra la modulación de la secreción de RANTES de macrófagos humanos estimulada por $TNF\alpha$ (n= tres donantes, normalizado por viabilidad celular);

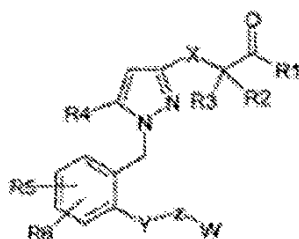
La Figura 10 muestra el efecto de determinados compuestos de la invención en el picor conjuntival alérgico;

La Figura 11 muestra el efecto de determinados compuestos de la invención en el picor conjuntival alérgico; y,

La Figura 12 muestra que determinados compuestos de la invención tienen un efecto dependiente de la dosis cuando se ensayan en un modelo para uveitis.

35 Descripción detallada

La presente descripción proporciona compuestos que tienen la fórmula general:



En la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo puede estar sustituido con flúor o fluoroalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; en el que R₂ y R₃, individualmente o conjuntamente, pueden formar un anillo cicloalquilo;

5 X es (CH₂)_n en el que n es 0 o un número entero de 1 a 3; siempre, sin embargo, que cuando n es 0 ó 1, R₁ no es OR₇ o NR₂;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y fluoroalquilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

10 R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi y ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

Z es (CH₂)_m en el que m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y (CH₂)_p, en el que p es 0 o un número entero de 1 a 3;

W se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo;

Preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en OH y NHSO₂CF₃;

15 Preferiblemente, R₂ es H;

Preferiblemente, R₃ es H;

Preferiblemente, R₄ es alquilo;

Más preferiblemente, R₄ es metilo;

20 Preferiblemente, R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

Más preferiblemente, R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, halógeno y alquilo fluorado y alcoxi fluorado;

Lo más preferiblemente, R₅ se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo y trifluorometilo;

Preferiblemente, Y es (CH₂);

25 Preferiblemente, Z es O;

Preferiblemente, W se selecciona del grupo que consiste en isoalquilo, cicloalquilo, fenilo y fenilo sustituido con halógeno;

Más preferiblemente, W se selecciona del grupo que consiste en isoalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

30 Lo más preferiblemente, W es ciclopentilo ó 3-pentilo;

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en N-(3-{1-[5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida, ácido 3-{1-[5-Cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, ácido 3-{1-[5-Bromo-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, y ácido 3-[1-(5-Bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico

35 Determinados de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos para preparar compuestos similares como se muestra en la Solicitud de Patente Publicada US 2007/0060596. Como se muestra en la Figura 1, preferiblemente, determinados de los compuestos preferidos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar un {1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído con trimetilfosfonoacetato para rendir un éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico como se muestra en la Figura 1. Preferiblemente, dicho halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo. Más preferiblemente, dicho haloalquilo es trifluorometilo.

40 Preferiblemente, dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en radicales alquilo en los que dicho alquilo es un alquilo de cadena ramificada o cicloalquilo; más preferiblemente, dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena ramificada que tiene de 4 a 7 átomos de carbono y cicloalquilmetilo en el que dicho

45

cicloalquilo es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y lo más preferiblemente dicho alquilo es 3-pentilo o ciclopentilmetilo.

El éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrilico se hidrogena para rendir el correspondiente ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico.

Preferiblemente, dicha hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de platino.

El éster metílico del ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico se hidroliza para rendir ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico.

El ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico puede convertirse en la correspondiente N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida haciendo reaccionar el ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico con fluoruro cianúrico en presencia de piridina para rendir fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo y posteriormente hacer reaccionar dicho fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo con trifluorometanosulfonamida en presencia de DMAP para rendir N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida.

Se pretende que los ejemplos siguientes ilustren la presente invención.

Los reactivos y condiciones usados en la Figura 1 y en los Ejemplos pueden abreviarse como sigue:

Ac es acetilo;

DCM es diclorometano;

TFA es ácido trifluoroacético;

RT es temperatura ambiente;

Ph es fenilo;

DiBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio;

DMF es dimetilformamida;

Et es etilo;

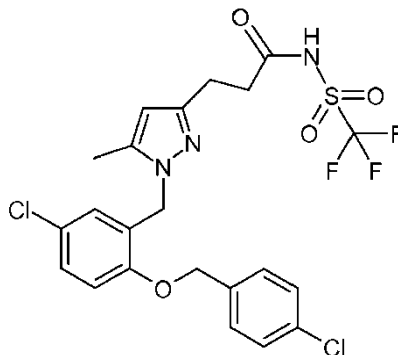
THF es tetrahidrofurano;

DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico).

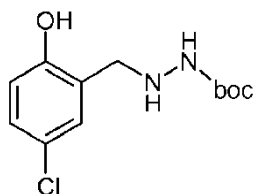
Ejemplo 1

N-(3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-c,c,c-trifluorometano sulfonamida, **10**.



Etapla 1

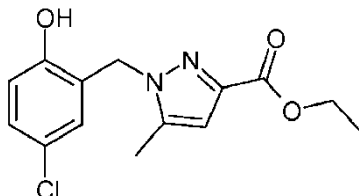
Éster terc-butílico del ácido N'-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-hidrazinacarboxílico **1**



- Una disolución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (1,5 g, 9,3 mmoles), terc-butylcarbazato (1,25 g, 9,3 mmoles) y ácido acético (0,54 mL, 9,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agitó bajo una atmósfera de N₂ durante 30 min a RT. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,20 g, 27,9 mmoles) por partes y la mezcla resultante se agitó a RT toda la noche. La reacción se paró concienzudamente con 2 M HCl (15 mL) y se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 mL) y CH₂Cl₂ (25 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 75 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad para proporcionar hidrazina **1** como un sólido blanco, 2,6 g (100 %).

Etapla 2

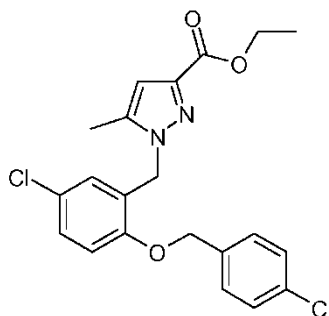
Éster etílico del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2**



- Una suspensión de éster terc-butílico del ácido N'-(5-Cloro-2-hidroxi-bencil)-hidrazinacarboxílico **1** (9,3 mmoles) en CH₂Cl₂ se trató con TFA (20 mL) y se agitó a RT toda la noche. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se disolvió en AcOH (20 mL) y se añadió lentamente a una disolución de etil-2,4-dioxopentanoato en AcOH (10 mL). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar y se agitó a RT durante 16 h. El éster etílico del ácido 1-(5-Cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2** precipitado se filtró y se lavó con éter. El sólido blanco se secó toda la noche en un desecador rindiendo 1,2 g (45%).

Etapla 3

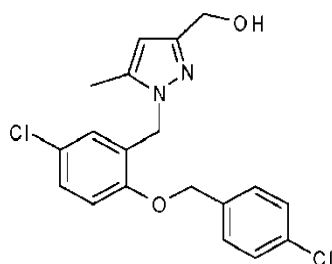
Éster etílico del ácido 1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **3**.



- A una disolución de éster etílico del ácido 1-(5-Cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2** (0,6g, 2,0 mmoles) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de potasio (0,84 g, 6,1 mmoles), yoduro de potasio (0,34 g, 2,0 mmoles) y bromuro de 4-clorobencilo (0,38 g, 2,2 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na₂SO₄) y los volátiles se eliminaron *in vacuo* para proporcionar 0,56g (71%) de éster etílico del ácido 1-(2-Benciloxi-5-cloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **3** como un sólido blanco.

Etapla 4

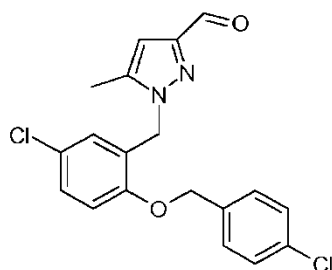
{1-[5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-metanol, **4**



- 5 A una disolución del éster **3** (0,3g, 0,72 mmoles) en THF (6 mL) bajo atmósfera de N_2 se añadió 1 M $LiAlH_4$ en Et_2O (2,2 mL, 2,20 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. Se añadió 2 M NaOH (2 mL) gota a gota y el precipitado se retiró por filtración. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad para proporcionar el alcohol **4** como un sólido blanco, 0,16g (60%).

Etapa 5

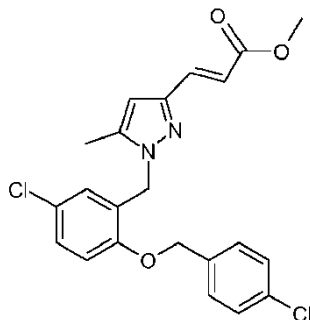
{1-[5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído, **5**.



- 10 Una disolución del alcohol **4** (0,57g, 1,3 mmoles) y 0,5 M peryodinato de Dess-Martin (9,05 mL, 4,1 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 mL) se agitó bajo atmósfera de N_2 a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se paró con una disolución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_3$ (10 mL) y se extrajo con más CH_2Cl_2 (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se purificó por MPLC (5 g de cartucho de SiO_2 , eluyente 70 % iso-hexano - 30 % CH_2Cl_2) para proporcionar el aldehído **5** 0,3g (64 %).

15 Etapa 6

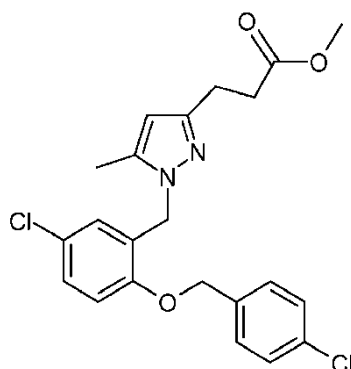
Éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico, **6**.



- 20 Una disolución del aldehído **5** (0,25g, 0,65 mmoles), LiCl (0,03 g, 1,21 mmoles), trimetilfosfonoacetato (0,11 mL, 0,71 mmoles) y DBU (0,19 mL, 1,21 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de N_2 a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre 2 M HCl (15 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ sat. (15 mL), salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y los volátiles se eliminaron *in vacuo* para proporcionar un éster crudo **6**, 0,31g (99 %).

Etapa 7

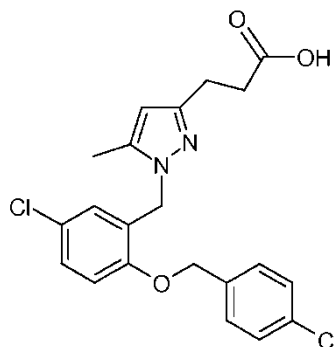
Éster metílico del ácido 3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, **7**.



Una suspensión del éster insaturado **6** (0,31g , 0,65 mmoles) y 5% Pt/C (0,01 g) en THF (6 mL) y MeOH (12 mL), previamente purgada con nitrógeno, se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a RT toda la noche. El platino se retiró por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó a sequedad para rendir el éster saturado **7**, 0,31g (99%).

Etapa 8

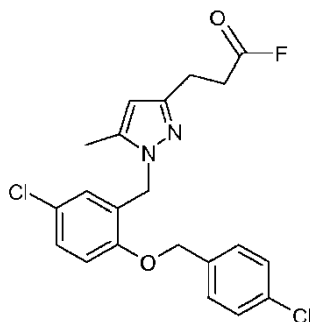
Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, **8**.



A una disolución del éster **7** (0,31g, 0,65 mmoles) en THF (5 mL) se añadió una disolución de LiOH (0,06 g, 1,40 mmoles) en agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a RT toda la noche. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y se acidificó hasta pH 1 con 2 M HCl. El ácido **8** se aisló por filtración como un sólido blanco y se lavó con agua y se secó toda la noche sobre KOH en un desecador para rendir 0,09g (34%).

Etapa 9

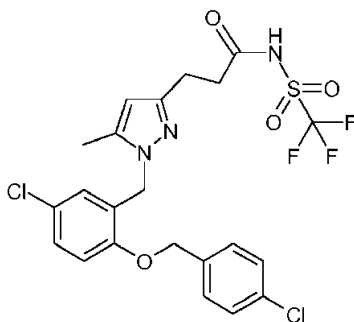
Fluoruro de 3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo, **9**.



A una disolución del ácido **8** (0,19g, 0,46 mmoles) en THF seco bajo una atm de N₂ se añadieron 60 µL de piridina y 300 µL (3,4 mmoles) de fluoruro cianúrico. La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, los disolventes se eliminaron *in vacuo* para rendir 0,14g (72%) de fluoruro de ácido crudo. El fluoruro de ácido crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 10

N-(3-{1-[5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometano sulfonamida, **10**.

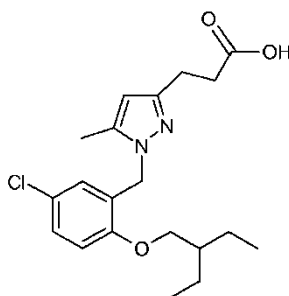


5 A una disolución del fluoruro de ácido **9** (0,14g, 0,33 mmoles) y DMAP 0,161g (1,3 mmoles) en DCM seco, se añadió trifluorometanosulfonamida 0,147g (0,98mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas antes de diluir con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 2M HCl, seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. La sulfonamida de acilo cruda **10** se purificó en sílice para rendir 0,13g como un sólido blanco (72%).

Ejemplo 2

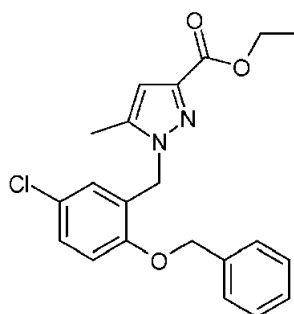
Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, **17**.

Etapas 1



10

Éster etílico del ácido 1-(2-benciloxi-5-cloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, **11**.

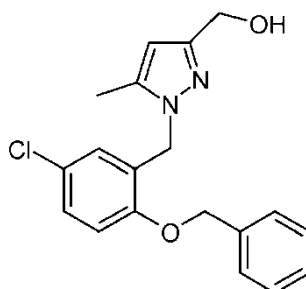


El compuesto del título se preparó siguiendo el método en el Ejemplo 1, Etapa 3 pero sustituyendo bromuro de 4-clorobencilo con bromuro de bencilo.

15

Etapas 2

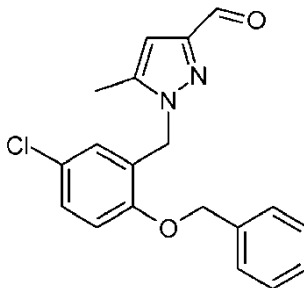
[1-(2-Benciloxi-5-cloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol, **12**.



El compuesto del título se preparó siguiendo el método en el Ejemplo 1, Etapa 4.

Etapa 3

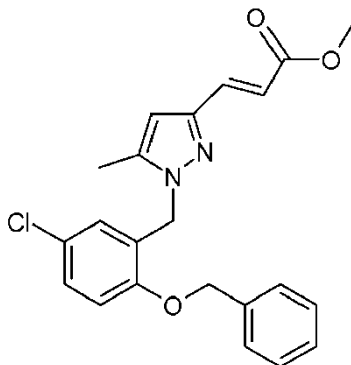
1-(2-Benciloxi-5-cloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído, **13**.



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método en el Ejemplo 1, Etapa 5.

Etapa 4

Éster metílico del ácido (E)-3-[1-(2-benciloxi-5-cloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-acrílico, **14**.



10 A una disolución agitada del aldehído **13**, (1g, 2,9mmoles) en THF se añadió (metoxycarbonilmetileno)trifenilfosforano, 2g (6mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con 2M HCl. NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *in vacuo*. El éster insaturado crudo **14** se purificó en sílice para rendir 1,2 g como un sólido blanco (99%).

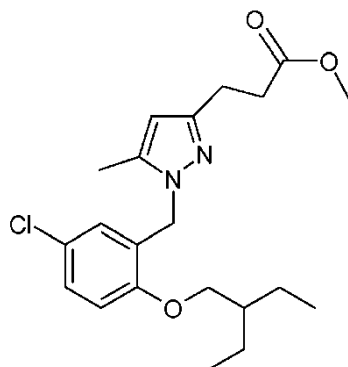
Etapa 5

Éster metílico del ácido 3-[1-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico, **15**.

15 Una disolución agitada del éster insaturado **14**, (1,2g, 2,9 mmoles) y PtO₂, 0,12g en ácido acético (25mL) y HCl conc. (5mL) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó a sequedad para rendir el éster saturado **15**, 0,8g (90%).

Etapa 6

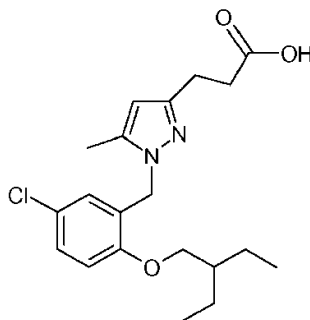
Éster metílico del ácido 3-[1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico **16**



- 5 A una disolución de éster metílico del ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico **15** (0,2g, 0,63 mmoles) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de potasio 0,15 g (1,26 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio 0,03g y 3-clorometilpentano 0,15 g (1,26 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 150°C en un reactor de microondas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (MgSO₄) y los volátiles se eliminaron *in vacuo* para proporcionar 0,21g (84%) del éster metílico **16** como un sólido blanco.

Etapas 7

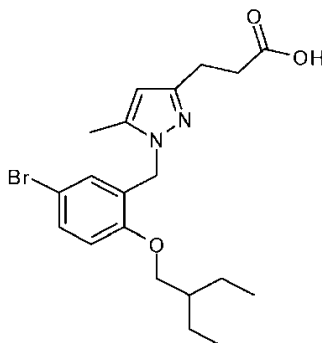
Ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, **17**.



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método en el Ejemplo 1, Etapa 8.

Ejemplo 3

Ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, **18**.



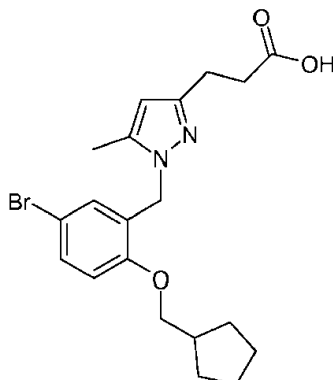
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 1 y ejemplo 2 pero empezando inicialmente (ejemplo 1 etapa 1) con 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 3(a)

El ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, se prepara de una manera similar empezando inicialmente con 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 4

- 20 Ácido 3-{1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico **19**.



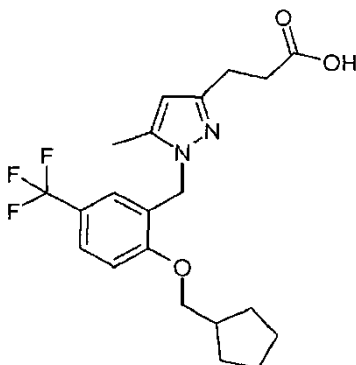
El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 1 y ejemplo 2 pero empezando inicialmente (ejemplo 1 etapa 1) con 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando 3-clorometilpentano en el ejemplo 2 etapa 6 con clorometilciclopentano.

Ejemplo 4(a)

- 5 El ácido 3-[1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico también se prepara siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 1 y ejemplo 2 pero empezando inicialmente (ejemplo 1 etapa 1) con 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando 3-clorometilpentano en el ejemplo 2 etapa 6 con clorometilciclopentano.

Ejemplo 5

ejemplo de referencia ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico, **19**.



10

El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el ejemplo 1 y ejemplo 2 pero empezando inicialmente (ejemplo 1 etapa 1) con 5-trifluorometil-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando 3-clorometilpentano en el ejemplo 2 etapa 6 con clorometilciclopentano.

15

La presente descripción proporciona un método para preparar ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico que comprende hidrolizar un éster metílico del ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, para rendir ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, en el que dicho halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo, por ejemplo, dicho haloalquilo puede ser trifluorometilo.

20

Preferiblemente, dicho alquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilo en el que dicho alquilo comprende de 4 a 7 átomos de carbono

Preferiblemente, dicho alquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en 3-pentilo y ciclopentilmetilo.

25

Dicho ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico puede prepararse hidrogenando el correspondiente éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrilico para rendir ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, por ejemplo, dicha hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de platino.

30

Dicho éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrilico puede prepararse haciendo reaccionar trimetilfosfonoacetato con el correspondiente {1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-carbaldehído para rendir dicho éster metílico del ácido (E)-3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrilico.

35

Como puede entenderse a partir de los ejemplos anteriores, la presente descripción también proporciona un método para preparar N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida que comprende la etapa de (a) hacer reaccionar el correspondiente ácido 3-{1-[5-Halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico con fluoruro cianúrico para rendir fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo y (b) hacer reaccionar dicho fluoruro de 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionilo con trifluorometanosulfonamida para rendir N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi ó 4-cloro-alquilo)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida.

40

Preferiblemente, dicha etapa (a) se lleva a cabo en presencia de piridina y dicha etapa (b) se lleva a cabo en presencia de DMAP.

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

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

Brevemente, los ADNc de los receptores prostanoide humanos DP₁, EP₂, y EP₄ se co-transfectaron con ADNc de G_{qs} quiméricos que contenían un epítipo de hemaglutinina (HA); los receptores prostanoide humanos EP₃ se co-transfectaron con G_{qi}-HA quimérica; los ADNc de los receptores de EP₁, FP, IP, y TP humanos se expresaron con proteínas G no exógenas. Los ADNc de G_{qs} G_{qi} quiméricos (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EEUU), así como los ADNc de los receptores prostanoide, se clonaron en un vector pCEP₄ con un marcador de selección de higromicina B. La transfección en células HEK-293 EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) se consiguió con el reactivo de transfección FuGENE 6 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, EEUU). Los transfectantes estables se seleccionaron según la resistencia a higromicina. Como G_{qs} y G_{qi} contenían un epítipo HA, la expresión de proteínas G se detectó por análisis por transferencia Western usando anticuerpo monoclonal anti-HA de ratón y anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano (HRP), mientras la expresión funcional de los receptores prostanoide se detectó por cribado FLIPR (Matias *et al.*, 2004). Estas líneas celulares estables se validaron usando antagonistas publicados previamente a 10 μ M frente a diluciones seriadas de agonistas estándar por ensayos funcionales FLIPR para señalización de Ca²⁺ (como se describe más adelante).

Los estudios de señalización de Ca²⁺ se llevaron a cabo usando un sistema FLIPR TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EEUU) en el formato 384. Éste es un instrumento de alto rendimiento para ensayos basados en células para monitorizar la señalización de Ca²⁺ asociada con GPCR y canales iónicos. Las células se sembraron a una densidad de 5 x 10⁴ células/pocillo en placas BioCoat de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina, de pared negra y fondo claro (BD Biosciences, Franklin lakes, NJ, EEUU) y se dejó que se adhirieran toda la noche en un incubador a 37°C. Las células se lavaron dos veces con tampón HBSS-HEPES (disolución salina equilibrada de Hanks sin bicarbonato ni rojo fenol, 20mM HEPES, pH 7,4) usando un Lavador de Microplacas ELx405 Select CW (BioTek, Winooski, VT, EEUU). Después de 60 min de carga de colorante en la oscuridad usando el colorante sensible a Ca²⁺ Fluo-4AM (Invitrogen, Carlsbad, CA, EEUU), a una concentración final de 2 x 10⁻⁶M, las placas se lavaron 4 veces con tampón HBSS-HEPES para retirar el exceso de colorante y dejando 50 μ l de tampón en cada pocillo. Las placas se pusieron en el instrumento FLIPR TETRA y se dejó que se equilibrara a 37°C. Se añadió AGN-211377 en un volumen de 25 μ l a cada pocillo para proporcionar concentraciones finales de 0,1 μ M, 0,3 μ M, 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, y 30 μ M; ó 0,067 μ M, 0,1 μ M, 0,2 μ M, 0,3 μ M, 0,67 μ M, y 1 μ M para las células que sobre-expresaban los receptores TP. Después de 4,5 minutos, se inyectó una dilución seriada de 7 puntos del agonista estándar para el receptor correspondiente, en un volumen de 25 μ l, a las concentraciones finales de 10⁻¹¹M a 10⁻⁵M en incrementos de dilución seriada de 10 veces para las células que expresaban los receptores humanos recombinantes DP₁, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, e IP. El intervalo de dosis para el agonista estándar para los receptores TP humanos recombinantes fue de 10⁻¹²M a 10⁻⁶M. El tampón HBSS-HEPES se usó como el control negativo para los agonistas estándar. Las células se excitaron con excitación de LED (diodo emisor de luz) a 470-495nm y la emisión se midió mediante un filtro de emisión a 515-575nm. Las placas de ensayo se leyeron durante 3,5 minutos usando el FLIPR^{TETRA}. Se registró el incremento del pico en la intensidad de fluorescencia para cada pocillo. En cada placa, los controles negativos, respuesta a la dosis de controles positivos, y co-tratamientos de antagonista-agonista para cada dosis estaban en triplicado. Los agonistas estándar fueron como sigue: DP =BW 245C, EP₁-EP₄ =PGE₂, FP =17-fenil-PGF_{2 α} , IP =Cicaprost, y TP =U-46619. El cambio en el pico de fluorescencia en cada pocillo que contenía fármaco se expresó respecto a los controles de vehículo con el agonista estándar a 10⁻⁶M (el control positivo). Para obtener curvas de respuesta a la concentración, los compuestos se ensayaron en triplicado en cada placa sobre el intervalo de concentración deseado.

Estudios de señalización de Ca²⁺ en Receptor Prostanoide Humano Recombinante DP₂

Los ensayos funcionales FLIPR se llevaron a cabo en Millipore para monitorizar la actividad anti-asmática frente a receptores humanos DP₂ expresados de manera estable en la línea celular huésped patentada Chem-5 generada por Millipore. Antes de la adición del agonista estándar, los compuestos se depositaron a 10 μ M junto con el control de vehículo (1% Etanol en tampón HBSS-HEPES) a lo largo de los pocillos de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos en oscuridad. Después, se llevó a cabo una respuesta a la dosis con una dilución seriada de 8 puntos de 10⁻¹²M a 10⁻⁵M del agonista estándar PGD₂. Las placas de ensayo se leyeron durante 90 segundos usando el FLIPR^{TETRA}. Las medidas de fluorescencia se recogieron para calcular los valores CI₅₀. Los ensayos se hicieron al menos 3 veces para proporcionar n=3.

Procesamiento de los datos

Todas las placas se sometieron a las correcciones apropiadas respecto a la línea base. Se exportaron los valores de fluorescencia máximos. Los datos brutos de n=1 se procesaron en primer lugar por Activity Base usando un ajuste de la curva con regresión no lineal para calcular el porcentaje de actividad de cada punto de dato respecto al control positivo (=10⁻⁶M del agonista estándar). Después, n=3 de estos datos se exportaron a GraphPad Prism 4 para calcular la CE₅₀ promedio del agonista estándar, y se calcularon las CI₅₀ (la concentración del antagonista requerida

para inhibir a la mitad la actividad del agonista estándar) usando un ajuste de la curva con regresión no lineal, con restricciones de constante inferior igual a 0 y constante superior igual a 100. Cálculo de $K_b = [\text{Concentración de Antagonista}] / (CI_{50}/CE_{50} - 1)$. Cuando no se detectó antagonismo o cuando $K_b \geq 10.000 \text{ nM}$, el antagonista se define como no activo (NA).

- 5 Los resultados del ensayo anterior se reportan en la TABLA 1, siguiente.

Tabla 1

No. de ejemplo	FP	DP ₁	EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄	IP	TP
1	140	280	22	3.100	1.400	150	620	12
4a	110	280	80	4.500	NA	180	1.200	3
5 *	63	220	24	3.400	NA	240	6.800	7
3a	180	220	71	2.900	7.100	68	1.100	5
4	75	240	24	1.200	7.800	120	1.600	30
3	75	140	40	2.300	NA	85	1.600	9
(FLIPR) K_b (nM), NA = inactivo								
* Ejemplo de Referencia								

- 10 Como se muestra en la TABLA 1, los compuestos preferidos de esta invención son antagonistas generales que tienen actividad en los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP, pero son inactivos en los receptores EP₂ y EP₃. Así, estos compuestos tienen un perfil de selectividad biológica que los hace útiles para tratar enfermedades y afecciones que están mediadas por los receptores EP₂ y/o EP₃, sin los efectos secundarios mediados por los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP.

Así, los compuestos de esta invención pueden administrarse para tratar enfermedades o afecciones mediadas por el receptor DP₁, FP, EP₁ TP y/o EP₄.

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

- 30 Dicho compuesto puede administrarse como un auxiliar quirúrgico en oftalmología para la eliminación de cataratas e inserción de lentes artificiales, procedimientos de implante ocular, queratotomía radial fotorefractiva y otros procedimientos oftalmológicos con láser o como un auxiliar quirúrgico en un procedimiento que implica incisiones en la piel, alivio de dolor e inflamación y formación de cicatrices/queloides después de cirugía, para tratar lesiones deportivas y molestias y dolores generales en músculos y articulaciones.

Preferiblemente, dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP, y/o EP₄ es una afección o enfermedad mediada por el receptor EP₁ y/o EP₄.

- 35 Preferiblemente, dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es una afección alérgica, por ejemplo, una alergia dermatológica, o una alergia ocular, o una alergia respiratoria, por ejemplo, congestión nasal, rinitis, y asma.

Dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con dolor.

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

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

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

Dicha afección o enfermedad está relacionada con calambre abdominal, por ejemplo, dicha afección o enfermedad puede ser síndrome del intestino irritable.

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

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

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

- 15 La presente invención también se refiere a compuestos para uso en un método para tratar inflamación que resulta de enfermedades inflamatorias caracterizadas por infiltración monocítica causada por la secreción de citoquinas y/o quimioquinas por administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención

- 20 El descubrimiento actual de que los compuestos de esta invención son efectivos para atenuar la producción de la familia TNF de citoquinas (TNF α), y familia de interleuquina-1 (IL-1) de citoquinas clásica es especialmente importante. Estas citoquinas ejercen un amplio espectro de efectos biológicos y patológicos. Juegan papeles clave en la inflamación y la patogénesis de RA mediante la estimulación de la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, incluyendo ellas mismas, a través de la ruta de señalización de NF κ B. Aunque alivia los síntomas de RA en el 50-65% de los pacientes, un anticuerpo frente a TNF α es muy costoso para uso comparado con moléculas pequeñas sintetizadas químicamente, inconveniente para administrar inyecciones que se requieren habitualmente, y se ha ligado a tuberculosis, linfoma, y otros efectos adversos. A diferencia de un anticuerpo frente a TNF α que elimina totalmente todo el TNF α circulante en el sistema; los compuestos de esta invención sólo atenúan la producción de TNF α mediante la inhibición de receptores de PG proinflamatorio. Por lo tanto, los efectos adversos asociados con un anticuerpo frente a TNF α en la elevación de la tendencia infecciosa y cancerosa son menos probables.

- 30 Los elementos proinflamatorios TNF, RANTES, y MCP-1 están implicados en la cascada de eventos en los estadios temprano y tardío de la aterosclerosis. Los niveles plasmáticos de MCP-1 se han ligado a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en estudios clínicos. La activación de las plaquetas da lugar a la liberación de MIP-1 α , RANTES, e IL-8, que atraen leucocitos y activan adicionalmente otras plaquetas. Estas evidencias proporcionan una unión directa entre homeostasis, infección, e inflamación y el desarrollo de aterosclerosis. Los compuestos de esta invención son capaces de tomar como diana múltiples biomarcadores de inflamación, trombosis, y aterotrombosis simultáneamente, lo que puede conferir un potencial farmacéutico a los compuestos de esta invención en el tratamiento de aterosclerosis y aterotrombosis. Como resultado, es improbable que los compuestos de esta invención estén asociados con responsabilidad cardiovascular como en el caso de COXIB, a la inversa, pueden incluso tener un efecto beneficioso en la función cardiovascular.

- 35 En resumen, debido a su capacidad de suprimir la síntesis de algunas citoquinas/quimioquinas proinflamatorias clave IL-8, MCP-1, MDC, RANTES, y TNF α los compuestos de la presente invención no son sólo al menos tan efectivos como COXIB y NSAID en el tratamiento de RA, sino que también son una terapia más segura en el tratamiento de RA. También son una terapia potencial para enfermedades cardiovasculares.

- 45 Los compuestos de esta invención tratan o previenen la inflamación al menos en parte por la disminución de la cantidad de la secreción de determinadas citoquinas y/o quimioquinas que resultan de la exposición del paciente a un estimulante.

En particular, la secreción de VEGF, MIP-1 β , IL-8, MCP-1, MDC, y RANTES se reduce en aquellos casos en los que dichas secreciones están desencadenadas por lipopolisacáridos (LPS) y/o TNF α .

- 50 Interleuquina-8 (IL-8): funciona como un quimioatrayente y activador potente de neutrófilos, IL-8 se produce en respuesta a estimulación bien con IL-1 o TNF α . IL-8 no sólo representa una proporción significativa de la actividad quimiotáctica para los neutrófilos en los fluidos sinoviales de la artritis reumatoide (RA), sino que también es un factor angiogénico potente en el sinovio de RA.

Proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1, o CCL-2): no sólo se cree que juega un papel en las enfermedades inflamatorias caracterizadas por infiltración monocítica, tal como artritis reumatoide RA, psoriasis, y aterosclerosis, sino que también está implicada en otras enfermedades, tales como dermatitis atópica, enfermedad renal, pleuresia, alergia y asma, colitis, endometriosis, polimiositis y dermatomiositis, uveitis, restenosis, inflamación del cerebro y obesidad. MCP-1 también controla el tráfico de leucocitos en las células vasculares implicadas en diabetes y aterosclerosis inducida por diabetes. Los anticuerpos frente a MCP-1 son agentes terapéuticos potenciales para tratar múltiples enfermedades inflamatorias mediadas por MCP-1/CCR2.

Factor de necrosis tumoral α (TNF α): secretado principalmente por macrófagos y reconocido por su importancia para activar la cascada de citoquinas. TNF α estimula la producción de citoquinas/quimioquinas proinflamatorias, collagenasas, metaloproteinasas, y otros mediadores inflamatorios; activa las células endoteliales y neutrófilos; estimula el crecimiento de las células T y B, así como estimula la resorción ósea. El anticuerpo frente a TNF α no sólo disminuye la producción de citoquinas/quimioquinas proinflamatorias locales y sistémicas, sino que también reduce la producción sérica de MMP-3, actividad de óxido nítrico sintasa, liberación de VEGF, y angiogénesis en las articulaciones inflamadas.

La quimioquina derivada de macrófagos (MDC) induce quimiotaxis para células dendríticas derivadas de monocitos, células T activadas y células asesinas naturales (NK) (Ho *et al.*, 2003). Altamente expresada por los tres tipos celulares principales implicados en la inflamación alérgica: eosinófilos, basófilos, y linfocitos Th2 (Garcia *et al.*, 2005), así como altamente expresada en dermatitis atópica (Pivarsci *et al.*, 2005), MDC juega un papel en enfermedades inflamatorias tales como asma alérgico y dermatitis atópica (Ho *et al.*, 2003). Aumentada significativamente en queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica, MDC podría ser una diana terapéutica candidata para enfermedad inflamatoria de la piel tal como dermatitis atópica (Qi *et al.*, 2009). MDC también está implicada en la actividad de enfermedad de RA. Después de un tratamiento de combinación con los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad leflunomida y metotrexato en pacientes con RA, la concentración plasmática de MCP-1 y MDC fueron significativamente menores, y también lo fue el reclutamiento de células inflamatorias en los sitios de inflamación (Ho *et al.*, 2003). Además, MDC también amplifica la activación de plaquetas y se ha asociado con la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica incluyendo trombosis (Gleissner *et al.*, 2008).

Regulado por Activación, Expresado y Secretado por Células T Normales (RANTES) es un quimioatrayente para los monocitos de la sangre, células T auxiliares de memoria y eosinófilos, y juega un papel activo en el reclutamiento de leucocitos en sitios inflamatorios. También estimula la liberación de histamina de basófilos, activa los eosinófilos y causa eosinófilos hipodensos, que está asociado con enfermedades tales como asma y rinitis alérgica. El receptor de RANTES CCR5 también se expresa en células implicadas en aterosclerosis (por ejemplo, monocitos/macrófagos, linfocitos T, o células del tipo Th1), y está especializado en mediar la formación de placas ateroscleróticas desencadenada por RANTES (Zernecke *et al.*, 2008). Como MCP-1, la estimulación con RANTES aumenta la producción de IL-6 e IL-8 en células sinoviales semejantes a fibroblastos en RA; producción elevada de MMP-3 por condrocitos, y síntesis inhibida de proteoglicanos y liberación aumentada de proteoglicanos de los condrocitos (Iwamoto *et al.*, 2008). Se encontró que tanto MCP-1 como RANTES juegan un papel importante en la inflamación pulmonar alérgica, infiltración de leucocitos en los pulmones, hiper-respuesta bronquial, y el reclutamiento de eosinófilos en la patogénesis de asma (Conti *et al.*, 2001). De manera similar a MCP-1, RANTES también aumenta la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso, que juega un papel aparente en la patogénesis de la esclerosis múltiple (Conti *et al.*, 2001). Los inhibidores de RANTES pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de la inflamación, trastornos del SNC, enfermedad parasitaria, cáncer, enfermedades autoinmunes y cardíacas (Castellani *et al.*, 2007).

Aunque el uso de los compuestos de esta invención se muestra para disminuir la secreción de las citoquinas anteriores en las Figuras 2 a 9, se cree que los compuestos de esta invención son también efectivos para disminuir la secreción de ENA-7, PAI-1, CD-10, G-CSF, GM-CSF, IL-1 α e IL-18.

Los compuestos de esta invención también se ensayan para eficacia en el tratamiento de uveitis como se describe más adelante.

Uveitis Inducida por Araquidato

La base racional para este protocolo es usar araquidonato para producir directamente uveitis del segmento ocular anterior, en lugar de usar lipopolisacárido (LPS) para liberar indirectamente ácido araquidónico.

Inducción de uveitis:

Se usaron conejos conscientes macho o hembra pigmentados Dutch-belted que pesaban 2,5 - 3 kg para todos los estudios de lámpara de hendidura in vivo. Se emplearon cuatro animales por grupo de ensayo. El ojo derecho de cada animal recibió 35 μ l de ensayo administrado tópicamente y el ojo izquierdo contralateral de cada animal recibió 35 μ l de vehículo administrado tópicamente (t = 0 minutos), seguido 30 minutos después de tratamiento con 35 μ l de araquidonato de sodio al 0,5% en la superficie de ambos ojos (t = 30 minutos). Ambos ojos se examinaron por lámpara de hendidura 60 minutos después del pulso con araquidonato de sodio (t = 90 minutos) a un aumento de

16x tanto bajo iluminación con luz blanca como con luz azul a un ángulo aproximado de 45° a través de anchuras de hendidura de 1 mm y 5 mm.

Medida de infiltración de leucocitos en la cámara anterior:

5 La infiltración de leucocitos en la cámara anterior se midió usando un sistema de puntuación numérico para estimar el número de células por campo definido por una anchura de hendidura de 5 mm: 0 = sin células por campo (sin respuesta); 1 = 1 - 10 células por campo (leve); 2 = 11 - 20 células por campo (moderado); 3 = 26 - 50 células por campo (severo); 4 = >50 células por campo (florido). Los resultados se reportan como el valor de puntuación medio $\pm$ S.E.M.

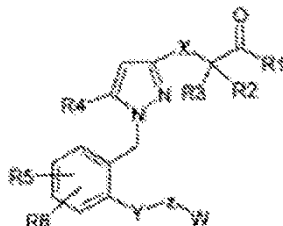
10 Los resultados se muestran en la Figura 12. En la Figura 12 los compuestos del Ejemplo 3 y 3a se ensayaron a concentraciones de 0,1, 0,3 y 1% y se observó una respuesta dependiente de la dosis para cada compuesto.

15 Los compuestos de esta invención se ensayaron según el método descrito en "Characterization of Receptor Subtypes Involved in Prostanoid-Induced Conjunctival Pruritis and Their Role in Mediating Conjunctival Itching", Vol. 279, No.1,(JPET)279, 137-142' 1996 para su eficacia en aliviar el picor. Los resultados se reportan en las Figuras 10 y 11. Los resultados en ambos experimentos mostraron un número significativamente menor de episodios de picor-rascado con el uso de los compuestos de las Figuras 3 y 3(a), indicando de esta manera que los compuestos de esta invención son útiles para tratar conjuntivitis alérgica.

Los compuestos de las Figuras 3 y 3(a) se ensayaron para mutagenicidad mediante el Ensayo de Ames usando las Cepas TA 98 y TA 100. Los resultados fueron negativos para ambos compuestos.

20 Finalmente, dicha afección que puede tratarse con los compuestos de esta invención puede estar relacionada con dolor e inflamación y formación de cicatrices y queloides después de cirugía.

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



25 En la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en OR₇, N(R₇)₂, y N(R₇)SO₂R₇ en el que R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en el que dicho alquilo y arilo puede estar sustituido con flúor;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo; en el que R₂ y R₃, individualmente o conjuntamente, pueden formar un anillo cicloalquilo;

30 X es (CH₂)_n en el que n es 0 o un número entero de 1 a 3; siempre, sin embargo, que cuando n es 0 ó 1, R₁ no es OR₇ o NR₂;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y fluoroalquilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

35 R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano y alquilo, arilo, alcoxi y ariloxi sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano;

Z es (CH₂)_m en el que m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y (CH₂)_p, en el que p es 0 o un número entero de 1 a 3; y

W se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo

40 o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, en el que dicho producto se envasa y etiqueta para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en uveítis, afecciones alérgicas, asma, asma alérgico, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de la coagulación sanguínea, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar, fallo cardíaco congestivo, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones

que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de la formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunes y autoinmunes, afecciones inflamatorias, crecimiento tumoral metastásico, migraña, trastornos de secreción mucosa, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis perenne, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo de trasplante de órganos y cirugía de by-pass, afecciones respiratorias, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, molestias y dolores musculares, y auxiliar quirúrgico para minimizar el dolor, inflamación y formación de cicatrices/queloides.

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

Para formas de dosificación sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, pero no están limitados a, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, los polialquilen glicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio.

Las formas de dosificación sólidas pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertas mediante técnicas conocidas, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionan por lo tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse por la técnica descrita en las Pat. U.S. Nos. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada. Las formas de dosificación líquidas que se pueden administrar farmacéuticamente pueden, por ejemplo, comprender una disolución o suspensión de uno o más de los compuestos de la presente invención y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y semejantes, para formar de esta manera una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que ha de administrarse puede contener también pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores de pH y semejantes. Los ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edición, 1980. La composición de la formulación que ha de administrarse, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles presentes, en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

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

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

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

También pueden añadirse agentes para ajustar la tonicidad cuando se necesite o sea conveniente. Incluyen, pero no están limitados a, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro agente para ajustar la tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

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

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

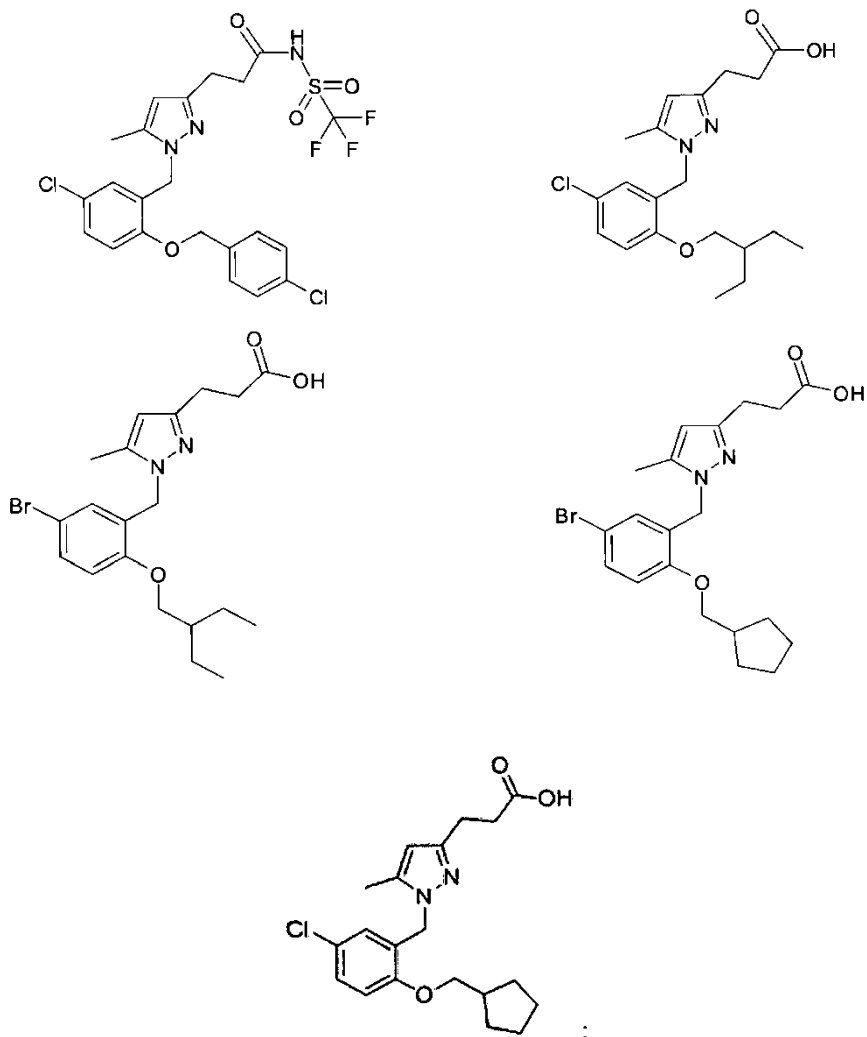
- 10 Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edentato de disodio, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en lugar o en conjunción con él.

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

- 15 La dosis real de los compuestos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la afección que ha de tratarse; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5 y

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2. El compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar inflamación en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de dicho compuesto.

10 3. El compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar uveitis en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de dicho compuesto.

4. El compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar conjuntivitis alérgica en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de dicho compuesto.

FIGURA 1

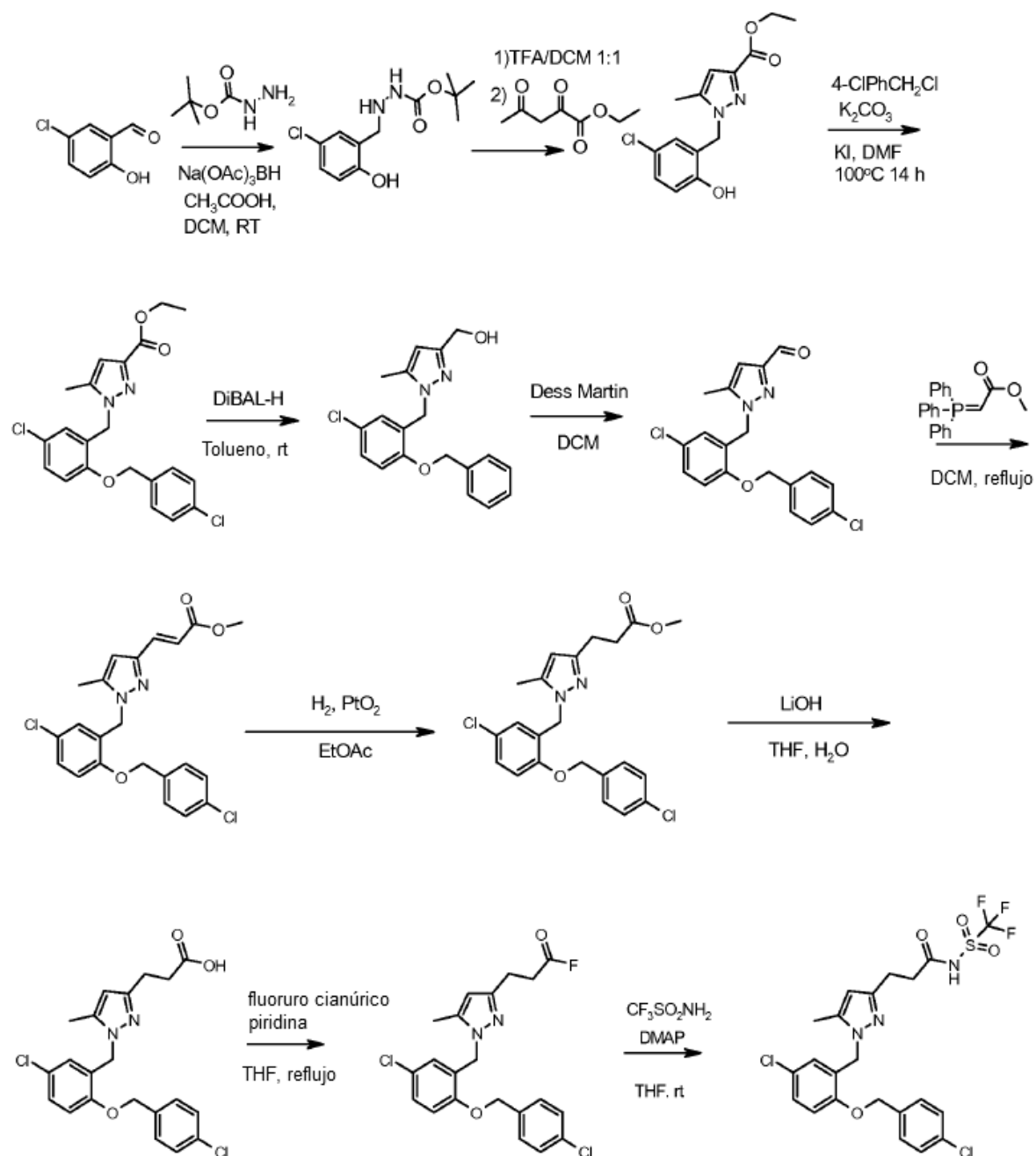
**Preparación del Ejemplo 1**

Figura 1a

Preparación de los Ejemplos 2-4

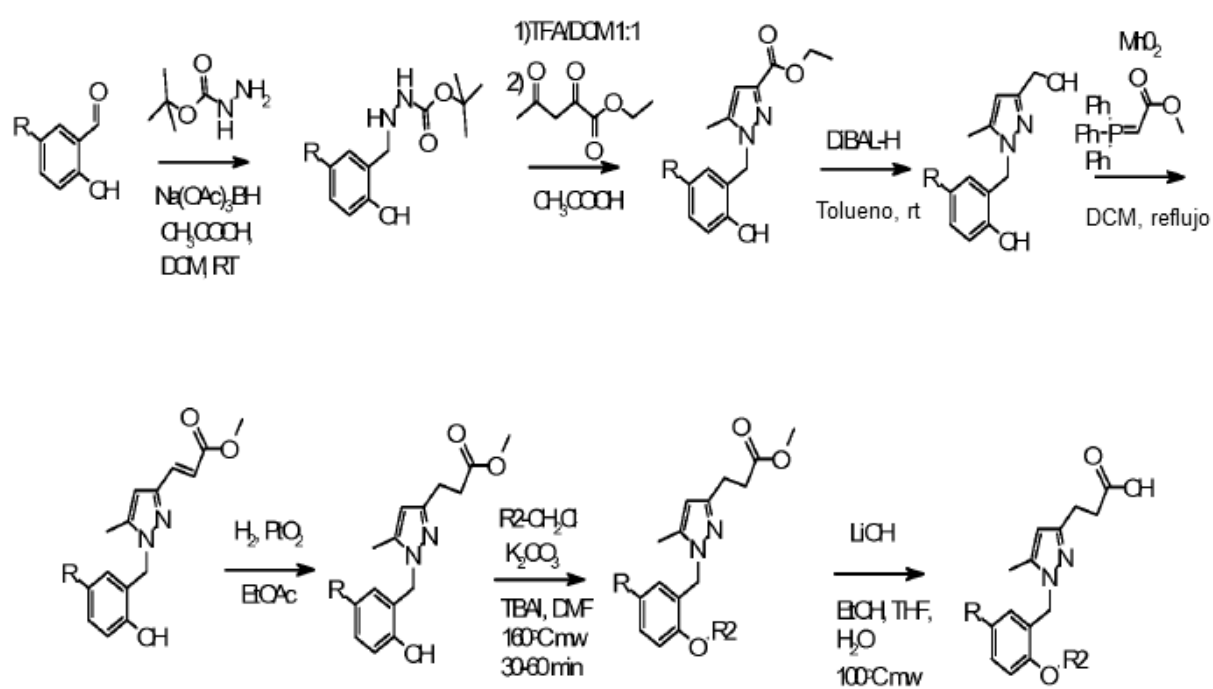


Figura 2. Secreción de IL-8 de Macrófagos Humanos Inducidos con $TNF\alpha$

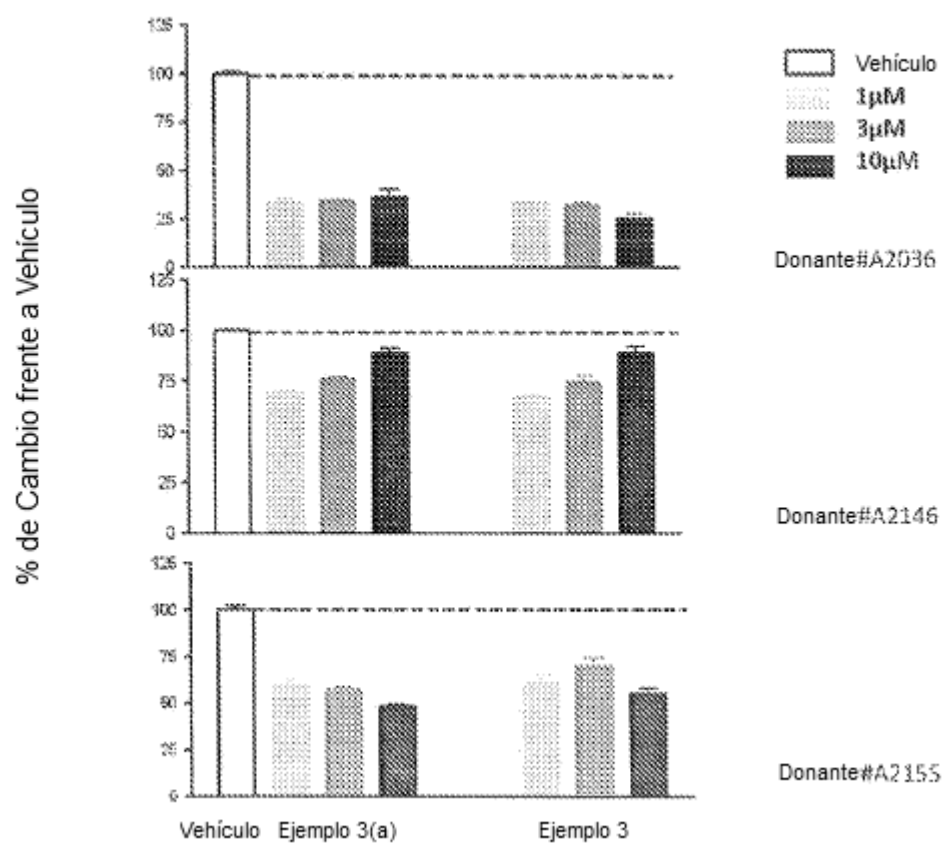


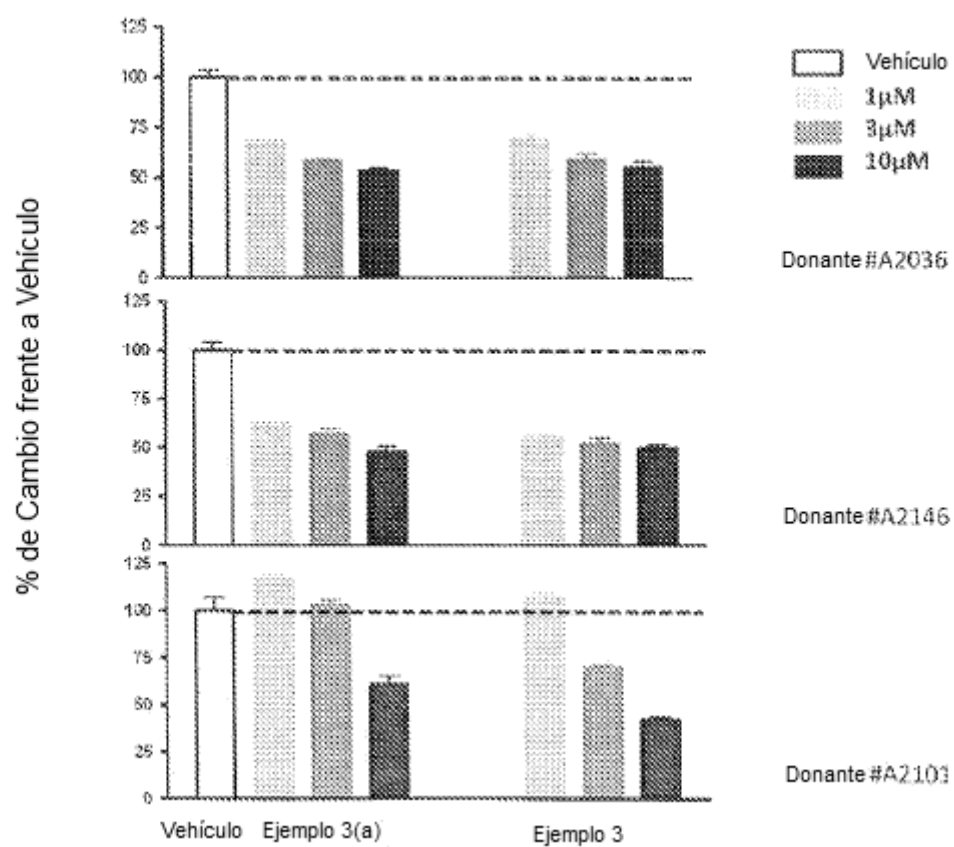
Figura 3. Secreción de MCP-1 de Macrófagos Humanos Inducidos con $\text{TNF}\alpha$ 

Figura 4. Secreción de VEGF de Macrófagos Humanos Inducidos con LPS

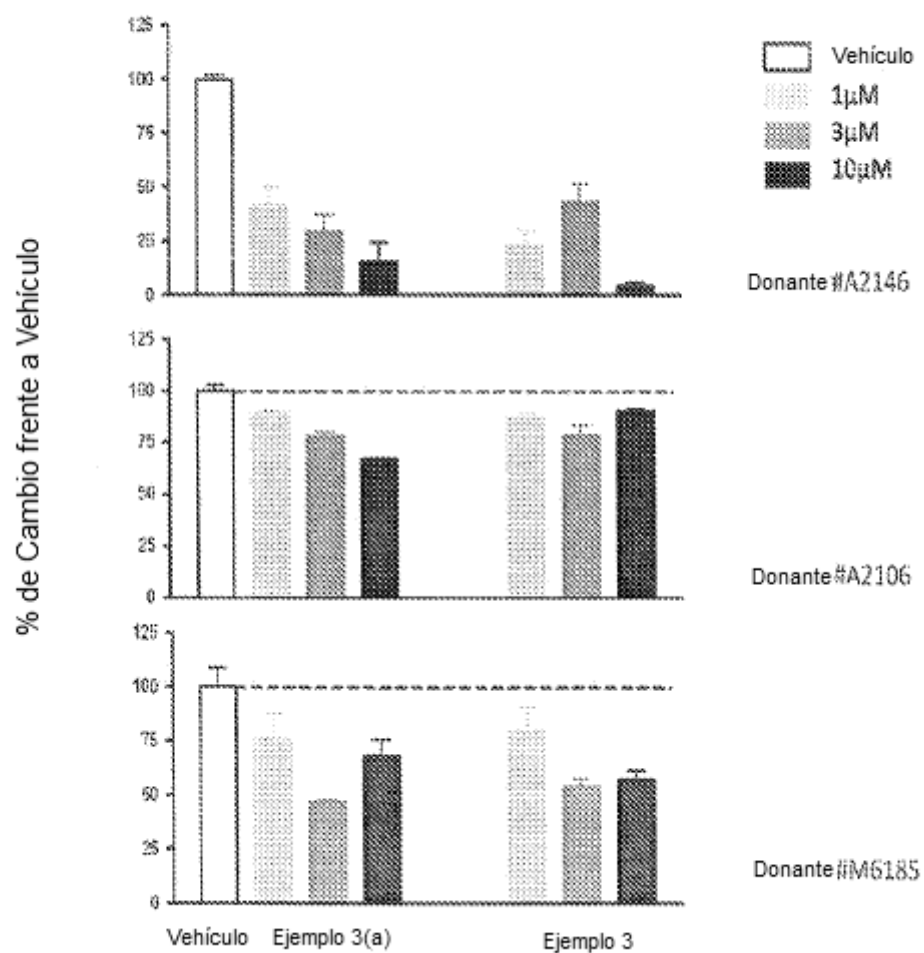


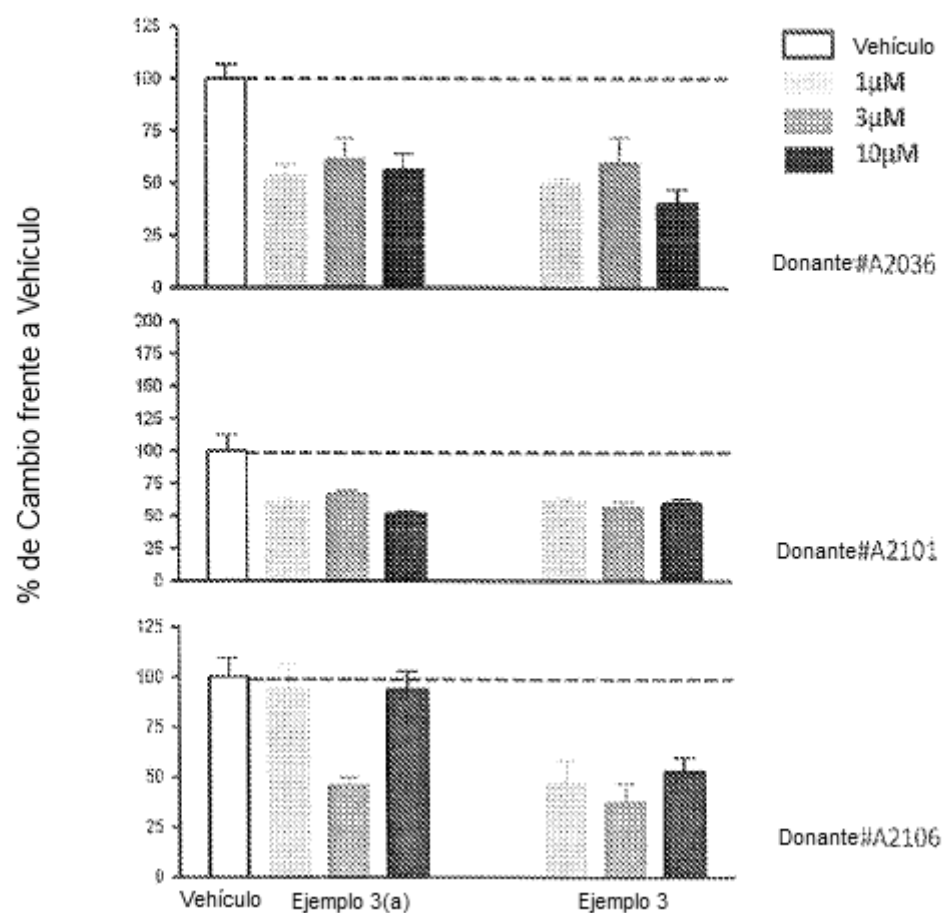
Figura 5. Secreción de MDC de Macrófagos Humanos Inducidos con $TNF\alpha$ 

Figura 6. Secreción de RANTES de Macrófagos Humanos Inducidos con LPS

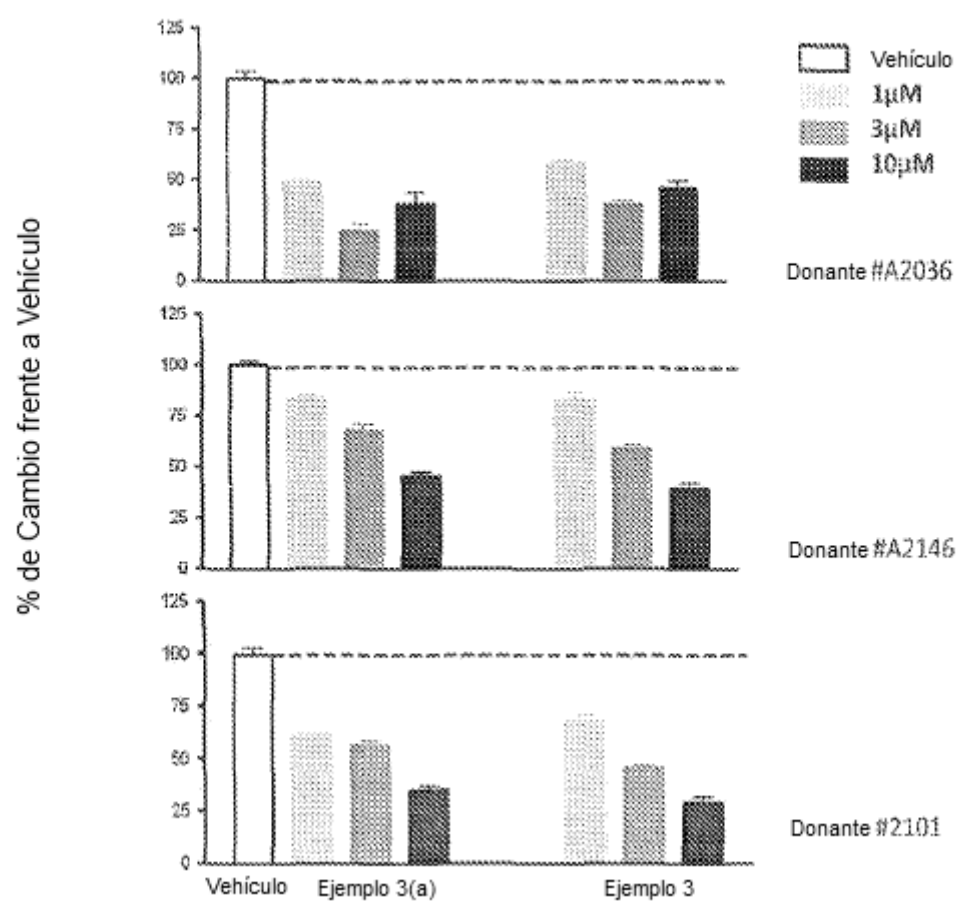


Figura 7. Secreción de MDC de Macrófagos Humanos Inducidos con LPS

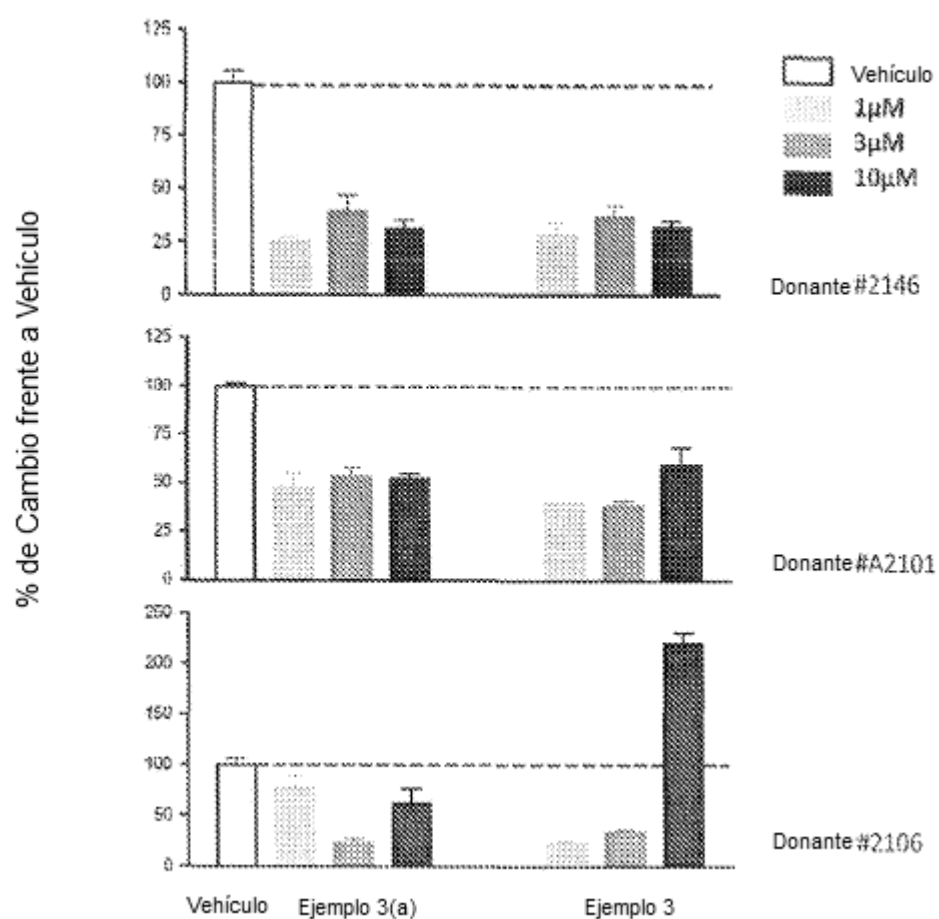


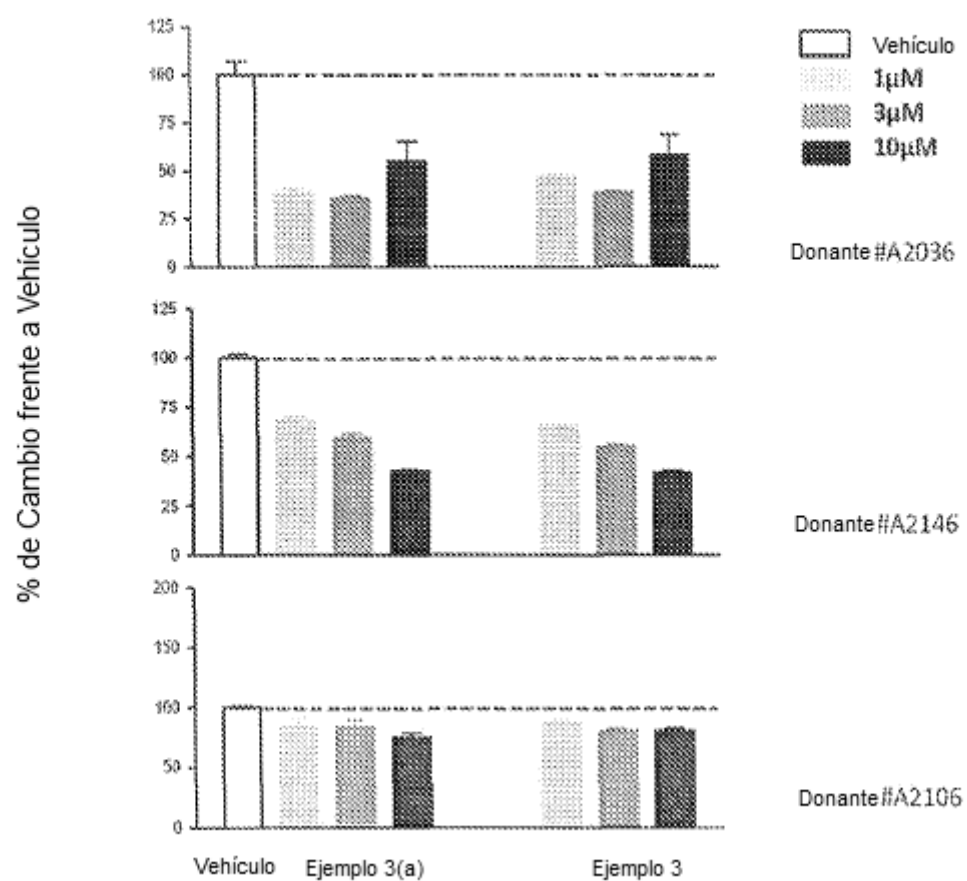
Figura 8. Secreción de MIP-1 β de Macrófagos Humanos Inducidos con TNF α 

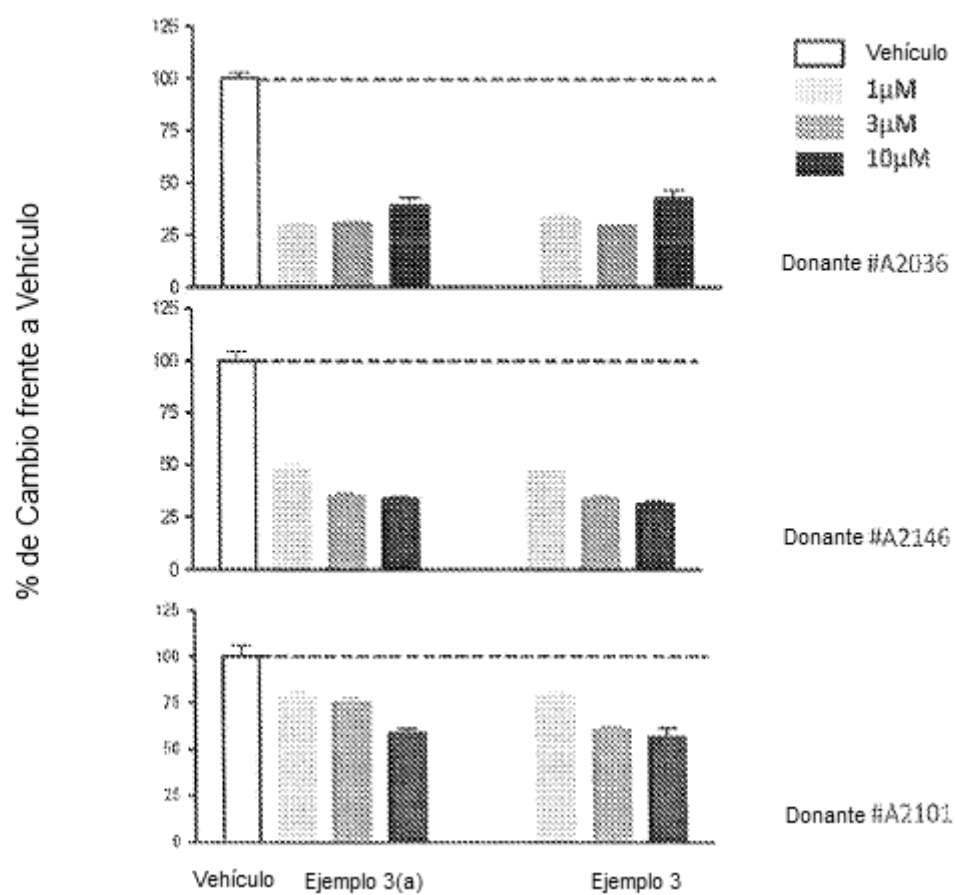
Figura 9. Secreción de RANTES de Macrófagos Humanos Inducidos con $\text{TNF}\alpha$ 

Figura 10. Experimento de Picor Conjuntival

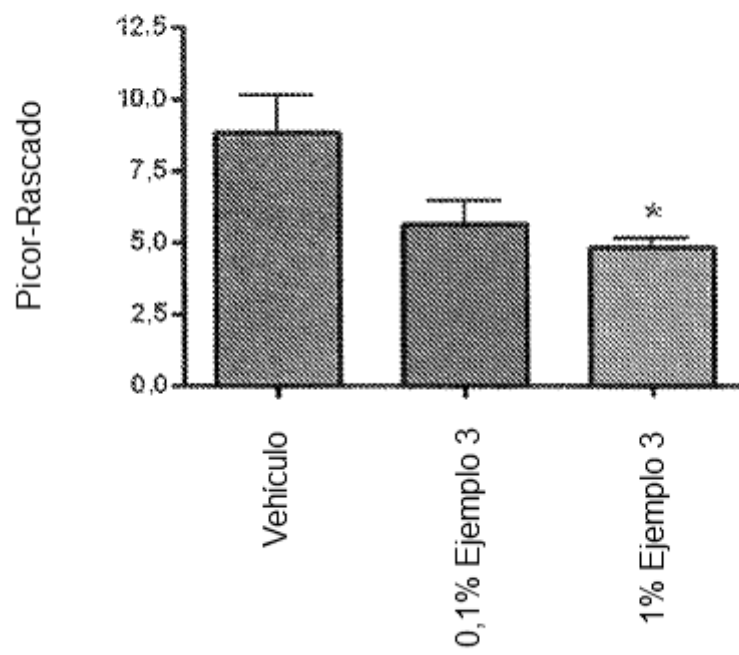


Figura 11. Experimento de Picor Conjuntival

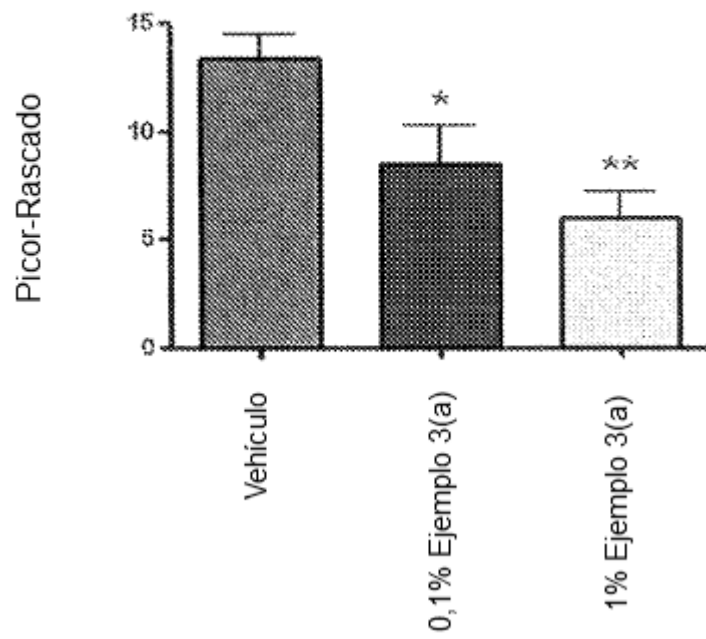


Figura 12. Infiltración de Leucocitos en la Cámara Anterior Inducida por 0,5% Ácido Araquidónico en Conejos Pigmentados - Puntuación por Evaluación con Lámpara de Hendidura

