



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 335 519**

(51) Int. Cl.:

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05815747 .0**

(96) Fecha de presentación : **12.12.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1828172**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

(54) Título: **Derivados del pirrol que tienen actividad antagonista del receptor CRTh2.**

(30) Prioridad: **14.12.2004 GB 0427381**

(73) Titular/es: **Novartis AG.
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
Novartis Pharma GmbH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2010

(72) Inventor/es: **Adcock, Claire;
Leblanc, Catherine;
Sandham, David Andrew;
Watson, Simon James y
Bala, Kamlesh Jagdis**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

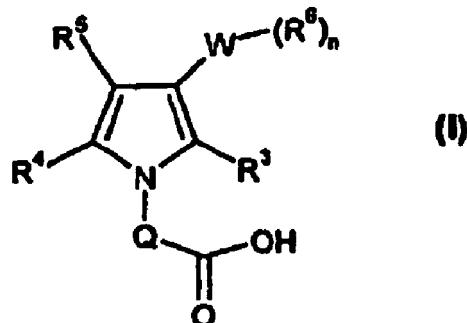
DESCRIPCIÓN

Derivados del pirrol que tienen actividad antagonista del receptor CRTh2.

5 La presente invención se relaciona con los compuestos orgánicos, su preparación y su uso como productos farmacéuticos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I)

10



15

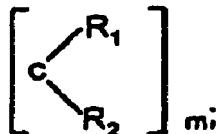
20

25

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en donde

Q es

30



35

R¹ y R² son, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, o juntos con el átomo de carbono al cual se unen, forman un grupo cicloalifático C₃-C₈ divalente;

40

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₈;

R⁵ es ciano,

45

R⁶ se selecciona de H, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, SO₂R^{6a}, alquilcarbonil C₁-C₈, alcoxicarbonil C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, -SR^{6b}, carboxil carboxi-alquilo C₁-C₈, amino, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈, di (alquilo C₁-C₆)amino, SO₂NR^{6c}R^{8d}, -C(O)NR^{6e}R^{6f}, hidroxialquilo C₁-C₈, NR^{6g}SO₂R^{6h}, NR⁶ⁱ(CO)R^{6j}, SOR^{6k}, un grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

50

55

R^{6a}, R^{6k} y R^{6b} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di (alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₆, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

60

65

R^{6c}, R^{8d}, R^{6e} y R^{6f} son independientemente H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un grupo heterocíclico C₄-C₁₀;

65

70

R^{6g} y R⁶ⁱ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

75

80

R^{6h} y R^{6j} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y

ES 2 335 519 T3

azufre, hidroxialquilo C₁-C₈, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈) y cianoalquilo C₁-C₆;

5 W se selecciona del grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y heterociclo de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

m es un número entero seleccionado de 1-3; y

n es un número entero seleccionado de 1-4.

10 En la fórmula (I), los siguientes significados se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación:

15 (i) R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁-C₈;

(ii) R³ y R⁴ son H o alquilo C₁-C₈;

(iii) R⁵ es ciano;

20 (iv) R⁸ es H, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, ciano, SO₂R^{6a} o -SR^{6b};

(v) R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y haloalquilo C₁-C₈;

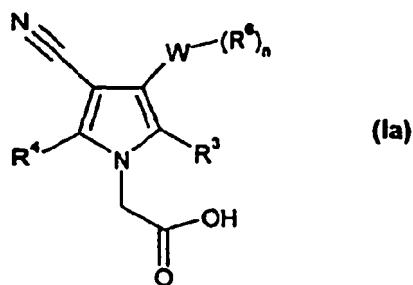
25 (vi) W es un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ o un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más átomos de oxígeno del anillo;

(vii) m es 1; y

30 (viii) n es un número entero seleccionado de 1-4.

Los compuestos preferidos de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, incluyen aquellos de la fórmula (Ia)

35



40

45

donde R³, R⁴, R⁶ y n son como se definen anteriormente.

50 Los compuestos más preferidos de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, incluyen aquellos de fórmula (Ia)

en donde

55 R³ y R⁴ son H;

R⁶ se selecciona de H, halógeno, haloalquilo, ciano, SO₂R^{6a} y -SR^{6b};

60 R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, grupo carbocíclico C₃-C₁₀ y haloalquilo C₁-C₄;

W es un grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₀ o un grupo heterocíclico de 6- a 10-miembros que tiene un anillo aromático y uno o más átomos de oxígeno del anillo; y

65 n es un número entero seleccionado de 2-3.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación

de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías aéreas.

WO03101981 y WO2005116001 revela los antagonistas de CRTh2. Algunos derivados del pirrol 4-CN se revelan en PEST MANAGEMENT SCIENCE, 60, 2004, 1063.

Definiciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

“Sustituido opcionalmente”, como se utiliza aquí, significa que el grupo al que se refiere puede ser sustituido en una o más posiciones por una o cualquier combinación de los radicales enumerados a continuación.

“Halógeno” o “halo” puede ser flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente es bromo o cloro o flúor.

“Alquilo C₁-C₈” indica un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, que puede ser, por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, ter-butil, pentil lineal o ramificado, hexil lineal o ramificado, heptil lineal o ramificado u octil lineal o ramificado. Preferiblemente, el alquilo C₁-C₈ es un alquilo C₁-C₄.

“Grupo carbocíclico C₃-C₁₅”, como se utiliza aquí, indica un grupo carbocíclico que tiene 3- a 15-átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, ya sea cicloalifático, tal como un cicloalquilo C₃-C₈, por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil o ciclooctil; o aromático, tal como fenil, fenileno, bencenotriil, naftil, naftileno o naftalenotriil; o un grupo bicíclico, tal como biciclooctil, biciclononil incluyendo indanil y indenil, y biciclodecil incluyendo naftil. Preferiblemente, el grupo carbocíclico C₃-C₁₅ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, particularmente un grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₀, por ejemplo, un grupo fenil, fenileno, bencenotriil, naftileno o naftalenotriil. El grupo carbocíclico C₃-C₁₅ puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes o no sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, amino, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, alquilcarbonil C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, carboxi-alquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, di(alquilamino C₁-C₈), alquilsulfonil C₁-C₈, -SO₂NH₂ (alquilamino C₁-C₈)sulfonil, di(alquilo C₁-C₈)aminosulfonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₈)aminocarbonil, un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ y un grupo heterocíclico de 5- a 12-miembros que tiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

“Grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅”, como se utiliza aquí, indica un grupo aromático divalente que tiene de 6- a 15-átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, fenileno, naftileno o antrileno. El grupo aromático C₆-C₁₅ puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes o puede ser no sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, amino, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, alquilcarbonil C₁-C₈, alcoxicarbonil C₁-C₈; haloalcoxi C₁-C₈, carboxi-alquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, di(alquilamino C₁-C₈), alquilsulfonil C₁-C₈, -SO₂NH₂, (alquilamino C₁-C₈)sulfonil, di(alquilo C₁-C₈)aminosulfonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₈)aminocarbonil, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y un grupo heterocíclico de 5- a 12-miembros que tiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

“Cicloalifático C₃-C₈ bivalente” indica cicloalquileno que tiene 3- a 8-átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como un ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno o ciclooctileno, cualquiera de los cuales puede ser sustituido por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄; o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptileno o biciclooctileno. Preferiblemente “cicloalquileno C₃-C₈” es un cicloalquileno C₃-C₅, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno o ciclopentileno.

“Alcoxi C₁-C₈” indica un alcoxi C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi lineal o ramificado, hexiloxi lineal o ramificado, heptiloxi lineal o ramificado u octiloxi lineal o ramificado. Preferiblemente, alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.

“Haloalquilo C₁-C₈” y “haloalcoxi C₁-C₈” indica alquilo C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈, como se define anteriormente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, bromo o cloro. Preferiblemente, haloalquilo C₁-C₈ es un alquilo C₁-C₄ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor, bromo o cloro. Preferiblemente, el haloalcoxi C₁-C₈ es un alcoxi C₁-C₄ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor, bromo o cloro. “Hidroxialquilo C₁-C₈” indica un alquilo C₁-C₈ como se define anteriormente, sustituido por al menos un grupo hidroxi.

“Cianoalquilo C₁-C₈” indica alquilo C₁-C₈, como se define anteriormente, sustituido por al menos un grupo ciano.

“Alquilsulfonil C₁-C₈”, como se utiliza aquí, indica alquilo C₁-C₈, como se define anteriormente, unido al -SO₂- . Preferiblemente, alquilsulfonil C₁-C₈ es un alquilsulfonil C₁-C₄.

“Haloalquilsulfonil C₁-C₈”, como se utiliza aquí, indica un haloalquilo C₁-C₈, como se define anteriormente, unido a -SO₂- . Preferiblemente, haloalquilsulfonil C₁-C₈ es un haloalquilsulfonil C₁-C₄, especialmente el trifluorometilsulfonil.

ES 2 335 519 T3

“Amino-alquilo C₁-C₈” y “amino-alcoxi C₁-C₈” indica un amino unido por un átomo de nitrógeno al alquilo C₁-C₈, por ejemplo, NH₂-(C₁-C₈)-, o a un alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, NH₂-(C₁-C₈)-O-, respectivamente, como se define anteriormente. Preferiblemente, amino-alquilo C₁-C₈ y amino-alcoxi C₁-C₈ son, respectivamente, amino-alquilo C₁-C₄ y amino-C₁-C₄-alcoxi.

5

“Alquilamino C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)amino” indica amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈, como se define anteriormente, que puede ser igual o diferente. Preferiblemente, alquilamino C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₆)amino son respectivamente alquilamino C₁-C₄ y di(alquilo C₁-C₄)amino.

10 “Alquilo C₁-C₈ amino-alquilo C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)amino alquilo C₁-C₈” indica un alquilo C₁-C₈, como se define anteriormente, sustituido respectivamente por un alquilamino C₁-C₈ o di(alquilo C₁-C₈)amino, como se define anteriormente. Preferiblemente, alquilamino C₁-C₈-alquilo C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₈)amino-alquilo C₁-C₈ son, respectivamente, alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ y di(alquilo C₁-C₄)amino-alquilo C₁-C₄.

15 “Amino-(hidroxi)-alquilo C₁-C₈” indica un amino unido por un átomo de nitrógeno a un alquilo C₁-C₈) e hidroxi unido por un átomo de oxígeno al mismo alquilo C₁-C₈. Preferiblemente, amino-(hidroxi)-alquilo C₁-C₈ es un amino-(hidroxi)-alquilo C₂-C₄.

20 “Carboxi-alquilo C₁-C₈” y “carboxi-alcoxi C₁-C₈” indica un carboxi unido por un átomo de carbono a un alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, respectivamente, como se define anteriormente. Preferiblemente, carboxi-alquilo C₁-C₈ y carboxi-alcoxi C₁-C₈ son, respectivamente, carboxi-alquilo C₁-C₄ y carboxi-C₁-C₄-alcoxi.

25 “Alquilcarbonil C₁-C₈”, “alcoxicarbonil C₁-C₈” y “haloalquilcarbonil C₁-C₈” indica un alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈, respectivamente, como se define anteriormente, unido por un átomo de carbono a un grupo carbonil. “Alcoxicarbonil C₁-C₈” indica un alcoxi C₁-C₈, como se define anteriormente, en donde el oxígeno del grupo alcoxi se une al carbono del carbonil. Preferiblemente, alquilcarbonil C₁-C₈, alcoxicarbonil C₁-C₈ y haloalquilcarbonil C₁-C₈ son, respectivamente, alquilcarbonil C₁-C₄, alcoxicarbonil C₁-C₄ y haloalquilcarbonil C₁-C₄.

30 “Alquilamino C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)amino” indica un alquilo C₁-C₈, como se define anteriormente, unido por un átomo de carbono a un grupo amino. Los grupos alquilo C₁-C₈ en di(alquilo C₁-C₈)amino pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, el alquilamino C₁-C₈ y el di(alquilo C₁-C₈)amino son, respectivamente, alquilamino C₁-C₄ y di(alquilo C₁-C₄)amino.

35 “Alquilaminocarbonil C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)aminocarbonil” indica un alquilamino C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₈)amino, respectivamente, como se define anteriormente, unido por un átomo de nitrógeno al átomo de carbono de un grupo carbonil. Preferiblemente, un alquilaminocarbonil C₁-C₈ y un di(alquilo C₁-C₈)-aminocarbonil son, respectivamente, alquilaminocarbonil C₁-C₄ y di(alquilo C₁-C₄)-aminocarbonil.

40 “Grupo heterocíclico de cuatro (4)- a 10-miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre”, como se utiliza aquí, puede ser monocíclico o bicíclico, por ejemplo, furano, tetrahidrofurano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina, triazina, oxazine, tiazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzofurano, indol, indazol, benzodioxol o benzimidazol.

45 Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen piperazina, morfolina, imidazol, isotriazol, pirazol, piridina, furano, oxazol, oxadiazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzodioxol y benzofurano. El grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros puede ser no sustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, oxo, hidroxi, carboxi, nitro, alquilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, alquilcarbonil C₁-C₈, hidroxi-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, amino-alquilo C₁-C₈, amino(hidroxi)alquilo C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por un aminocarbonil. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen halo, oxo, alquilo C₁-C₄, alquilcarbonil C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, amino-alquilo C₁-C₄ y amino(hidroxi)alquilo C₁-C₄.

55 A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra “comprende”, o las variaciones, tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá para implicar la inclusión de un número entero indicado o medida o grupo de números enteros o medidas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o medida o grupo de números enteros o medidas.

60 Muchos de los compuestos representados por la fórmula (I) son capaces de formar las sales de adición de ácido, particularmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidro-ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácido nítrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido capríflico, ácido diclorolacético, ácido trifluoroacético, ácido hipúrico, ácido propiónico y ácido butírico; ácidos hidroxi alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido adipico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido maleico, ácido malónico, ácido sebálico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácidos p-clorobenzoico, o ácido nicotínico; ácidos hidroxi aromáticos, tales como ácidos o-hidroxibenzoico,

ácidos *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-ácido carboxílico o 3-hidroxinaftaleno-2-ácido carboxílico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido m-etanosulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I) por procedimientos conocidos que forman sales.

Los compuestos de fórmula (I) contienen ácidos, por ejemplo, grupos, carboxil, y también son capaces de formar sales con bases, en particular, bases farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas bien conocidas en el oficio; tales sales apropiadas incluyen sales metálicas, particularmente, sales de metal alcalino o metálicas alcalinotérreas, tales como sales de sodio, potasio, magnesio, calcio o zinc; o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas, tales como benetamina, benzatina, dietanolamina, etanolamina, 4(2-hidroxietil) morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, *N*-metil glucamina, piperazina, trietanolamina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I) por procedimientos conocidos que forman sales.

En aquellos compuestos donde existe un átomo de carbono asimétrico o un eje de quiralidad de los compuestos existe en formas individuales isoméricas activas ópticamente o como mezclas de estas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca ambos isómeros R y S individuales ópticamente activos, también como las mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas o diastereoméricas de estas.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos descritos anteriormente en los Ejemplos:

Dado que, los profármacos se conocen que incrementan numerosas calidades deseables de productos farmacéuticos, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc., los compuestos de la presente invención pueden ser entregados en forma de profármacos. De esta manera, la presente invención también se relaciona con profármacos de los compuestos reivindicados en la actualidad, los métodos de entrega de los mismos y las composiciones que los contienen. "Profármacos" se pretenden para incluir cualquiera de los portadores unidos covalentemente que liberan un fármaco primario activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de manera tal que las modificaciones se dividen, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto primario. Los profármacos incluyen los compuestos de la presente invención en donde un grupo carboxi, hidroxi, amino o sulfidril- se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, se divide para formar un grupo carboxi libre, hidroxil libre, amino libre o sulfidril libre, respectivamente. Ejemplos de los profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados éster de los grupos funcionales carboxi, acetato, formato y benzoato derivados de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

"Cantidad efectiva terapéuticamente" se pretende para incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectivos para tratar las enfermedades inflamatorias descritas en este documento.

Como se utiliza aquí, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de una enfermedad-estado en un mamífero, particularmente en un humano, e incluyen:

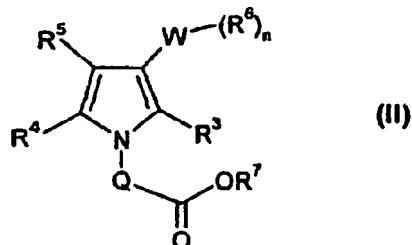
- (a) prevención de que la enfermedad-estado se produzcan en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predisposto a la enfermedad-estado pero aún no ha sido diagnosticado como que la tiene;
- (b) inhibición de la enfermedad-estado, i.e., detener su desarrollo; y/o
- (c) alivio de la enfermedad-estado, i.e., provocando la regresión de la enfermedad-estado.

50

Síntesis

Otra modalidad de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de:

- (i) división de un grupo éster -COOR⁷ en un compuesto de fórmula (II)



ES 2 335 519 T3

en donde

R⁷ es un alquilo C₁-C₈; y

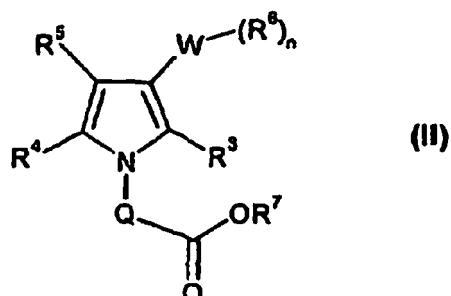
5 todo lo demás como se define anteriormente; y

(ii) recuperación del compuesto resultante de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos por división del éster o análogamente como
10 se describe anteriormente en los Ejemplos.

Los materiales iniciales para el proceso, y los compuestos para la preparación de aquellos materiales iniciales,
15 pueden ser novedosos o conocidos; se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos o análogamente,
como se describe anteriormente en los Ejemplos.

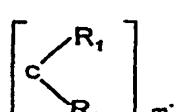
15 La presente invención revela los compuestos de fórmula (II)



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable,

en donde

35 Q es



45 R¹ y R² son independientemente H, alquilo C₁-C₈, o juntos con el átomo de carbono al cual se unen forman un grupo cicloalifático C₃-C₈ divalente;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₈;

50 R⁵ se selecciona de H, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ nitro, ciano, SO₂R^{5a}, SOR^{5b}, SR^{5c}, alquilcarbonil C₁-C₈, alcoxicarbonil C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ haloalcoxi C₁-C₈, carboxi, carboxi-alquilo C₁-C₈, amino, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, SO₂NR^{5d}R^{5e}, -C(O)NR^{5f}R^{5g}, un grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅⁻, y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

55 R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈ (alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

60 R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} y R^{5g} son independientemente H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un grupo heterocíclico C₄-C₁₀;

65 R⁶ se selecciona de H, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, SO₂R^{6a}, alquilcarbonil C₁-C₈, alcoxicarbonil C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, -SR^{6b}, carboxi, carboxi-alquilo C₁-C₈, amino, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), alqui-

ES 2 335 519 T3

lamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, SO₂NR^{6c}R^{6d}, -C(O)NR^{6e}R^{6f}, hidroxialquilo C₁-C₈ NR^{6g}SO₂R^{6h}, NR⁶ⁱ(CO)R^{6j}, SOR^{6k}, un grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

5 R^{6a}, R^{6k} y R^{gb} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

10 R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} y R^{6f} son independientemente H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo heterocíclico C₄-C₁₀;

15 R^{6g} y R⁶ⁱ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di (alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

20 R^{6h} y R^{6j} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, hidroxialquilo C₁-C₈, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₆), y cianoalquilo C₁-C₈;

25 R⁷ es un alquilo C₁-C₈;

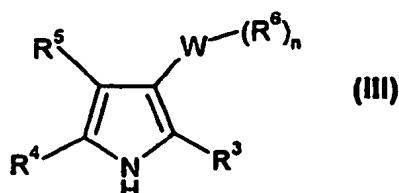
W se selecciona del grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅ y heterociclo 5- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

30 m es un número entero seleccionado de 1-3; y

n es un número entero seleccionado de 1-4.

35 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser utilizados para preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con procedimientos conocidos o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos o el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III)



donde todos los símbolos son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV)



donde

55 X es un halógeno; y

R⁷ es como se define anteriormente.

60 La reacción se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la reacción de aminas con ésteres haloalquilcarboxílicos, o análogamente, como se describe a continuación, en los Ejemplos.

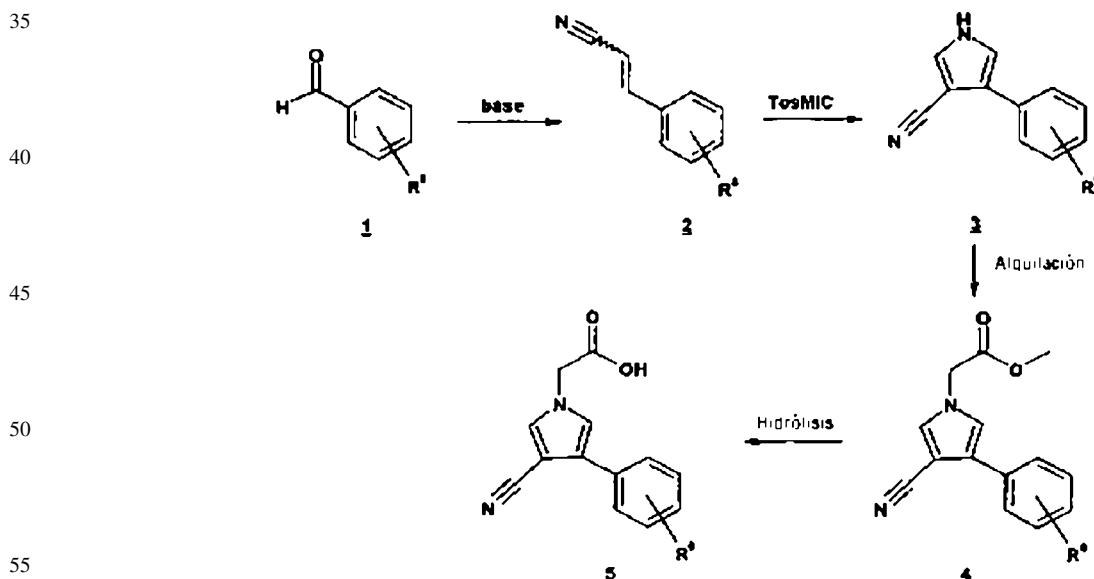
65 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas abajo. Las reacciones se pueden realizar en un solvente apropiado a los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por aquellos de habilidad en el oficio de síntesis orgánica, que la funcionalidad presente en la molécula debería ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema del proceso en particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diferentes sustituyentes en los intermedios sintéticos y productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción, pueden estar presentes en sus formas elaboradas completamente, con los grupos protectores apropiados cuando sea necesario como se entiende por alguien de habilidad en el oficio, o en formas de precursor que después se pueden elaborar en sus formas finales, mediante métodos familiares por alguien de habilidad en el oficio. Los sustituyentes también se pueden adicionar en diferentes etapas durante toda la secuencia sintética o después de la finalización de la secuencia sintética. En muchos casos, las manipulaciones del grupo funcional utilizadas comúnmente, se pueden utilizar para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I'). Ejemplos de tales manipulaciones son conversión de un éster o una cetona a un alcohol; conversión de un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. Los sustituyentes también se pueden adicionar utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenaciones u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en el oficio, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y los métodos para tales manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones del grupo funcional, también como otras transformaciones de uso común en el oficio de síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky *et al.*, series editors, Pergamon (1995); Comprehensive Organic Síntesis, Trost and Fleming, series editors, Pergamon (1991); y Pavri and Trudell, J Org Chem, Vol. 62, No. 8, pp. 2649-2651 (1997).

Generalmente, los compuestos descritos en el alcance de esta aplicación de la patente se pueden sintetizar por la ruta descrita en el Esquema 1.

El Esquema 1 muestra el esquema sintético general, cuando hay un sustituyente nitrilo unido a cualquiera de la posición 3- o 4- del pirrol. Por ejemplo, en el Esquema 1, el derivado 2 cinnamononitrilo se pueden preparar por reacción del derivado 1 aldehido en la presencia de una base inorgánica, tal como hidruro de sodio, y un derivado fosfonato, preferiblemente dietil cianometilfosfonato de acuerdo con March, 5th ed., p. 1233. El derivado 2 cinnamononitrilo luego se puede hacer reaccionar con un (arilsulfoni)metilisocianato, tal como (*p*-toluenosulfonil)metilisocianato en la presencia de una base, como en Pavri and Trudell (1997), *supra*, para proporcionar el derivado 3 pirrol. El derivado 3 pirrol puede ser dividido en alícuotas con un haluro de alquilo, tal como metil-2-bromoacetato, en la presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio, para proporcionar el compuesto 4. El compuesto 4 puede luego hidrolizarse para proporcionar el compuesto 5.

Esquema



La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Condiciones Generales

LCMS se registraron en un sistema LC Agilent 1100 con una columna Waters Xterra MS C18 4.6 x 100 de 5 μM , eluyendo con 5-95% de bicarbonato de amonio acuoso 10mM en acetonitrilo durante 2.5 minutos, con ionización electrospray de ión negativo o 5-95% de agua + 0.1% de TFA en acetonitrilo con ionización electrospray de ión positivo. $[\text{M}+\text{H}]^+$ y $[\text{M}-\text{H}]^-$ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

ES 2 335 519 T3

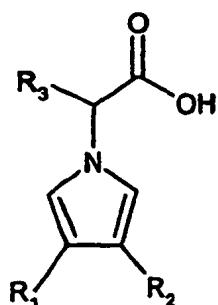
Abreviaturas

	AcOH	ácido acético		MeOH	metanol
5	BH ₃	borano		MgSO ₄	sulfato de magnesio
	CuCl₂	cloruro de cobre (II)		NaH	hidruro de sodio
	DCM	diclorometano		NaOH	hidróxido de sodio
10	DIBAL-H	di- <i>iso</i> -butilaluminio hidruro		Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	DMF	dimetilformamida		PS-CDI	polímero suportado carbodiimida
	DMSO	dimetil sulfóxido		SO ₂	dióxido de azufre
15	Et ₃ N	trietilamina		RT	temperatura ambiente
	EtOAc	acetato de etilo		<i>t</i> -BuOK	potasio ter-butóxido
	HCl	ácido clorhídrico		THF	tetrahidrofurano
20	HOBr	1-hidroxibenzotriazol		TosMIC	(<i>p</i> -toluenosulfonil) metilisocianato
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución		LiOH	hidróxido de litio
	MeCN	acetonitrilo			

25

Los siguientes ejemplos han sido preparados utilizando el proceso descrito en este documento.

30



35

40

45

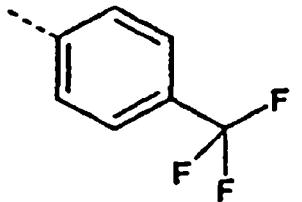
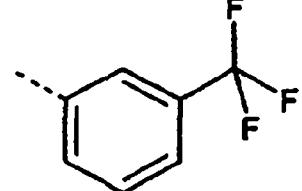
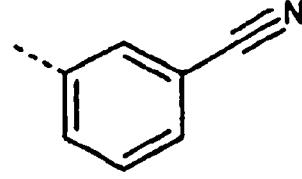
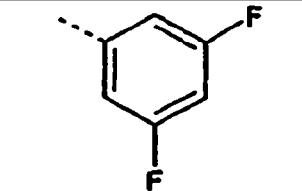
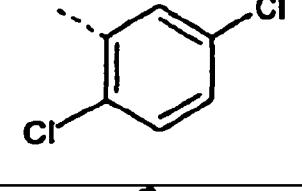
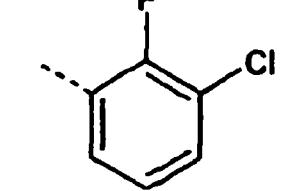
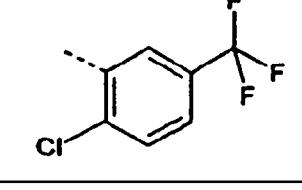
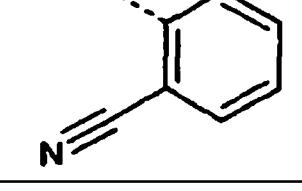
R₃ = H, excepto en el Ejemplo 67, donde R₃ = CH₃

Ejemplo	R ₁	R ₂	M+H ⁺ / M-H ⁻
1			361
2			293/295

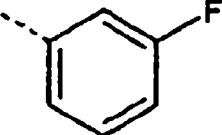
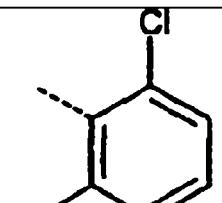
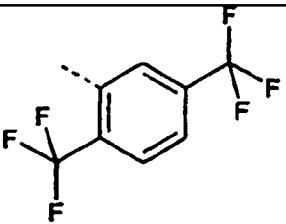
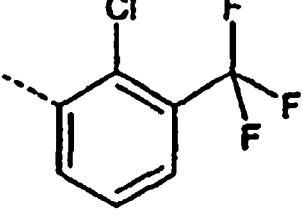
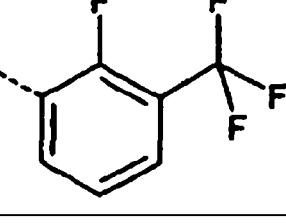
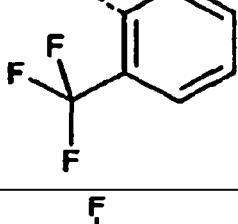
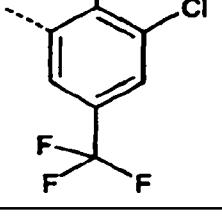
ES 2 335 519 T3

3			305
4			293
5			227
6			271
7			261
8			259/261
9			259
10			245 M+H +

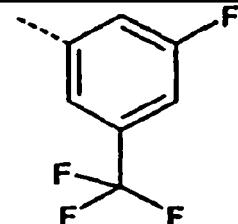
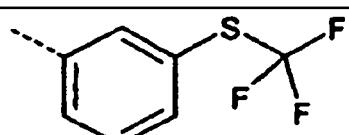
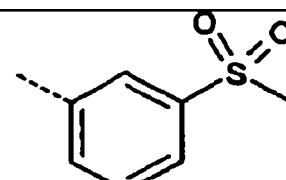
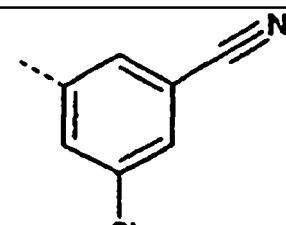
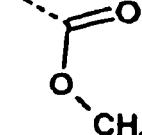
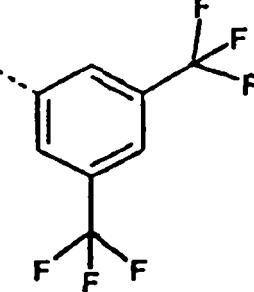
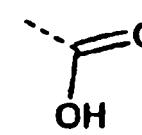
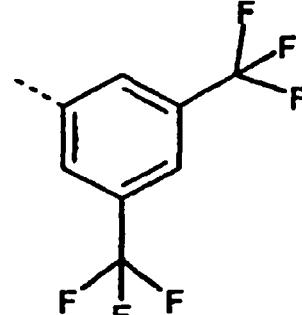
ES 2 335 519 T3

11			293
12			293
13			250
14			261
15			293/295
16			277
17			327
18			250

ES 2 335 519 T3

19			243
20			293/295
21			361
22			327
23			311
24			293
25			345/347

ES 2 335 519 T3

26			311
27			325
28			303
29			327 (MH+CH3CN)+
30			394
31			380

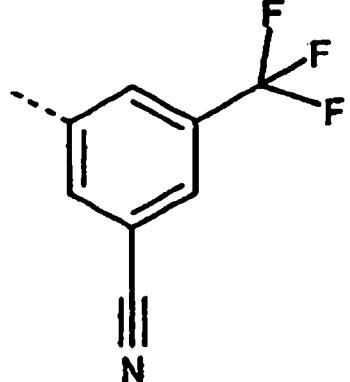
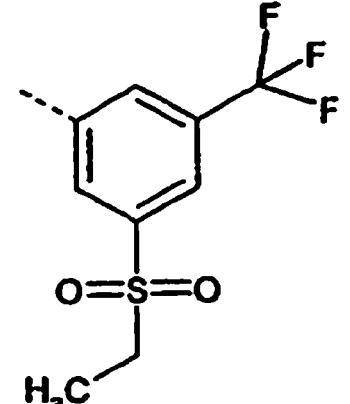
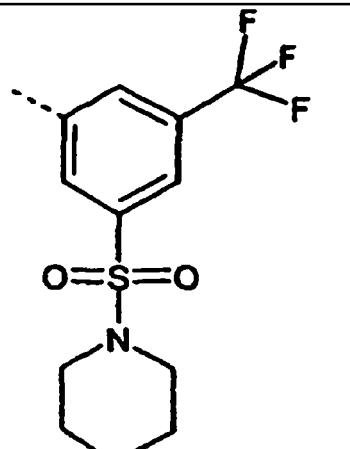
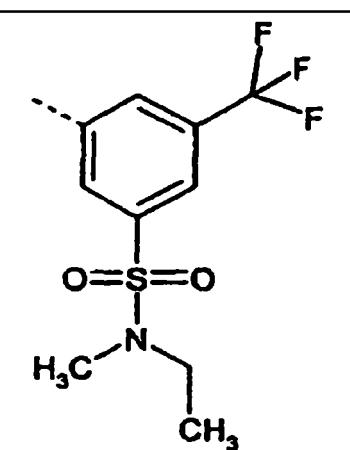
60

65

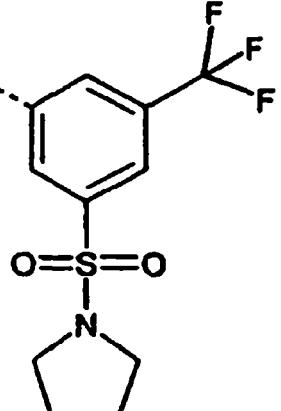
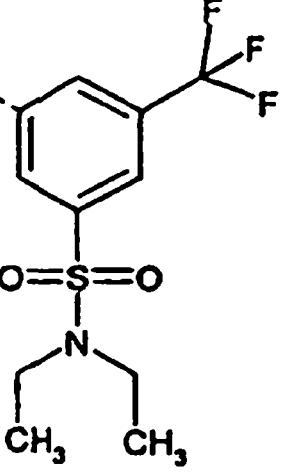
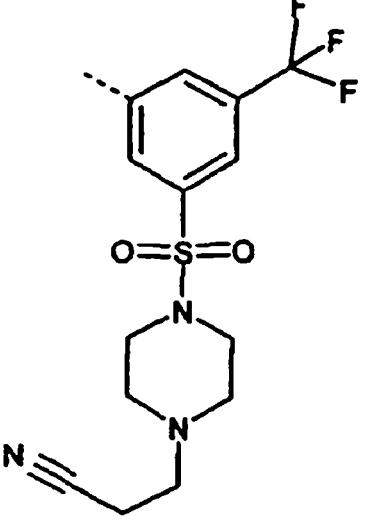
ES 2 335 519 T3

32			407
5			
10			
15	33		327/329
20			
25	34		226
30			
35	35		285
40			
45	36		265
50			
55	37		419
60			

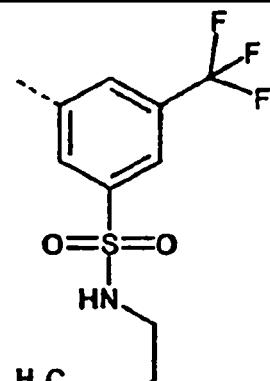
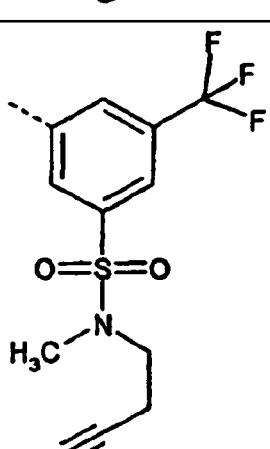
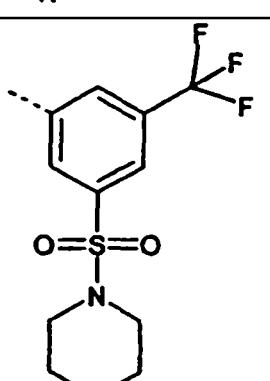
ES 2 335 519 T3

38			318
39			385
40			440
41			414

ES 2 335 519 T3

42			426
5			
10			
15			
20			428
25			
30			
35			
40			494
45			
50			
55			
60			

ES 2 335 519 T3

45			428
46			439
47			442

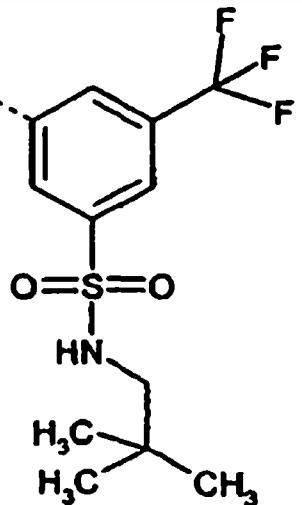
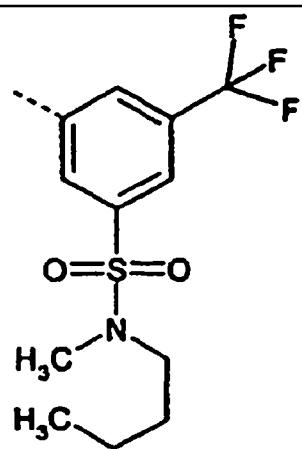
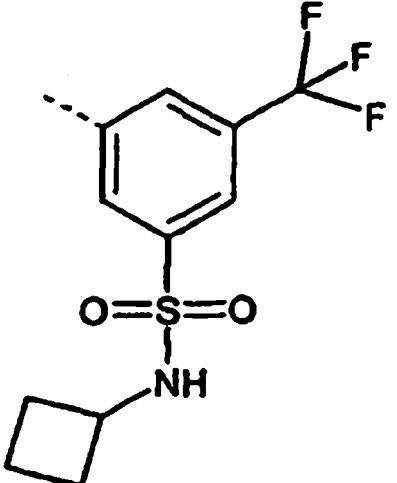
50

55

60

65

ES 2 335 519 T3

48			444
49			444
50			428

60

65

ES 2 335 519 T3

51			456
52			357
53			406
54			392

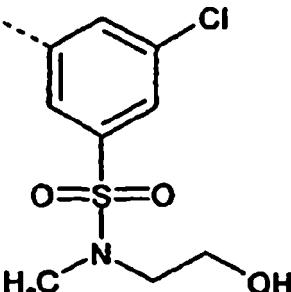
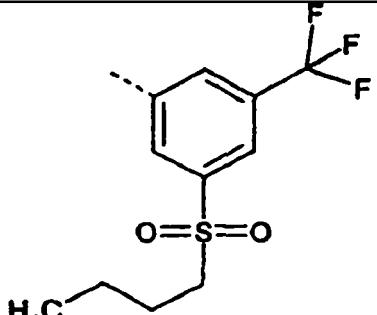
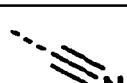
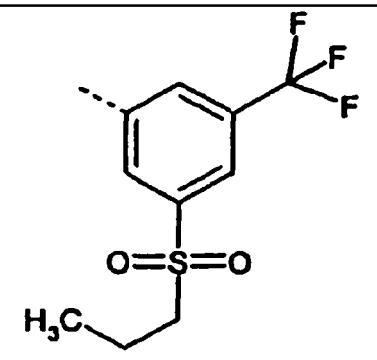
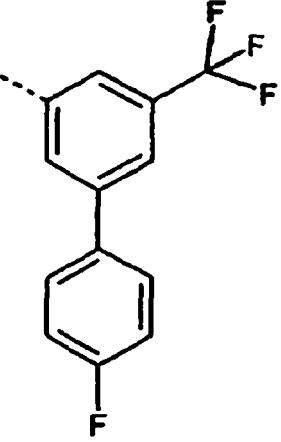
60

65

ES 2 335 519 T3

55			394
56			408
57			462
58			353/355

ES 2 335 519 T3

59			398
60			413
61			399
62			387

60

65

ES 2 335 519 T3

63			366
64			400
65			399
66			371
67			375
Los compuestos 4, 30-23 son ejemplos referencia.			

ES 2 335 519 T3

Ejemplo 1

Preparación del [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético

- 5 a) A una solución en agitación enfriada con hielo de *t*-BuOK (0.471 g, 4.2 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera inerte se le adiciona gota a gota durante 15-20 minutos una solución combinada de 3,5-*bis*(trifluorometil)cinnamonitrilo disponible comercialmente (0.795 g, 3 mmol) y TosMIC (0.702 g, 3.6 mmol) en THF (10 mL). Una hora después de la adición el baño de hielo se retira y la suspensión de color rojo-marrón se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina bajo presión reducida y el sólido residual se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar una goma de color marrón oscuro. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (elución isohexano:EtOAc 3:1), para proporcionar el 4-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo; [M+H]⁺ 305.
- 10 b) A una suspensión en agitación enfriada con hielo de NaH (60% dispersión en aceite mineral; 19.7 mg, 0.494 mmol) en DMF (3 mL) se le adiciona bajo una atmósfera inerte una solución de 4-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (0.100 g, 0.329 mmol) en DMF. Después de 45 minutos, se adiciona metil-2-bromoacetato (37.4 μ L, 0.395 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitar por 1.5 horas. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera luego se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir el [3-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster como un sólido de color naranja pálido, el cual se toma sin otra caracterización para la siguiente etapa.
- 15 c) NaOH acuoso 1M (80 μ L, 0.08 mmol) se adiciona gota a gota a una solución de [3-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (30 mg, 0.08 mmol) en THF:H₂O 1:1 (4 mL). Después de 2 horas, se adiciona DCM y la mezcla se agita por 10 minutos. La capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 1 con HCl 1 M y se extrae con DCM. La fase orgánica se evapora para proporcionar el [3-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético como un sólido de color blanco crema; [M-H]⁻ 361.3.

30 Ejemplo 2

Preparación del [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

- 35 a) A una suspensión en agitación enfriada con hielo de NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 0.23 g, 6 mmol) en THF seco (25 mL) bajo una atmósfera inerte se adiciona gota a gota dietil(cianometil)fosfonato (0.94 mL, 6 mmol). Después de 50 minutos a 0°C, una solución de 3,5-diclorobenzaldehido (0.875 g, 5 mmol) en THF seco (5 mL) se adiciona durante un periodo de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, salmuera y se secan sobre MgSO₄ y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar el 3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo como un sólido de color naranja que se toma para la siguiente etapa sin otra caracterización.
- 40 b) A una solución en agitación enfriada con hielo de *t*-BuOK (0.673 g, 6 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera inerte se adiciona gota a gota durante 20-30 minutos una solución combinada de 3-(3,5-dicloro-fenil)-acrilonitrilo (0.99 g, 5 mmol) y TosMIC (1.17 g, 6 mmol) en THF (10 mL). Una hora después de la adición, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina bajo presión reducida y el sólido residual se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, salmuera y se secan sobre MgSO₄, y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color marrón. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (gradiente de iso-hexano a isohexano:EtOAc 1:1), para proporcionar el 4-(3,5-dicloro-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonotriolo; [M.H]⁺ 2351237.
- 45 c) A una suspensión en agitación enfriada con hielo de NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 24.3 mg, 0.633 mmol) en DMF (3 mL) se adiciona gota a gota y bajo una atmósfera inerte una solución de 4-(3,5-dicloro-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (0.100 g, 0.422 mmol) en DMF (2 mL). Después de 45 minutos, se adiciona metil-2-bromoacetato (48 μ L, 0.5(78 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera luego se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir el [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster como un sólido de color naranja, el cual se toma sin otra caracterización para la siguiente etapa.
- 50 d) LiOH acuoso 1M (194 μ L, 0.194 mmol) se adiciona gota a gota a 0°C a una solución de [3-ciano-4-(3,5-diclorofenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (60 mg, 0.194 mmol) en THF:H₂O 1:1 (4 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C por 30 minutos luego a temperatura ambiente durante la noche. Se adiciona DCM y la capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 1 con HCl 1 M y se extrae con DCM. La fase orgánica se evapora para proporcionar el [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético como un sólido; [M-H]⁻ 293/295.

ES 2 335 519 T3

Ejemplo 3-27

Estos ejemplos, a saber, (3-Ciano-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-pirrol-1-il-ácido acético; ejemplo referencia 4-[3-Ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, (3-ciano-4-fenil-pirrol-1-il)ácido acético; (3-Benzo [1,3]dioxol-il-4-ciano-pirrol-1-il-ácido acético; [3-(2-Clorofenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético; [3-(3-Clorofenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético; [3-(4-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético; [3-Ciano-4(4-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético; [3-Ciano-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(3-ciano-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(3,5-difluorofenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(2,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-cianopirrol-1-il]-ácido acético, [3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(2-cianofenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(3-fuoro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(2,6-diclorofenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-(2,5-Bis-trifluorometilfenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(2-trifluorometil-fenil-pirrol-1-il]-ácido acético, [3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-cianopirrol-1-il]-ácido acético, [3-Ciano-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético, y [3-Ciano-4-(3-trifluorometilsulfanilfenil)-pirrol-1-il]-ácido acético se preparan mediante procesos similares como aquellos descritos en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 28

Preparación del [3-Ciano-4-(3-metanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

- a) A una solución en agitación enfriada con hielo de BH_3 1M en THF (25 mL, 25 mmol) bajo una atmósfera inerte se adiciona gota a gota durante un periodo de 10 minutos una solución de ácido 3-metanosulfonilbenzoico (2 g, 10 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche a continuación, se enfriá a 0°C antes de la adición de agua (2 mL). El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre DCM y NaOH. La capa orgánica se aísla y se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar el (3-metanosulfonil-fenil)-metanol; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 185.
- b) A una solución de oxalil cloruro (1.05 mL, 12 mmol) en DCM (15 mL) a -78°C se le adiciona una solución de DMSO (1.9 mL, 26.6 mmol) en DCM (15 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita por 20 minutos, a continuación se adiciona una solución de (3-metanosulfonil-fenil)-metanol (0.992 g, 5.33 mmol) en DCM (20 mL) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita por 15 minutos, a continuación se adiciona Et_3N (3.78 mL, 27.2 mmol) durante un periodo de 5 minutos. El baño de hielo se retira y se adiciona agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 10 minutos, a continuación la capa orgánica se aísla, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir el 3-metanosulfonil-benzaldehido como un sólido de color naranja pálido; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 183.
- c) A una suspensión en agitación enfriada con hielo de NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 0.23 g, 6 mmol) en THF seco (25 mL) bajo una atmósfera inerte se le adiciona gota a gota dietil (cianometil)fosfonato (0.94 mL, 6 mmol). Después de 50 minutos a 0°C, una solución de 3-metanosulfonil-benzaldehido (0.918 g, 5 mmol) en THF seco (5 mL) se adiciona gota a gota durante un periodo de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, salmuera y se secan sobre MgSO_4 y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar el 3-(3-metanosulfonilfenil)-acrilonitrilo como un sólido pegajoso de color naranja; $[\text{MH}]^-$ 206.
- d) A una solución en agitación enfriada con hielo de $t\text{-BuOK}$ (0.673 g, 6 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera inerte, se le adiciona gota a gota durante 20-30 minutos una solución combinada de 3-(3-metanosulfonilfenil)-acrilonitrilo (1 g, 5 mmol) y TosMIC (1.17 g, 6 mmol) en THF (10 mL). Una hora después de la adición, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, salmuera y se secan sobre MgSO_4 y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (gradiente de iso-hexano a isohexano:EtOAc 1:1), para proporcionar el 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo; $[\text{M}-\text{H}]^-$ 245.
- e) A una suspensión en agitación enfriada con hielo de NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 48,8 mg, 1.22 mmol) en DMF (3 mL) se le adiciona gota a gota y bajo una atmósfera inerte una solución de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (0.2 g, 0,814 mmol) en DMF (2 mL). Después de 10 minutos a 0°C y 50 minutos a temperatura ambiente, se adiciona metil-2-bromoacetato (92 μL , 0.976 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera a continuación, se seca sobre MgSO_4 . El solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, el cual se purifica por cromatografía instantánea (gradiente de iso-hexano a isohexano:EtOAc 7:3), para proporcionar el [3-ciano-4-(3-metanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 317.

ES 2 335 519 T3

f) LiOH acuoso 1M (189 μ L, 0.189 mmol) se adiciona gota a gota a 0°C a una solución de [3-ciano-4-(3-metanosulfonilfenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (60 mg, 0.189 mmol) en THF:H₂O 1:1 (4 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C por 30 minutos, a continuación a temperatura ambiente por 5 horas. Se adiciona DCM y la capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 1 con HCl 1 M y se extrae con DCM. La fase orgánica se evapora para proporcionar el [3-ciano-4-(3-metanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético como un sólido de color blanco; [M-H]⁻ 303.

Ejemplo 29

10 *Preparación del [3-(3-cloro-5-ciano-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético*

a) *3-Cloro-5-(2-ciano-vinil)-benzonitrilo*

Una mezcla de reacción disponible comercialmente que comprende 3-cloro-5-iodobenzonitrilo (1 g, 3.79 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1.39 g, 3.79 mmol), acetato de paladio (II) (42.6 mg, 0.19 mmol), carbonato de potasio (1.57 g, 11.3 mmol) en DMF (10 mL) se trata con acrilonitrilo (0.375 mL, 5.69 mmol) y se calienta utilizando radiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry EmrysTM Optimizer a 100°C por 5 horas. La mezcla se vierte en agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. La purificación del producto crudo resultante por cromatografía sobre sílica eluyendo con iso-hexano/EtOAc (EtOAc incrementando de 0-20%) produce el compuesto de título; [M-H]⁻.

b) *[3-(3-cloro-5-ciano-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético*

El compuesto de título se prepara análogamente al Ejemplo 1, reemplazando el 3,5-bis(trifluorometil)cinnamoni-trilo con el 3-cloro-5-(2-ciano-vinil)-benzonitrilo; (MH+CH₃CN)⁺ 327.

Ejemplo 30 referencia

30 *Preparación del 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboximetil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico metil éster*

El compuesto de título se prepara análogamente al Ejemplo 1, reemplazando el 3,5-bis(trifluorometil)cinnamoni-trilo con 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ácido acrílico metil éster (preparado de acuerdo con Bioorg Med Chem, Vol. 12, No. 9, pp. 2021-2034 (2004).

Ejemplo 31 referencia

40 *Preparación del 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboximetil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico*

A una solución del 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboximetil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico metil éster (Ejemplo 30) (0.08 g, 0.02 mmol) en MeOH (2 mL) se le adiciona NaOH 1M (1 mL) y la mezcla de reacción se calienta utilizando la radiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry EmrysTM Optimizer a 60°C por 30 minutos. Después de una agitación adicional a RT por 2 días, el pH de la mezcla se ajusta a pH 5-6 utilizando HCl 1M y el producto se extrae con DCM (3 x 3 mL). Las porciones orgánicas se combinan, se lavan con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. El producto crudo resultante se disuelve en EtOAc y se tritura con iso-hexano para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color blanco; [M-H]⁻ 380.

Ejemplo 32 referencia

55 *Preparación del [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-dimetilcarbanoil-pirrol-1-il]-ácido acético*

a) *3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N,N-dimetil-acrilamida*

A una solución de (*E*)-3-(3,5-bistrifluorometil) ácido cinámico disponible comercialmente (1.04 g, 3.65 mmol) en MeCN (10 mL), se le adiciona HOBr (0.56 g, 3.65 mmol) seguido por PS-CDI (5.85 g de una resina de 1.25 mmol/g, 7.31 mmol) y dimetilamina 2M en THF (1.82 mL, 3.65 mmol). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry EmrysTM Optimizer a 100°C por 5 minutos y a continuación, se filtra y se lava completamente con DCM (5 mL), MeOH (5 mL), DCM (5 mL), MeOH (5 mL) otra vez. El filtrado se concentra *in vacuo* y el producto crudo resultante se disuelve en DCM (20 mL) y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), agua (20 mL), salmuera (20 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para proporcionar la 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N,N-dimetilacrilamida; [M-H]⁻.

ES 2 335 519 T3

b) [3-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-4-dimetilcarbamoyl-pirrol-1-il]-ácido acético

El compuesto de título se prepara análogamente al Ejemplo 1, reemplazando el 3,5-*bis*(trifluorometil)cinnamónitrido con la 3-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-N,N-dimetilacrilamida.

5

Ejemplos 33 y 36

Estos ejemplos, particularmente,

10 [3-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 33),

(3-ciano-4-piridin-3-il-pirrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 34),

15 3-ciano-4-(3,5-dimetoxi-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 35) y

(3-benzofuran-2-il-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 36), se preparan mediante procesos similares a aquel descrito en el Ejemplo 2.

20

Ejemplo 37

Preparación del [3-ciano-4-(3-iodo-5,5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

a) (3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-metanol

Una solución enfriada (-78°C) de 3-iodo-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster (EP 612723) (1 g, 3.03 mmol) en tolueno (20 mL) bajo una atmósfera inerte de Argón se trata gota a gota con DIBAL-H 1.5 M (4.44 mL, 6.67 mmol) durante 5 minutos. La supuesta mezcla de color amarillo pálido se agita a -78°C por 1 hora y a continuación a RT durante la noche. Se adiciona HCl 1M (7 mL) a la mezcla de reacción, lo que da lugar a la formación de un precipitado de color blanco. La mezcla se diluye con agua (50 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 50 mL). Las porciones orgánicas se combinan, se lavan con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El sólido cristalino de color blanco crema resultante, se seca bajo vacío a RT para producir el compuesto de título que se utiliza en la siguiente etapa, sin otra purificación.

35

b) 3-iodo-5-trifluorometil-benzaldehido

A una solución de oxalil cloruro enfriada (-78°C) (0.612 mL, 7.02 mmol) en DMSO (1.1 mL, 15.6 mmol) y DCM (5 mL) que ha sido pre-agitada por 40 minutos bajo una atmósfera inerte de Argón, se le adiciona gota a gota una solución enfriada (-78°C) de (3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (0.943 g, 3.12 mL) en DCM (5 mL). Despues de la agitación a aproximadamente -70°C por 2 horas, la mezcla de reacción se trata con Et₃N (2.23 mL, 15.9 mmol) y a continuación se deja calentar a RT mientras se agita durante la noche. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), a continuación se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar el compuesto de título como un aceite que se cristaliza en reposo.

45

c) [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

El compuesto de título se prepara análogamente al Ejemplo 2 reemplazando el 3,5-diclorobenzaldehido con el 3-iodo-5-trifluorometil-benzaldehido; [M-H]⁻ 419.

50

Ejemplo 38

Preparación del [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

55

a) 3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

El compuesto de título se prepara análogamente al [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (un intermedio en el Ejemplo 2) reemplazando el 3,5-diclorobenzaldehido con el 3-iodo-5-trifluorometil-benzaldehido (Intermedio 37b).

b) (3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

Una solución del 3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (0.2 g, 0.46 mmol) en DMF (5 mL) se trata con cianuro de cobre (0.046 g, 0.51 mmol) seguido por un cristal único de cianuro de sodio (aproximadamente 4 mg). Despues de la agitación bajo una atmósfera inerte de Argón a 105°C por 2 días, la mezcla de reacción se deja enfriar a RT. La purificación se realiza utilizando LC-MS preparativa dirigida de masa eluyendo con acetonitrilo:agua para proporcionar el compuesto de título; [M-H]⁻ 332.

ES 2 335 519 T3

c) [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

- Se adiciona NaOH acuoso 1M (66 mL, 0.066 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0°C) de [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (22 mg, 0.066 mmol) en THF:H₂O 1:1 (4 mL).
5 Despues de la agitación a 0°C por 5 minutos, la mezcla de reacción se agita a RT por 20 minutos. Se adiciona DCM (4 mL) y la mezcla se agita por otros 5 minutos. La capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 3-4 con HCl 1 M y se extrae con DCM (2 x 3 mL). La fase orgánica se concentra *in vacuo* y el sólido resultante se disuelve en EtOAc (1 mL) y se tritura con iso-hexano para producir el compuesto de título como un sólido de color blanco crema; [M-H]⁻ 318.

10

Ejemplo 39

Preparación del [3-ciano-4-(3-etanosulfanil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

a) [3-ciano-4-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

El compuesto de título se prepara análogamente al [3-ciano-4-(3-metanosulfonilfenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (Intermedio 28e) reemplazando el ácido 3-metanosulfonilbenzoico con el 3-nitro-5-trifluorometil-ácido benzoico.

20

b) [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)4-ciano-pirrol-1-il-ácido acético metil éster

Una suspensión que comprende el [3-ciano-4-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (0.897 g, 2.54 mmol) y polvo de hierro (0.709 g, 12.7 mmol) en etanol seco (3 mL) y AcOH (5 mL) bajo una atmósfera inerte de Argón se calienta a 135°C por 1 hora. Despues de enfriar a RT, el solvente se elimina *in vacuo* y el residuo crudo resultante se somete a partición entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y se secan sobre MgSO₄ y el solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar un sólido de color marrón. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea sobre silica eluyendo con iso-hexano:EtOAc 9:1 para proporcionar el producto de título; [M-H]⁻ 322.

30

c) [3-ciano4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

Una solución enfriada (0°C) de [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (0.396 g, 1.22 mmol) en HCl concentrado (10 mL) se trata gota a gota con nitrito de sodio (0.089 g, 1.29 mmol) en agua (0.5 mL). Despues de la agitación a 0°C por 1 hora, la mezcla de reacción se trata con yoduro de potasio (0.244 g, 1.47 mmol) y a continuación, se deja en agitación a RT durante la noche. La solución resultante se extrae con EtOAc (3 x 50 mL) y las porciones orgánicas combinadas se tratan con NaOH 1M, de tal manera que el pH se ajusta a pH 12. Las porciones orgánicas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄ y el solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar el producto de título; [M-H]⁻ 433.

40

d) [3-ciano-4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

Una solución de [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (0.263 g, 0.606 mmol) en DMSO (5 mL) bajo una atmósfera inerte de Argón se trata con sodio etanosulfonato (preparados de acuerdo con J Med Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442 (1989) (0.282 g, 2.43 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.462 g, 2.43 mmol). La suspensión resultante se calienta a 120°C durante la noche y despues de enfriar, la mezcla de reacción se trata con NaOH 2M (0.606 mL, 0.606 mmol). Despues de la agitación a RT por 2 días, se adiciona NaOH 2M (0.606 mL, 0.606 mmol), seguido por agua. Se adiciona DCM y la capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 1 con HCl 1M y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. La purificación se realiza utilizando LC-MS preparativa dirigida de masa eluyendo con MeCN:agua para proporcionar un sólido que se re-cristaliza a partir de EtOH:agua 1:1 para proporcionar el compuesto de título; [M-H]⁻ 385.

Ejemplo 40

Preparación del (3-ciano-4-[3-(piperidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il)-ácido acético

a) [3-(3-clorosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

60

Una solución enfriada (0°C) del [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (Intermedio 39b) (0.527 g, 1.49 mmol) en AcOH (15 mL) y HCl concentrado (5 mL) se trata gota a gota con una solución de nitrito de sodio (0.103 g, 1.49 mmol) en agua (2 mL). Despues de la agitación a 0°C por 1 hora, la mezcla de reacción se adiciona a una solución en agitación de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O(50 mL) (la preparación del reactivo se describe a continuación). La mezcla de reacción se deja calentar a RT y se agita durante la noche. La mezcla de reacción a continuación, se vierte en agua (200 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 70 mL) seguido por salmuera (200 mL) y se secan sobre MgSO₄. Despues de la filtración el solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar el compuesto de título.

ES 2 335 519 T3

Preparación del reactivo SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O:

De acuerdo con el procedimiento reportado (E. E. Gilbert, Synthesis, 1-10, p6 (1969), AcOH glacial (100 mL) se agita vigorosamente a RT, se tratan mediante burbujeo de SO₂ gaseoso. Una vez se logra una solución saturada (aproximadamente 10 g por 100 mL), la solución se trata con CuCl₂ (4 g) en agua (5 mL). La mezcla resultante se deja sedimentar para proporcionar una solución de color verde.

b) (3-ciano-4-[3-(piperidina-4-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il)-ácido acético

Una solución de [3-(3-clorosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-1-ácido acético metil éster (0.166 g, 0.40 g mmol) en THF (3 mL) se trata con piperidina (0.042 mL, 0.489 mmol) y Et₃N (0.069 mL, 0.489 mmol). Despues de la agitación a RT por 4 horas, LiOH 1M (0.40 g mL, 0.408 mmol) se adiciona y la mezcla de reacción se deja en agitación por 2 díás. Se adiciona agua y a continuación, la mezcla de reacción se carga sobre una columna de separación de fase y se lava con DCM. La mezcla se acidifica a pH 1 con HCl 1M y se extrae con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se concentran *in vacuo* y la purificación utilizando LC-MS preparativa dirigida de masa eluyendo con MeCN:agua, proporciona el compuesto de título; [M-H]⁻ 440.

Ejemplos 41 a 50

Estos ejemplos, particularmente,

{3-ciano-4-[3-(etil-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 41),
{3-ciano-4-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 42),
[3-ciano-4-(3-dietilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 43),
(3-ciano-4-{3-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 44),
[3-(3-butylsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 45),
3-ciano-4-{3-[(2-ciano-etil)-metil-sulfamoil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 46),
{3-ciano-4-[3-(morfolina-4-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 47).
{3-ciano-4-[3-(2,2.dimetil-propilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 48).
{3-[3-(butyl-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 49),
[3-ciano-4-(3-ciclobutylsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplos 50) y
[3-ciano-4-(3-ciclohexilsufamoyl-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 51),
se preparan por procesos similares como aquel descrito en el Ejemplo 40.

Ejemplo 52

Preparación del 3-ciano-4-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

a) [3-ciano-4-(3-trifluoromethylsufanil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

El compuesto de título se prepara análogamente al [3-ciano-4-(3,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (Ejemplo 2c) reemplazando el 3,5-diclorobenzaldehido con el 3-trifluoromethylsulfanil-benzaldehido.

b) [3-ciano-4-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

A una solución de [3-ciano-4-(3-trifluoromethylsulfanil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (0.221 g, 0.65 mmol) en MeCN (2 mL) se le adiciona agua (2 mL) seguido por peryodato de sodio (0.417 g, 1.95 mmol) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (6 mg, 0.0325 mmol). La mezcla de reacción se agita a 10-15°C por 30 minutos y a continuación a RT por 4 horas. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía sobre silice eluyendo con iso-hexano/EtOAc (EtOAc aumentando de 0-20%) para producir el compuesto de título; [M-H]⁻ 371.

c) 3-ciano-4-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

- NaOH acuoso 1M (0.2 mL, 0.193 mmol) se adiciona gota a gota a una solución enfriada (0°C) de [3-ciano-4-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (72 mg, 0.193 mmol) en THF:H₂O 1:1 (4 mL). 5 Despues de la agitación a RT por 10 minutos, se adiciona DCM (4 mL) y la mezcla se agita por 5 minutos. La capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 3-4 con HCl 1 M y se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra *in vacuo* y la purificación del residuo por LC-MS preparativa dirigida de masa eluyendo con MeCN:agua, proporciona el compuesto de título; [M-H]⁻ 357.

10

Ejemplo 53

Preparación del {3-[3-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético

15 a) [3-(3-cloro-5-nitro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

El compuesto de título se prepara análogamente al [3-ciano-4-(3-metanosulfonilfenil)-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (intermedio 28e) reemplazando el ácido 3-metanosulfonilbenzoico con el 3-cloro-5-nitro-benzaldehido (WO 2005/037196).

20

b) [3-(3-amino-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster

Una suspensión del [3-(3-cloro-5-nitro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (0.16 g, 0.5 mmol) en etanol (10 mL) se trata con cloruro de estaño (II) (0.56 g, 2.5 mmol) y a continuación se agita a 70°C por 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar a RT y se vierte en hielo (ca. 20 g). El pH de la solución se ajusta a pH 7-8 por la adición de 5% de bicarbonato de sodio y la emulsión resultante se filtra y se extrae con EtOAc (3 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo* para producir el compuesto de título como un sólido oleoso de color rojo pálido; [M-H]⁻ 288.

30

c) {3-(3-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético

El compuesto de título se prepara análogamente al {3-ciano-4-[3-(piperidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 40) reemplazando el [3-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster (Intermedio 39b) con el [3-(3-amino-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético metil éster.

35

Ejemplos 54 a 59

Estos ejemplos, a saber,

40

{3-(3-cloro-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético (Ejemplo 54),

3-(3-butilsulfamoil-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 55),

45

{3-[3-cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 56),

(3-{3-cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 57),

[3-(3-cloro-5-etanosulfonil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 58), y

50

(3-{3-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 59),

se preparan mediante procesos similares a aquel descrito en el Ejemplo 53.

55

Ejemplo 60

Preparación del (3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético

60

a) {3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético metil éster

El compuesto de título se prepara análogamente al [3-ciano-4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 39) reemplazando el sodio etanosulfonato (preparado de acuerdo con J Med Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442 (1989) con sodio butanosulfonato.

65

b) *{3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético*

LiOH acuoso 1M (270 mL, 0.270 mmol) se adiciona gota a gota a 0°C a una solución de (3-13-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético metil éster (116 mg, 0.270 mmol) en THF:H₂O 1:1 (4 mL).

- 5 La mezcla de reacción se agita a RT por 6 horas. Se adiciona DCM y la capa acuosa se aísla, se acidifica a pH 1 con HCl 1 M y se extrae con DCM. La fase orgánica se evapora para proporcionar un sólido crudo de color amarillo que se re-cristaliza a partir de EtOH:agua 1:1, para producir el compuesto de título como un sólido cristalino de color blanco;

[M-H]⁻ 413.

10

Ejemplo 61

Preparación del {3-ciano-4-13-(propano-1-sulfonil)-5-trifluorometilfenil]-pirrol-1-il}-ácido acético

15

El compuesto de título se prepara análogamente al Ejemplo 60 reemplazando el sodio butanosulfinato (preparado de acuerdo con J Med Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442 (1989) con el sodio propanosulfinato.

20 Ejemplo 62

Preparación del [3-ciano-4-(4'-ftuoro-5-trifluorometil-bifenil-3-il)-pirrol-1-il]-ácido acético

- Una solución desgasificada que comprende el [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético 25 metil éster (Intermedio 39d) (0.3 g, 0.691 mmol) en dioxano (2 mL) a RT, se trata con ácido 4-fluorofenilborónico (0.106 g, 0.760 mmol) seguido por carbonato de sodio (0.146 g, 1.3g mmol) y paladio de tetrakis (trifenil fosfina) (0.039 g, 0.035 mmol) y agua (0.3 mL). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación de microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry EmrysTM Optimizer a 120°C por 2 horas y a continuación, se adiciona agua y NaOH 2M (2 mL). La capa acuosa se aísla, se lavan con DCM y a continuación, se acidifica a pH 1 utilizando HCl 1 30 M. La capa acuosa se extrae con DCM y las porciones orgánicas se lavan con agua y salmuera, a continuación se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina bajo presión reducida, para proporcionar un aceite de color marrón, el cual se purifica por cromatografía instantánea eluyendo con 2% de MeOH/DCM incrementando a 10% de MeOH/DCM, para proporcionar un sólido de color marrón. La re-cristalización del producto a partir de EtOAc, produce el compuesto de título como un sólido de color rosado pálido; [M-H]⁻ 387.

35

Ejemplo 63

Preparación del (3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoil-fenil)4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético

40

a) *3-cloro-5-clorosulfonil-ácido benzoico metil éster*

- Una solución enfriada (0°C) de 3-amino-5-cloro-ácido benzoico metil éster (WO 2004/014382) (2.27 g, 12.2 mmol) en AcOH (50 mL) y HCl concentrado (25 mL) se trata gota a gota con una solución de nitrito de sodio (0.843 g, 12.2 mmol) en agua (2 mL). Después de la agitación a 0°C por 1 hora, la mezcla de reacción se adiciona a una solución en agitación de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (100 mL) (la preparación del reactivo se describe en este documento). La mezcla de reacción se deja calentar a RT y se agita durante la noche. La mezcla de reacción a continuación, se vierte en agua (200 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 70 mL) seguido por salmuera (200 mL) y se secan sobre MgSO₄. Después de la filtración, el solvente se elimina *in vacuo* 50 para proporcionar el compuesto de título que se utiliza sin purificación, en la siguiente etapa.

60

b) *3-cloro-5-dimetilsulfamoil-ácido benzoico metil éster*

- Una suspensión de 3-cloro-5-clorosulfonil-ácido benzoico metil éster (0.48 g, 1.78 mmol) en THF (10 mL) bajo 55 una atmósfera inerte de Argón, se trata con dimetilamina 2 M en THF (1.07 mL, 2.14 mmol) seguido por Et₃N (0.3 mL, 2.14 mmol). Después de la agitación a RT por 1.5 horas, el solvente se elimina *in vacuo* y el producto crudo se disuelve en EtOAc. Esta porción orgánica se lava con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto de título como un sólido oleoso que cristaliza en reposo; [M+H]⁺ 278.

c) *(3-(3-cloro-5-dimetilsulfamoil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético*

- El compuesto de título se prepara análogamente al [3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometilfenil)-pirrol-1-il]-ácido acético 65 (Ejemplo 37) reemplazando el 3-iodo-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster (EP 612723) con el 3-cloro-5-dimetilsulfamoil-ácido benzoico metil éster.

ES 2 335 519 T3

Ejemplo 64

Preparación del [3-ciano-4-(3-dimetilsulfamoil-5-trifluorometilfenil)-pirrol-1-il]-ácido acético

5 El compuesto de título se prepara análogamente al (3-(3-chloro-5-dimethylsulfamoylphenyl)-4-ciano-pyrrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 63) reemplazando el 3-amino-5-cloro-ácido benzoico metil éster (WO 2004/014382) con el 3-amino-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster (WO 2004/014382).

Ejemplo 65

Preparación del (3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometilfenil]-pirrol-1-il]-ácido acético

a) 3-clorosulfonil-6-trifluorometil-ácido benzoico metil éster

15 El compuesto de título se prepara análogamente al 3-cloro-5-clorosulfonil-ácido benzoico metil éster (Ejemplo 63a) reemplazando el 3-amino-5-cloro-ácido benzoico metil éster (WO 2004/014382) con el 3-amino-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster (WO 2004/014382).

b) 3-(Propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster

20 Una solución de 3-clorosulfonil-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster (1.31 g, 4.34 mmol) en dioxano (30 mL) se trata con sulfito de sodio (1.9 g, 8.68 mmol) y bicarbonato de sodio (0.73 g, 8.68 mmol) y se deja agitar a 80°C por 2 horas. Después de enfriar a RT, el solvente se elimina *in vacuo* y el residuo crudo se disuelve en DMF (15 mL) bajo una atmósfera inerte de Argón. A la suspensión resultante de color amarillo, se le adiciona gota a gota 2-iodopropano (0.87 mL, 8.68 mmol) a RT. La mezcla de reacción se coloca en el ultrasonido por 5 minutos y a continuación, se agita a RT durante la noche. Se adiciona agua (70 mL) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 50 mL). Las porciones orgánicas se combinan, se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄ y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre sílica (gradiente eluente de iso-hexano a 1:1 isohexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de título; [M-H]⁻ 295/309.

c) {3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético

35 El compuesto de título se prepara análogamente al (3-(3-cloro-5-dimethylsulfamoylphenyl)-4-ciano-pyrrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 63) reemplazando el 3-cloro-5-dimethylsulfamoyl-ácido benzoico metil éster (Ejemplo 63b) con el 3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-ácido benzoico metil éster (Ejemplo 65b).

Ejemplo 66

Preparación del 13-ciano-4-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)pirrol-1-il]-ácido acético

40 El compuesto de título se prepara análogamente al (3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il)-ácido acético (Ejemplo 65) reemplazando el 2-iodopropano con el metil yoduro.

Ejemplo 67

Preparación del 2-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]ácido propiónico

45 El compuesto de título se prepara análogamente al [3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pyrrol-1-il]-ácido acético (Ejemplo 1) reemplazando el metil-2-bromoacetato con el ácido 2-bromo propiónico etil éster.

50 Ensayo y Uso Farmacéutico

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables, de ahora en adelante, denominados de manera alterna como “agentes de la invención”, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos tienen buena actividad antagonista del receptor CRTh2 y se puede probar en los siguientes ensayos.

55 Protocolo del ensayo de enlace por filtración

60 El enlace de los antagonistas de CRTh2 se determina utilizando membranas preparadas a partir de células de Ovario de Hámster Chino que expresan CRTh2 (CHO.K1-CRTh2). Para producir membranas celulares, las células CHO.K1-CRTh2 cultivadas en botellas de cultivo rotatorias se cosechan utilizando solución reguladora de disociación celular (Invitrogen). Las células se peletizan por centrifugación (167 g, 5 min). El pellet celular se incuba en solución reguladora hipotónica (Tris-OH 15 mM, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM, 1 x CompleteTM tableta) a 4°C por 30 minutos. A 4°C las células se homogenizaron utilizando un Polytron® (IKA Ultra Turrax T25) por 5 estallidos de

ES 2 335 519 T3

1 segundo. El homogeneizado se centrifuga (Ultracentrifuga Beckman Optima TM TL, 48000 g, 30 minutos a 4°C). El sobrenadante se descarta y el pellet de la membrana se re-suspende en solución reguladora de homogenización (Tris-OH 75 mM, MgCl₂ 12.5 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM, Sacarosa 250 mM, 1 x Complete™ tableta). Las preparaciones de la membrana se dividieron en alícuotas y se almacenaron a 80°C. El contenido de proteína se estima 5 utilizando Bradford Protein Assay Dye (Bio Rad).

El enlace de [³H]-PGD₂ (157 Ci/mmol) con las membranas CHO.K1-CRTh2 se determina en la ausencia (enlace total) y presencia (enlace no-específico) de PGD₂ sin marcar (1 μM). La sustracción de los cpm (conteos por minuto) de enlace [³H]-PGD₂, en la presencia de exceso de PGD₂sin marcar de aquel observado en la ausencia de exceso de 10 PGD₂ sin marcar, se define como enlace específico. Los antagonistas de CRTh2 activo son capaces de competir con [³H]-PGD₂ para unirse al receptor CRTh2 y se identifican en una disminución en el número de cpm unidos.

El ensayo se realiza en placas de 96 pozos Greiner U-bottomed, en un volumen final de 100 μL por pozo. Las membranas CHO.K1-CRTh2 se diluyeron en solución reguladora de ensayo (HEPES-KOH 10 mM (pH 7.4), EDTA 15 1 mM y MnCl₂ 10 mM) y 10 μg se adicionaron a cada pozo, [³H]-PGD₂ se diluye en solución reguladora de ensayo y se adiciona a cada pozo a una concentración final de 2.5 nM. Para determinar el enlace no-específico, el enlace de [³H]-PGD₂ con el receptor CRTh2 se compite con el uso de PGD₂ sin marcar a una concentración final del pozo de 1 μM. El experimento se hizo por triplicado, con reactivos adicionados a los pozos de la siguiente manera:

- 20 • 25 μL de solución reguladora de ensayo para enlace total o
• 25 μL de PGD₂ para determinar el enlace no-específico
• 25 μL de [³H]PGD₂
25 • 50 μL de membranas
• 25 μL del compuesto de prueba en DMSO/solución reguladora de ensayo.

30 Las placas se incubaron a temperatura ambiente en un agitador por 1 hora, y a continuación, se cultivaron (Tomtec Harvester 9600) sobre placas de filtro GF/C utilizando solución reguladora de lavado (HEPES-KOH 10 mM, pH 7.4). La placa se seca por 2 horas, antes de la adición de Micro-Scint 20TM (50 μL) y se sella con TopSeal-STM. Las placas, a continuación se cuentan utilizando un instrumento Packard Top Count, Las placas, a continuación se leen en el 35 Packard Topcount con el programa 3H Scintillation (1 min./pozo).

Los valores Ki (constante de disociación para la inhibición) para los antagonistas de CRTh2 se reportan. Los valores Ki se determinan utilizando el software Sigma PlotTM, utilizando la ecuación Cheng-Prussoff.

40
$$Ki = IC_{50} / 1 + [S]/Kd$$

donde S es la concentración del radioligando y Kd es la constante de disociación.

45 Protocolo de ensayo funcional cAMP de CRTH2

Este ensayo se lleva a cabo en células CHO.K1-CRTh2. cAMP se genera en la célula por estimulación celular con 5 μM de forskolina, un activador de la adenilato ciclase. Se adiciona PGD₂ para activar el receptor CRTh2 que resulta 50 en la atenuación de la acumulación de cAMP inducida por la forskolina. Los antagonistas de CRTh2 potenciales se prueban por su habilidad para inhibir la atenuación mediada de PGD₂ de la acumulación de cAMP inducida por la forskolina en las células CHO.K1-CRTh2.

Para cada valor de concentración en la curva dosis-respuesta, los compuestos de prueba se preparan en solución reguladora de estimulación de ensayo (HBSS, HEPES 5 mM, IBMX 10 μM ± 0.1% de albúmina de suero bovino) que 55 contiene DMSO (3% vol/vol) y 5 μL/pozo se adicionan a una placa de ensayo (opti-placa blanca de 384 pozos).

CHO.K1-CRTh2 se cultivan en matraces de cultivo de tejidos, se lavan con PBS y se cultivan con solución reguladora de disociación. Las células se lavan con PBS y re-suspenden en solución reguladora de estimulación a una concentración de 0.4 x 10⁶/mL y se adiciona a la placa de ensayo (10 μL/pozo).

60 La placa de ensayo se incuba a temperatura ambiente en un agitador por 15 minutos.

Una mezcla de agonista (Prostaglandina D₂ 10 nM) y 5 μM de forskolina se prepara en solución reguladora de estimulación de ensayo y se adiciona a la placa de ensayo (5 μL/pozo).

65 Además, un estándar cAMP se diluye en serie en solución reguladora de estimulación de ensayo y se adiciona a los pozos vacíos separados en la placa de ensayo (20 μL/pozo). El estándar cAMP permite la cuantificación de cAMP generado en las células CHO.K1-CRTH2.

ES 2 335 519 T3

La placa de ensayo se incuba a temperatura ambiente en un agitador por 60 minutos.

La solución reguladora de lisis celular (Solución reguladora de lisis: H₂O Milli-Q, HEPES 5 mM, 0.3% de Tween-

- 20, 0.1% de albúmina de suero bovino) se adiciona a una mezcla de perlas (que contiene perlas acceptor anti-cAMP
5 Alphascreeen™ 0.06 unidades/μL, perlas donantes recubiertas con estreptavidina Alphascreeen™ 0.06 unidades/μL,
cAMP biotinilada 0.06 unidades/μL, IBMX 10 μM) se prepara bajo condiciones de oscuridad 60 minutos antes de la
adición a la placa de ensayo. La mezcla de lisis resultante se adiciona a todos los pozos de la placa de ensayo (40
μL/pozo).

- 10 La placa de ensayo se sella con Topseal-S™ e incuba en la oscuridad a temperatura ambiente en un agitador por
45 minutos. La placa, a continuación se cuenta utilizando un instrumento Packard Fusion™.

Los conteos por minuto resultantes se convierten a nM de cAMP, utilizando la curva estándar de cAMP preparada.
15 Los valores IC₅₀ (concentración de antagonista CRTh2 necesaria para inhibir el 50% de la atenuación mediada de
PGD2 de la acumulación de cAMP inducida por la forskolina en las células CHO.K1-CRTh2), a continuación se
determinan utilizando el software Prism™.

20 Los compuestos de los Ejemplos, aquí abajo, generalmente tiene valores Ki en el ensayo de enlace por filtración
por debajo de 10 μM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1,2,3,8,12,15,17, 21, 25, 40, 42, 45, 50, 53 y 64
tienen valores de Ki de 0.010, 0.034, 0.244, 0.163, 0.172, 0.144, 0.089, 0.096, 0.040, 0.002, 0.006, 0.006, 0.004, 0.002
y 0.042 μM, respectivamente.

25 Los compuestos de los Ejemplos, aquí debajo, generalmente tienen los valores de IC₅₀ en el ensayo funcional por
debajo de 10 μM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 8, 12, 15, 17, 21, 25, 40, 42, 45, 50, 53 y 64
tiene los valores de IC₅₀ de 0.02g, 0.057, 0846, 0.255, 0.069, 0.282, 0.161, 0.147, 0.025, 0.012, 0.017, 0.016, 0.009,
0.046 y 0.014 μM, respectivamente.

30 Los compuestos de fórmula (I) y (Ia), en forma libre o de sal, son antagonistas del receptor CRTh2 acoplado de
la proteína-G, expresados en las células Th2, eosinófilos y basófilos. PGD₂ es el ligando natural para CRTh2. De esta
manera, los antagonistas que inhiben el enlace de CRTh2 y PGD₂ son útiles en el tratamiento de condiciones alérgicas
y anti-inflamatorias. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

35 Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas, resultando, por ejemplo, en la reducción del daño tisular, de la inflamación de las vías
aéreas, de la hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades obstructivas
o inflamatorias de las vías aéreas, a las cuales la presente invención es aplicable incluyen asma independientemente del
tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseca (no-alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada,
40 asma severa, asma de la bronquitis, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de la
infección bacteriana. El tratamiento del asma también se debe entender como aquel que abarca el tratamiento
de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que muestran síntomas de sibilancia y diagnosticable o
diagnosticada como “niños con sibilancias”, una categoría establecida de pacientes de principal preocupación médica
y ahora identificada generalmente como asmáticos incipientes o de fase temprana. (para conveniencia esta particular
condición asmática se conoce como “síndrome del niño sibilante”).

45 La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por la reducción de la frecuencia o severidad
del ataque sintomático, por ejemplo, de ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en función pulmonar o
mejorada hiperreactividad de las vías aéreas. Además se puede evidenciar por las necesidades reducidas de otra, terapia
sintomática, i.e., la terapia a o a la intención de restringir o abortar el ataque sintomático cuando sucede, por
ejemplo, anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma pue-
de, en particular, ser aparente en sujetos propensos a “morning dipping”. “Morning dipping” es un síndrome asmático
50 reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizados por ataque asmático, por ejemplo, entre
las horas de aproximadamente 4-6 AM, i.e., en un plazo normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de
asma sintomática administrada previamente.

55 Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas y condiciones para las cuales la presente invención
es aplicable incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS), enfermedad
pulmonar o de las vías aéreas, pulmonar obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica
o disnea asociada con esta, enfisema, también como exacerbación de hiperreactividad de las vías aéreas consecuente
60 a otra terapia de fármacos, en particular, otra terapia de fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tra-
tamiento de bronquitis independientemente del tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica,
catarral, de croupus, crónica o ftinoide. Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas, para las
cuales la presente invención es aplicable incluyen pneumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocu-
pacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por la obstrucción de las vías aéreas, ya sea crónica o aguda,
y ocasionada por la inhalación repetida de polvos), independientemente del tipo o génesis incluyendo, por ejemplo,
65 aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Teniendo en cuenta su actividad anti-inflamatoria, en particular, en relación con la inhibición de la activación
de los eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con

los eosinófilos, por ejemplo, eosinofilia, en particular, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías aéreas, por ejemplo, involucrando infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares incluyendo hipereosinofilia, ya que afecta las vías aéreas y/o los pulmones, también como, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías aéreas consecuentes o concomitantes con el síndrome de Loffler; neumonía eosinofílica; parasítica, en particular,

- 5 metazoario, infestación incluyendo eosinofilia tropical; aspergilosis broncopulmonar; poliarteritis nodosa incluyendo síndrome de Churg-Strauss; granuloma eosinofílico; y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías aéreas ocasionadas por la reacción al fármaco.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel,
10 por ejemplo, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitíligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pemphigus, epidermolisis bullosa adquirida y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en
15 particular, enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y condiciones de los ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal; enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica; y enfermedad inflamatoria, en la cual las reacciones autoinmunes se implican o que tienen un componente autoinmune o etiológico, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática; lupus
20 eritematoso sistémico; policondritis; escleroderma; granulomatosis de Wegener; dermatomiositis; hepatitis activa crónica; miastenia gravis; síndrome de Steven-Johnson; sprue idiopático; enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn; oftalmopatía endocrina; enfermedad de Grave; sarcoidosis; alveolitis; pneumonitis por hipersensibilidad crónica; esclerosis múltiple; cirrosis biliar primaria; uveitis (anterior y posterior); queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal; fibrosis pulmonar intersticial; artritis psoriática; y
25 glomerulonefritis, con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambios mínimos.

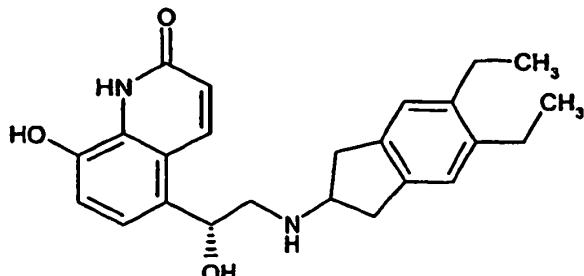
Otras enfermedades o condiciones que pueden ser tratadas con agentes de la invención incluyen shock séptico;
30 artritis reumatoide; osteoartritis; enfermedades proliferativas, tales como cáncer; aterosclerosis; rechazo del trasplante alogénico después del trasplante; accidente cerebrovascular; obesidad; restenosis; diabetes, por ejemplo, diabetes melitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes melitus tipo II; enfermedades diarréicas; lesiones por isquemia/reperfusión; retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por el oxígeno hiperbárico; y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción del humor acuoso ocular, tal como glaucoma.

35 La eficacia de un agente de la invención en inhibición de las condiciones inflamatorias, por ejemplo, en enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, se pueden demostrar en un modelo de animal, por ejemplo, un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías aéreas u otras condiciones inflamatorias, por ejemplo, como se describe por Szarka *et al.*, J Immunol Methods, Vol. 202, pp. 49-57 (1997); Renzi *et al.*, Am Rev Respir Dis, Vol. 14g, pp. 932-939 (1993); Tsuyuki *et al.*, J Clin Invest, Vol. 96, pp. 2924-2931 (1995); Cemadas *et al.*, Am J Respir Cell Mol Biol, Vol. 20, pp. 40 1-8 (1999); y Williams and Galli, J Exp Med, Vol. 192, pp. 455-462 (2000).

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para su uso en combinación con
45 otras sustancias farmacéuticas, tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas, tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación necesaria o potenciales efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado por separado, antes de, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica. Por consiguiente la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describe anteriormente con una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o anti-tusiva, dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacéutica que está en la misma o diferente composición farmacéutica.

Tales fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida,
55 beclametasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida o mometasona furoato; o esteroides, descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/00879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 y WO 03/072592, WO 04/039827, WO 04/066920; agonistas del receptor glucocorticoide no-esteroidal, tales como aquellos descritos en WO 00/00531, WO 02/10143, DE 10261874, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/019935, WO 04/018429 WO 04/063163, WO 04/005229, WO 03/086294 y WO 04/26248, 60 WO 04/071389; antagonistas de LTB4, tales como aquellos descritos en U.S. Patent No. 5,451,700; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO03/104204, WO03/104205, WO04/000814, WO04/000839 y WO04/005258 (Merck), también como aquellos descritos en WO98/18796 y WO03/39544; agonistas de A2a, tales como aquellos descritos en EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO94/17090, WO96/02543, WO96/02553, WO98/28319, WO99/24449, WO99/24450, WO99/24451, WO99/36877, WO99/41267, WO99/67263, WO99/67264, WO99/67265, WO99/67266, WO00/23457, WO00/77018, WO00/78774, WO01/23399, WO01/27130, WO01/27131,

WO01/60835, WO01/94368, WO02/00676, WO02/22630, WO02/96462 y WO03/086408; antagonistas de A2b, tales como aquellos descritos en WO02/42298; y agonistas del beta (β)-2-adrenoceptor, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y compuestos (en la forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 00/75114, cuyo documento se incorpora aquí por referencia, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de estas, especialmente un compuesto de fórmula



10

15

20

y las sales farmacéuticamente aceptables de este, también como los compuestos (en la forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601. Qetros agonistas del β -2-adrenoreceptor incluyen los compuestos de JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, U.S. Patent No. 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, 25 WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/042160, WO 03/091204, WO 03/042164, WO 03/099764, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/032921, WO 04/037773, WO 04/037807, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618, WO 04/046083, WO 04/033412, WO 04/037768, WO 04/037773 y EP 1440966.

Tales fármacos broncodilatadores incluyen los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, el bromuro de ipratropio, el bromuro de oxitropio, la sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), pero también aquellos descritos en WO 04/096800, WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 0424021, U.S. Patent No. 5,171,744, U.S. Patent No. 3,714,357 y WO 03/33495.

Tales sustancias farmacéuticas anti-histamínicas co-terapéuticas incluyen cetirizina clorhidrato, acetaminofen, cle-mastina fumarato, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y fexofenadina clorhidrato.

Las combinaciones de los agentes de la invención y esteroides, agonistas β -2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4 se pueden utilizar, por ejemplo, en el tratamiento de CQPD o, particularmente, asma. Las combinaciones de los agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas del receptor de la dopamina o antagonistas de LTB4 se pueden utilizar, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, CQPD.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios, son aquellas con antagonistas de los receptores de la quimioquina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5; particularmente útiles son los antagonistas de CCR-3, tales como aquellos descritos en WO 02/026723, especialmente la 4-{[(S)-4-(3,4-diclorobenzil)-morfolin-2-ilmetil]-ureidometil}-benzamida y aquellos descritos en WO 03/077907, WO 03/007939 y WO 02/102775.

También especialmente útiles son los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas de Takeda, tales como N-[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-H-piran-4-aminio cloruro (TAK-770); y antagonistas de CCR-5, descritos en U.S. Patent No. 6,166,037, WO 00/56558 y WO 00/66559.

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, vía oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; vía parenteral, por ejemplo, vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías aéreas; vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; vía tópica a la piel, por ejemplo, en el tratamiento de dermatitis atópica; o vía rectal, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluente o portador farmacéuticamente aceptable de este. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamínico, como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el oficio galénico. De esta manera, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de entrega transdérmicos, por ejemplo,

ES 2 335 519 T3

parches. Las composiciones para la inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras atomizables o formulaciones en polvo seco.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías aéreas.

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir las condiciones alérgicas o inflamatorias que comprenden la administración a un paciente con necesidad de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la presente invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en el oficio, tal como etanol (hasta 20% en peso); y/o uno o más agentes tensoactivos, tales como ácido oleico o sorbitan trioleato; y/o uno o más agentes espesantes, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) que tiene un diámetro de partícula hasta 10 micrones, opcionalmente juntos con un diluente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), ya sea disuelto o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente, tal como etanol o propileno glicol y un estabilizador, que puede ser un agente tensoactivo.

La invención incluye:

- (a) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo, en una composición en aerosol u otra atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo, forma micronizada;
- (b) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable;
- (c) un producto farmacéutico que comprende dicho agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- (d) un dispositivo de inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se trata, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosis diarias apropiadas para la administración oral son del orden de 0.01-100 mg/kg.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citadas en la descripción

- WO 03101981 A [0007]
- WO 2005116001 A [0007]
- EP 612723 A [0041] [0068]
- WO 2005037196 A [0058]
- WO 2004014382 A [0066] [0069] [0070]
- WO 20041014382 A [0069]
- WO 0288167 A [0103]
- WO 0212266 A [0103]
- WO 02100879 A [0103]
- WO 0200679 A [0103]

ES 2 335 519 T3

- WO 03035668 A [0103]
- WO 03048181 A [0103]
- 5 • WO 03062259 A [0103]
- WO 03064445 A [0103]
- 10 • WO 03072592 A [0103]
- WO 04039827 A [0103]
- WO 04066920 A [0103]
- 15 • WO 0000531 A [0103]
- WO 0210143 A [0103]
- DE 10261874 [0103]
- 20 • WO 03082280 A [0103]
- WO 03082787 A [0103]
- 25 • WO 03104195 A [0103]
- WO 03101932 A [0103]
- 30 • WO 04019935 A [0103]
- WO 04018429 A [0103]
- WO 04063163 A [0103]
- 35 • WO 04005229 A [0103]
- WO 03086294 A [0103]
- WO 0426248 A [0103]
- 40 • WO 04071389 A [0103]
- US 5451700 A [0103]
- 45 • WO 03104204 A [0103]
- WO 03104205 A [0103]
- WO 04000814 A [0103]
- 50 • WO 04000839 A [0103]
- WO 04005258 A [0103]
- 55 • WO 9818796 A [0103]
- WO 0339544 A [0103]
- 60 • EP 1052264 A [0103]
- EP 1241176 A [0103]
- EP 409595 A2 [0103]
- 65 • WO 9417090 A [0103]
- WO 9602543 A [0103]

ES 2 335 519 T3

- WO 9602553 A [0103]
- WO 9828319 A [0103]
- 5 • WO 9924449 A [0103]
- WO 9924450 A [0103]
- 10 • WO 9924451 A [0103]
- WO 9936877 A [0103]
- 15 • WO 9941267 A [0103]
- WO 9967263 A [0103]
- 20 • WO 9967264 A [0103]
- WO 9967265 A [0103]
- 25 • WO 9967266 A [0103]
- WO 0023457 A [0103]
- 30 • WO 0077018 A [0103]
- WO 0078774 A [0103]
- 35 • WO 0123399 A [0103]
- WO 0127130 A [0103]
- WO 0127131 A [0103]
- 40 • WO 0160835 A [0103]
- WO 0194368 A [0103]
- WO 0200676 A [0103]
- 45 • WO 0222630 A [0103]
- WO 0296462 A [0103]
- WO 03086408 A [0103]
- 50 • WO 0242298 A [0103]
- WO 0075114 A [0103]
- 55 • WO 0416601 A [0103]
- JP 05025045 B [0103]
- WO 938007 A [0103]
- WO 9964035 A [0103]
- 60 • US 20020055651 A [0103]
- WO 0142193 A [0103]
- WO 0183462 A [0103]
- 65 • WO 0266422 A [0103]
- WO 0270490 A [0103]

ES 2 335 519 T3

- WO 0276933 A [0103]
- WO 03024439 A [0103]
- 5 • WO 03072539 A [0103]
- WO 03042160 A [0103]
- 10 • WO 03091204 A [0103]
- WO 03042164 A [0103]
- 15 • WO 03099764 A [0103]
- WO 04016578 A [0103]
- 20 • WO 04022547 A [0103]
- WO 04032921 A [0103]
- 25 • WO 04037773 A [0103]
- WO 04037807 A [0103]
- 30 • WO 04039762 A [0103]
- WO 04039766 A [0103]
- 35 • WO 04045618 A [0103]
- WO 04046083 A [0103]
- WO 04033412 A [0103]
- 40 • WO 04037768 A [0103]
- EP 1440966 A [0103]
- WO 04096800 A [0104]
- 45 • WO 0104118 A [0104]
- WO 0251841 A [0104]
- 50 • WO 0253564 A [0104]
- WO 0300840 A [0104]
- WO 0387094 A [0104]
- 55 • WO 0405285 A [0104]
- WO 0200652 A [0104]
- WO 0353966 A [0104]
- 60 • EP 0424021 A [0104]
- US 5171744 A [0104]
- US 3714357 A [0104]
- 65 • WO 0333495 A [0104]
- WO 02026723 A [0107]
- WO 03077907 A [0107]

- WO 03007939 A [0107]

- WO 02102775 A [0107]

5

- US 6166037 A [0108]

- WO 0066558 A [0108]

- WO 0066559 A [0108].

10 **Literatura no-patente citada en la descripción**

- *PEST MANAGEMENT SCIENCE*, 2004, vol. 60, 1063 [0007]

15

- March's Organic Chemistry. *Wiley and Chichester*, 2001 [0025]

- Comprehensive Organic Transformations. *VCH*, 1989 [0025]

- Comprehensive Organic Functional Group Transformations. *Pergamon*, 1995 [0025]

20

- Comprehensive Organic Synthesis. *Pergamon*, 1991 [0025]

- **Pavri; Trudell.** *J Org Chem*, 1997, vol. 62 (8), 2649-2651 [0025]

25

- *Bioorg Med Chem*, 2004, vol. 12 (9), 2021-2034 [0036]

- *J Med Chem*, 1989, vol. 32, 2436-2442 [0050] [0062] [0064]

- E. E. **Gilbert**. *Synthesis*, 1969, vol. 1-10, 6 [0052]

30

- **Szarka et al.** *J Immunol Methods*, 1997, vol. 202, 49-57 [0101]

- **Renzi et al.** *Am Rev Respir Dis*, 1993, vol. 148, 932-939 [0101]

35

- **Tsuyuki et al.** *J Clin Invest*, 1995, vol. 96, 2924-2931 [0101]

- **Cemadas et al.** *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, vol. 20, 1-g [0101]

40

- **Williams; Galli.** *J Exp Med*, 2000, vol. 192, 455-462 [0101].

45

50

55

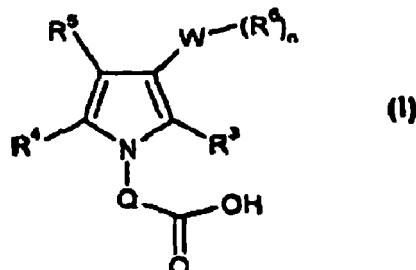
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



10

15

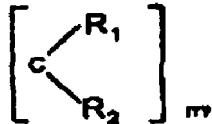
en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable,

20

en donde

Q es

25



30

R¹ y R² son, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, o juntos con el átomo de carbono al cual se unen forman un grupo cicloalifático C₃-C₈ divalente;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₈;

35

R³ es ciano;

40

R⁶ se selecciona de H, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, nitro, ciano, SO₂R^{6a}, alquilcarbonil C₁-C₈, alcoxicarbonil C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, -SR^{6b}, carboxi, carboxi-alquilo C₁-C₈) amino, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, SO₂NR^{6c}R^{6d}, -C(O)NR^{6e}R^{6f}, hidroxialquilo C₁-C₈, NR^{6g}SO₂R^{6h}, NR⁶ⁱ(CO)R^{6j}, SOR^{6k}, un grupo carbocíclico aromático C₈-C₁₅ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

45

R^{6a}, R^{6k} y R^{6b} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

50

R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} y R^{6f} son independientemente H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo heterocíclico C₄-C₁₀;

55

R^{6g} y R⁶ⁱ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), cianoalquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, haloalquilo C₁-C₈ y un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

60

R^{6h} y R^{6j} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, hidroxialquilo C₁-C₈, amino(alquilo C₁-C₈), alquilamino C₁-C₈(alquilo C₁-C₈), di(alquilo C₁-C₈)amino(alquilo C₁-C₈), y cianoalquilo C₁-C₈;

65

W se selecciona del grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y heterociclo de 4- a 10-miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre;

m es un número entero seleccionado de 1-3; y

ES 2 335 519 T3

n es un número entero seleccionado de 1-4;

con la condición de que se excluyan los compuestos

5 ácido [3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-acético;

N-(2-carboxietil)-3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)pirrol;

10 N-(3-carboxipropil)-3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)pirrol y N-(1-carboxietil)-3-ciano-4-(2,3-dicloro-fenil)pirrol.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable,

15 en donde los símbolos tienen los siguientes significados independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

(i) R¹ y R² son, independientemente, H o alquilo C₁-C₈;

20 (ii) R³ y R⁴ son H o alquilo C₁-C₈;

(iii) R⁵ es ciano;

(iv) R⁶ es H, halógeno alquilo C₁-C₈ haloalquilo C₁-C₈, ciano, SO₂R^{6a} y -SR^{6b};

25 (v) R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₈, grupo carbocíclico C₃-C₁₅, y haloalquilo C₁-C₈;

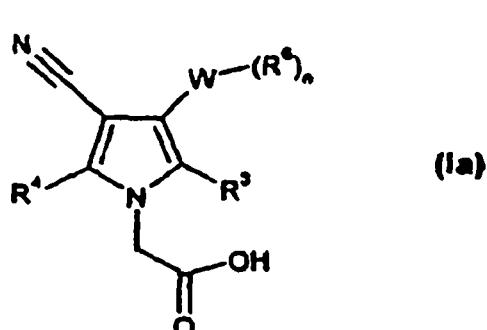
(vi) W es un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ o un grupo heterocíclico de 4- a 10-miembros que tiene uno o más átomos de oxígeno del anillo;

30 (vii) m es 1; y

(viii) n es un número entero seleccionado de 1-4.

35 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia)

40



45

50

55 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en donde

60 R³ y R⁴ son H; y

R⁶ se selecciona de H, halógeno, haloalquilo C₁-C₈, ciano, SO₂R^{6a} y -SR^{6b};

65 R^{6a} y R^{6b} se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, un grupo carbocíclico C₈-C₁₀- y haloalquilo C₁-C₄;

y n es un número entero seleccionado de 2-3.

ES 2 335 519 T3

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado de
[3-(3,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
5 [3-ciano-4-(3,5-dicloro-feno)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-pirrol-1-il]-ácido acético;
10 (3-Ciano-4-fenil-pirrol-1-il)ácido acético;
(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético;
[3-(2-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
15 [3-(3-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-(4-Cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4(4-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
20 [3-Ciano-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
25 [3-Ciano-4-(3-ciano-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4,(3,5-difluoro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(2,5-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
30 [3-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
35 [3-Ciano-4-(2-ciano-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(3-fluoro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(2,6-dicloro-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
40 [3-(2,5-*bis*-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
45 [3-Ciano-4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(2-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
50 [3-Ciano-4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-Ciano-4-(3-trifluorometilsufanil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
55 [3-Ciano-4-(3-metanosulfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-(3-cloro-5-ciano-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
[3-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
60 (3-ciano-4-piridin-3-il-pirrol-1-il)-ácido acético;
3-ciano-4-(3,5-dimetoxi-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
65 (3-benzofuran-2-il-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético;
[3-ciano-4-(3-iodo-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;

ES 2 335 519 T3

- [3-ciano-4-(3-ciano-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- [3-ciano-4-(3-etanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- 5 {3-ciano-4-(3-(piperidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il}-ácido acético;
- {3-ciano-4-[3-(etil-metil-sufamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético;
- 10 {3-ciano-4-[3-pirrolidina-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético;
- [3-ciano-4-(3-dietilsufamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- (3-ciano-4-{3-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il)-ácido acético;
- 15 [3-(3-butilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
- 3-ciano-4-{3-[(2-ciano-etil)-metil-sulfamoil]-5-trifluorometil-fenil}-pirrol-1-il]-ácido acético;
- {3-ciano-4-[3-(morfolina-4-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético;
- 20 {3-ciano-4-[3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético;
- {3-[3-(butil-metil-sulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético;
- 25 [3-ciano-4-(3-ciclobutilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- [3-ciano-4-(3-ciclohexilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- 30 3-ciano-4-(3-trifluorometanosalfonil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- {3-[3-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético;
- {3-[3-cloro-5-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético;
- 35 3-(3-butilsulfamoil-5-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
- {3-[3-cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético;
- (3-{3-cloro-5-[4-(2-ciano-etil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético;
- 40 [3-(3-cloro-5-ethanosulfonil-fenilo-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
- (3-{3-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-4-ciano-pirrol-1-il)-ácido acético;
- {3-[3-(butano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-4-ciano-pirrol-1-il}-ácido acético;
- 45 {3-ciano-4-[3-(propano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético;
- [3-ciano-4-(4'-fluoro-5-trifluorometil-bifenil-3-il)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- 50 3-(3-cloro-5-dimethylsulfamoil-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido acético;
- [3-ciano-4-(3-dimethylsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético;
- {3-ciano-4-[3-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-fenil]-pirrol-1-il}-ácido acético;
- 55 [3-ciano-4-(3-metanosulfonil-5-trifluorometil-fenil)-pirrol-1-il]-ácido acético; y
- 2-[3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-ácido propionico.
- 60
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5 para utilizar como un producto farmacéutico.
- 65 7. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5.

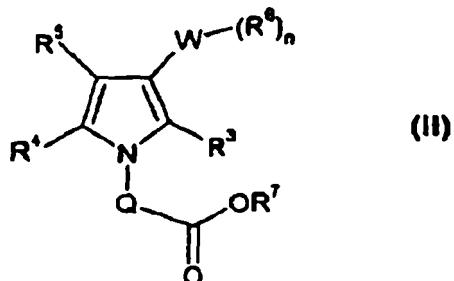
ES 2 335 519 T3

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5 para utilizar en el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías aéreas.

9. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 con una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o anti-tusiva.

10. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de:

- 10 (i) división de un grupo éster -COOR⁷ en un compuesto de fórmula (II)



25 en donde

R⁷ es un alquilo C₁-C₈; y

30 todo lo demás como se define anteriormente; y

(ii) recuperación del compuesto resultante de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

35

40

45

50

55

60

65