



No. 13-016511- -00000-0000

Fecha: 2013-01-29 17:34:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTOS QUE ACTUAN EN MULTIPLES RECEPTORES
DE PROSTAGLANDINA QUE DAN UNA RESPUESTA
ANTIINFLAMATORIA GENERAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC

DOMICILIO 2525 Dupont Drive, Irvine, California, 92612
E.U.A
JERÓNIMO CASTILLO BONILLA

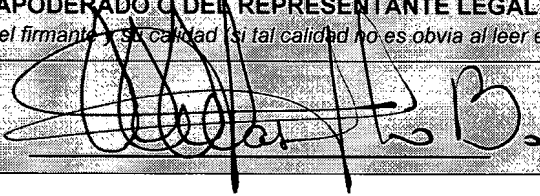
74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US 2011/042729	Fecha Julio 1, 2011
Publicación Internacional No.		WO2012/003414 A1	Fecha Enero 5, 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS QUE ACTUAN EN MULTIPLES RECEPTORES DE PROSTAGLANDINA QUE DAN UNA RESPUESTA ANTIINFLAMATORIA GENERAL.			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
CO7D 231/12; A61K 31/415; A61P 29/00 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN, TIPO
ALLERGAN, INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive	No. TELÉFONO
CIUDAD		Irvine	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		California 92612	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. WOODWARD		David F.	Britanica
2. MARTOS		Josè L.	Britanica
3. WANG		Jenny W.	Estadounidense
4. KANGASMETSA		Hussi J.	Fines
5. CARLING		William C.	Britanica
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1 Estados Unidos de América	California	Lake Forest	22736 Islamare Lane
2 Gran Bretaña	England Essex	Basildon	28 Newberry Side
3 Estados Unidos de América	California	Newport Coast.	2 Giverny
4			
5. Gran Bretaña	Hertfordshire	Bishop's Stortford	28 Yeomans Close
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ X APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CASTILLO BONILLA		JERÓNIMO	C.C. 79462057 T.P. 104.167
DIRECCIÓN	Calle 93 A N° 14-17, Oficina 311		No. TELÉFONO 2 363493 / 2 363409
CIUDAD	Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO info@pcastillopineda.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN Estados Unidos		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/360.755	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/07/01
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA &
ASSOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent Office obviates the need of presenting special powers with each individual trade mark application.

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

1 Applicant's name	(1)	Poder General	General Power of Attorney
			ALLERGAN, INC.

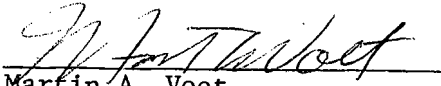
2 Applicant's address	domiciliado en (2)	domiciled in (2)
		2525 Dupont Drive Irvine, CA 92612 USA

3 Date
4 Applicant's signature

nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Bogotá, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado en (3).....	Given and signed in (3).....
.....	Irvine, California.....
.....	April 12, 2005.....

4)Signature (s)


Martin A. Voet
Assistant Secretary

**COMPUESTOS QUE ACTÚAN EN MÚLTIPLES RECEPTORES DE
PROSTAGLANDINA QUE DAN UNA RESPUESTA ANTIINFLAMATORIA
GENERAL**

POR LOS INVENTORES

**DAVID F. WOODWARD, WILLIAM C. CARLING, JOSE L. MARTOS,
JENNY W. WANG Y JUSSI J. KANDASMESTA**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 61/360,755 la cual se presentó el 1 de julio de 2010 y se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención.

Esta invención se relaciona con los compuestos, los procesos para su preparación, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores (PG) de prostaglandina DP₁, FP, TP, EP₁ y EP₄. Los presentes compuestos tienen la estructura general mostrada más abajo y actúan en diferentes receptores de prostaglandina para proporcionar de ese modo una respuesta antiinflamatoria general.

2. Sumario de la técnica relacionada

El receptor EP₁ es un receptor 7-transmembrana y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. La PGE₂ tiene además afinidad por los otros receptores EP (tipos EP₂, EP₃ y EP₄). El receptor EP₁ está asociada con contracción del músculo liso, dolor (en particular inflamatorio, neuropático y visceral), inflamación, actividades alérgicas, regulación renal y secreción de moco gástrico o entérico.

La prostaglandina E₂ (PGE₂) ejerce alodinia a través del subtipo de receptor EP₁ e hiperalgesia a través de los receptores EP₂ y EP₃ en la médula espinal de ratón. Además, se ha demostrado que en los ratones knock-out EP₁ las respuestas de sensibilidad al dolor se redujeron

aproximadamente 50%. El antagonista del receptor EP₁ (ONO-8711) reduce la hiperalgesia y alodinia en un modelo de rata de lesión constrictiva crónica e inhibe la hiperalgesia mecánica en un modelo de roedor de dolor post-operatorio. Se ha demostrado la eficacia de los antagonistas del receptor EP₁ en el tratamiento de dolor visceral en un modelo humano de hipersensibilidad. Así, los ligandos, agonistas o antagonistas de prostaglandina selectivos, dependiendo de qué subtipo de receptor de prostaglandina E se está considerando que tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a un fármaco antiinflamatorio no esteroide convencional, y adicionalmente, inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas y tienen efectos contra el cáncer. Estos compuestos tienen una capacidad disminuida para inducir algunos de los efectos secundarios basados en el mecanismo de los NSAID los cuales son inhibidores indiscriminados de la ciclooxigenasa. Particularmente, los compuestos tienen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido de efectos renales secundarios, un efecto reducido en los tiempos de sangrado y una capacidad disminuida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina. Además, como resultado de las vías de prostaglandinas potencialmente beneficiosas moderadas, estos agentes pueden tener eficacia mejorada sobre los NSAIDS y/o inhibidores COX-2.

(Ver Pub. núm. US 2005/0065200 para otras enfermedades que pueden tratarse por los antagonistas del receptor EP₄.)

El receptor TP (conocido además como TxA₂) es un subtipo de receptor prostanoide estimulado por el tromboxano mediador endógeno. La activación de este receptor resulta en varias acciones fisiológicas que provocan principalmente por sus efectos de constricción del músculo liso y agregante de plaquetas, opuesto así a aquellos de la activación del receptor de prostaciclina.

Los receptores TP se identificaron en riñones humanos en el tejido vascular extraglomerular y glomérulo. La activación de los receptores TP restringe los capilares glomerulares y suprime las tasas de filtración glomerular lo que indica que los antagonistas del receptor TP pudieran ser útiles para la disfunción renal en glomerulonefritis, diabetes mellitus y sepsis.

La activación de los receptores TP induce broncoconstricción, un incremento en la permeabilidad microvascular, formación de edema de la mucosa y secreción de moco, que son

características típicas del asma bronquial. Los antagonistas de TP se investigaron como tratamientos potenciales para el asma y resultaron en, por ejemplo, el Seratrodist (AA-2414) oralmente activo. El ramatroban es otro antagonista del receptor TP que se somete actualmente a los ensayos clínicos fase III como un compuesto anti-asmático.

5

Ya que el receptor DP₁ puede inducir una respuesta asmática en ciertos individuos, los compuestos que tienen propiedades antagonistas de DP₁ pueden ser útiles como fármacos anti-asmáticos. (Ver Pub. núm. 2004/0162323 para la descripción de otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse con antagonistas DP.)

10

Finalmente, el receptor FP modula la presión intraocular y media la contracción del músculo liso de los músculos del esfínter en el tracto gastrointestinal y el útero. Así, los antagonistas del receptor FP son útiles para el tratamiento de los trastornos reproductivos. (Ver patente de Estados Unidos núm. 6,511,999 para otras enfermedades y afecciones que pueden ser tratados con antagonistas del receptor FP.)

15

Como un antecedente adicional de la presente invención, ver la solicitud de patente publicada de Estados Unidos 2007/0060596.

20

Breve resumen de la invención

Esta invención proporciona compuestos, que son ácido 1-[(2-{{(alquil o arilo)metil}oxi}halo o haloalquilo fenil sustituido)alquil]-5-hidrocarbilo o hidrocarbilo-1H-pirazol carboxílico 5-sustituido o ácido alquilenilcarboxílico o un hidrocarbilo o hidrocarbilo sulfonamida sustituido de dicho ácido carboxílico o dicho ácido alquilenilcarboxílico, siempre que sin embargo, dicho

25

compuesto no es un ácido 3-carboxílico, una sulfonamida de este, o un ácido 3-metilenilcarboxílico.

Dicho alquilenilo puede ser etilenilo.

30

Los siguientes términos se usan para definir la invención descrita.

Hidrocarbilo" se refiere a un radical hidrocarburo que tiene solamente átomos de carbono e hidrógeno. preferentemente, el radical hidrocarbilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, con

mayor preferencia de 1 a 12 átomos de carbono y con la máxima preferencia de 1 a 7 átomos de carbono.

“Hidrocarbilo sustituido” se refiere a un radical hidrocarbilo en donde uno o más, pero no todos, los átomos de hidrogeno y/o carbono se reemplazan por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, por ejemplo fluoro, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, fosfato, tiol, etc.

“Metilenilo” se refiere a un grupo enlazante $-\text{CH}_2$.

“Etilenilo” se refiere a un grupo enlazante $-\text{CH}_2\text{CH}_2$.

“Alquilenilo” se refiere a un grupo enlazante de alquilo divalente.

“Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena recta, ramificada o cíclico. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1 a 12 carbonos. Con mayor preferencia, es un alquilo de 4 a 10 carbonos, con la máxima preferencia 4 a 8 carbonos. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, butilo terciario y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste de hidroxilo, ciano, alcoxi, $=\text{O}$, $=\text{S}$, NO_2 , halógeno, dimetil amino, y SH.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado cíclico. Preferentemente, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 12 carbonos. Con mayor preferencia, este tiene 4 a 7 carbonos, con la máxima preferencia 5 ó 6 carbonos.

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

“Arilo carbocíclico” se refiere a un grupo arilo en donde los átomos del anillo son carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos del anillo, siendo carbonos el resto de los átomos del anillo. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Así, los grupos arilo heterocíclicos incluyen furanilo, tienilo, piridilo, 5 pirrolilo, N-alquil pirrol inferior, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y similares. Preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 2 a 10 carbonos. Con mayor preferencia, este tiene 3 a 10 carbonos, con la máxima preferencia 3 carbonos.

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

El compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser un ácido 1-[(2-
15 {[alquil]metil]oxi} halo o haloalquil fenil sustituido)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-etilenilcarboxílico, o un ácido 1-[(2-[[arilo] metil]oxi} halo o haloalquil fenil
15 sustituido)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico fluoro-sustituido alquilsulfonamida o ácido alquenilcarboxílico fluoro-sustituido alquilsulfonamida en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo.

20 Dicho halo o haloalquil fenil sustituido puede seleccionarse del grupo que consiste de trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.

Preferentemente, el compuesto de la presente invención puede ser un trifluorometilsulfonamida en donde dicho arilo es clorofenilo.

25 Con la máxima preferencia dicho alquilo que comprende dicho -{[(alquil)metil]oxi} es 3-pentilo o ciclopentilo.

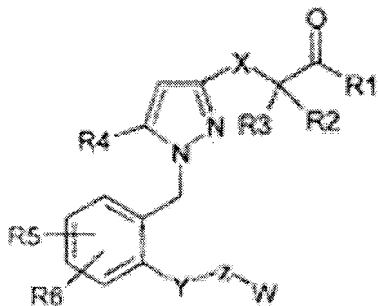
La invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable y con su
30 uso en medicina, en particular su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la acción de ligandos para los receptores de prostaglandina (PG) de DP₁, FP, EP₁ y EP₄. Los compuestos de esta invención son útiles además para tratar afecciones mediadas por la acción de ligandos para el receptor de tromboxano (TP).

Algunas modalidades de la presente invención incluyen:

1. Un compuesto, que es un ácido 1-[(2-[[alquil o arilo]metil]oxi]halo o haloalquil fenil sustituido)alquil]-5-hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido-1H-pirazol carboxílico o ácido alquenilcarboxílico o un hidrocarbilo o hidrocarbilo sulfonamida sustituido de dicho ácido carboxílico o dicho ácido alquenilcarboxílico, siempre que, sin embargo, dicho compuesto no es un ácido 3-carboxílico, una sulfonamida de este, o un ácido 3-metilenilcarboxílico.
2. Un compuesto de acuerdo al párrafo 1 en donde dicho 5-hidrocarbilo es 5-metilo.
3. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 2 en donde dicho halo o haloalquilo fenilalquilo sustituido es halo o haloalquil fenil sustituido)metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 3, que es un ácido 1-[(2-[[alquil]metil]oxi]halo o haloalquil fenil sustituido)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-etilenilcarboxílico, en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo.
5. Un compuesto de acuerdo con el párrafo 3, que es un ácido 1-[(2-[[arilo] metil]oxi]halo o haloalquil fenil sustituido)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico fluoro-sustituido alquilsulfonamida o ácido alquenilcarboxílico fluoro-sustituido alquilsulfonamida, en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo.
6. El compuesto del párrafo 4 en donde dicho halo o haloalquil fenil sustituido se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.
7. El compuesto del párrafo 3 en donde dicho halo o haloalquil fenil sustituido se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.
8. El compuesto del párrafo 1 en donde dicho compuesto es una trifluorometilsulfonamida y dicho arilo es clorofenilo.
9. El compuesto del párrafo 6 en donde dicho alquilo es 3-pentilo,.

10. El compuesto del párrafo 6 en donde dicho alquilo es ciclopentilo.

11. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



5

En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede ser sustituido con fluoro;

10 R_2 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo;

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

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

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

20 R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;

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

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

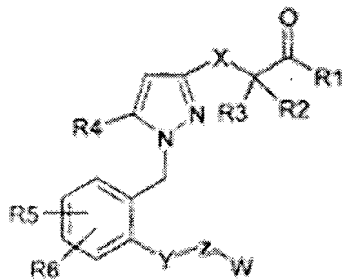
- 5 W se selecciona del grupo que consiste de alquilo y arilo.
12. El compuesto del párrafo 11 en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste de OH y NHSO₂CF₃.
- 10 13. El compuesto del párrafo 12 en donde R₂ y R₃ son H.
14. El compuesto del párrafo 13 en donde R₄ es alquilo.
15. El compuesto del párrafo 14 en donde R₄ es metilo.
- 15 16. El compuesto del párrafo 12 en donde R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquil, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi, ariloxi y R₆ es H.
- 20 17. El compuesto del párrafo 16 en donde R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, alquil, alcoxi, halógeno y alquil y alcoxi fluorados.
18. El compuesto del párrafo 17 en donde R₅ se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo y trifluorometilo.
- 25 19. El compuesto del párrafo 12 en donde Z es (CH₂).
20. El compuesto del párrafo 12 en donde Y es O.
- 30 21. El compuesto del párrafo 12 en donde W se selecciona del grupo que consiste de alquil, bencilil y bencil halógeno-sustituido.

22. El compuesto del párrafo 21 en donde W se selecciona del grupo que consiste de aquilos que tienen de 4 a 7 átomos de carbono.
23. El compuesto del párrafo 22 en donde W es ciclopentilo.
- 5 24. El compuesto del párrafo 11, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de N-(3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida,
- 10 ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico,
- ácido 3-{1-[5-Bromo-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico,
- ácido 3-[1-(5-Bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico,
- 15 y
- ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico.
- 20 25. Un método de preparar ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico que comprende hidrolizar un metil éster del ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, para producir ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico.
- 25 26. El método del párrafo 25 en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo.
27. El método del párrafo 26 en donde dicho haloalquilo es trifluorometilo.
- 30 28. El método del párrafo 25 en donde dicho alcoxi se selecciona del grupo que consiste de alquiloxi en donde dicho alquilo comprende de 4 a 7 átomos de carbono.

29. El método del párrafo 28 en donde dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste de 3-pentilo y ciclopentilmetilo.
30. El método del párrafo 25 en donde dicho ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico se prepara por hidrogenación del metil éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico correspondiente para producir ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico.
31. El método del párrafo 30 en donde dicha hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de platino.
32. El método del párrafo 30 en donde dicho metil éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico se prepara por la reacción de trimetilfosfonoacetato con el {1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído correspondiente para producir dicho metil éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico.
33. Un método para preparar N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida que comprende la Etapa de (a) reaccionar el ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico correspondiente con fluoruro cianúrico para producir 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil fluoruro y (b) reaccionar dicho 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil fluoruro con trifluorometanosulfonamida para producir N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida.
34. El método del párrafo 33 en donde dicha Etapa (a) se lleva a cabo en presencia de piridina.

35 El método del párrafo 33 en donde dicha Etapa (b) se lleva a cabo en presencia de DMAP.

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



En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede ser sustituido con fluoro;

10

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

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

15

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

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

20

R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;

25

R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;

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

Y se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO, SO₂ y $(CH_2)_p$, en donde p es 0 o un entero de 1 a 3; y

5

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

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

10

38. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se relaciona con la inflamación.

39. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP1, FP, EP1, TP y/o EP4 se selecciona del grupo que consiste de afecciones alérgicas, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación del pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunes y autoinmunitarias, afecciones inflamatorias, crecimiento metastásico de tumor, migraña, trastornos de secreción de moco, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, rinitis estacional, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía con derivación, afecciones respiratorias, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño, y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

40. El método del párrafo 37 en donde dicho compuesto se administra como un complemento quirúrgico en oftalmología para la eliminación de cataratas y la inserción de lentes artificiales, procedimientos de implante ocular, queratomía radial fotorefractiva y otros procedimientos láser oftalmológicos.

41. El método del párrafo 37 en donde dicho compuesto se administra como un complemento quirúrgico en un procedimiento que involucra incisiones en la piel, alivio del dolor y la inflamación y formación de cicatriz/queloides post-cirugía, para tratar lesiones deportivas y dolores en general y dolores en los músculos y articulaciones.
- 5
42. El método del párrafo 37 en donde dicha enfermedad o afección mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP, y/o EP₄ es una enfermedad o afección mediada por el receptor EP₁ y/o EP₄.
43. El método del párrafo 42 en donde dicha enfermedad o afección mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ es una afección alérgica.
- 10
44. El método del párrafo 37 en donde dicha afección es alergia dermatológica.
45. El método del párrafo 37 en donde dicha afección es una alergia ocular.
- 15
46. El método del párrafo 37 en donde dicha afección es una alergia respiratoria.
47. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de congestión nasal, rinitis, y asma.
- 20
48. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se relaciona con el dolor.
49. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de artritis, migraña, y dolor de cabeza.
- 25
50. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad está asociada con el tracto gastrointestinal.
- 30
51. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de úlcera péptica, ardor de estómago, esofagitis por reflujo, esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, alrinitis, y síndrome del intestino irritable.

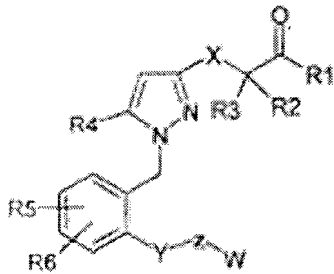
52. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de hiperalgesia y alodinia.
- 5 53. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se relaciona con la secreción de moco.
54. El método del párrafo 37 en donde dicha secreción de moco es gastrointestinal.
- 10 55. El método del párrafo 37 en donde dicha secreción de moco ocurre en la nariz, senos nasales, garganta, o pulmones.
56. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad se relaciona con el calambre abdominal.
- 15 57. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad es el síndrome del intestino irritable.
58. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad es un trastorno de sangramiento.
- 20 59. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad es un trastorno del sueño.
- 25 60. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad es mastocitosis.
61. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad está asociada con la temperatura elevada del cuerpo.
- 30 62. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad está asociada con la hipertensión ocular y glaucoma.

63. El método del párrafo 37 en donde dicha afección o enfermedad está asociada con la hipotensión ocular.

64. El método del párrafo 37 en donde dicha afección se relaciona con procedimientos quirúrgicos para tratar el dolor, inflamación y otras secuelas no deseadas en donde dicho procedimiento quirúrgico incluye incisión, cirugía láser o implante.

65. El método del párrafo 37 donde dicha afección se relaciona con dolor e inflamación y formación de cicatriz y queloide post-cirugía.

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



En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede ser sustituido con fluoro;

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

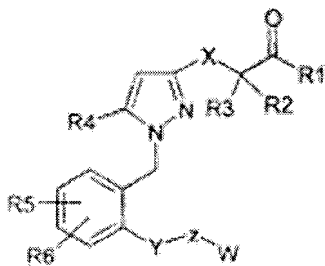
R_3 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo; en donde R_2 y R_3 , individualmente o juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo;

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

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

- R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;
- 5 R₆ se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;
- Z es (CH₂)_m en donde m es 0 o un entero de 1 a 3;
- 10 Y se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO, SO₂ y (CH₂)_p, en donde p es 0 o un entero de 1 a 3; y,
- W se selecciona del grupo que consiste de alquilo y arilo
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de este, en donde dicho producto se envasa y etiqueta para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste de uveítis, afecciones alérgicas, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras
- 20 formas de inflamación del pulmón, insuficiencia cardiaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunes y autoinmunitarias, afecciones inflamatorias, crecimiento metastásico de tumor, migraña, trastornos de secreción de moco,
- 25 congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis estacional, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en transplante de órganos y cirugía con derivación, afecciones respiratorias, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, dolores musculares y dolores, y ayuda quirúrgica
- 30 para minimizar el dolor, inflamación y formación de escara/queloide.

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



En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede ser sustituido con fluoro;

5

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

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

10

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

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

15

R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;

20

R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;

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

25

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

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

5 Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1 y 1a muestran el esquema de reacción para la preparación de los compuestos de esta invención, en donde R es R5 y/o R6 y R2 es Z-W en la siguiente descripción de la presente invención;

- 10 La Figura 2 muestra la modulación de la secreción de IL-8 a partir de macrófagos humanos estimulados por $\text{TNF}\alpha$ (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

La Figura 3 muestra la modulación de la secreción de MCP-1 a partir de macrófagos humanos estimulados por $\text{TNF}\alpha$ (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

- 15 Figura 4 muestra la modulación de la secreción de $\text{TNF}\alpha$ a partir de macrófagos humanos estimulados por LPS (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

- 20 La Figura 5 muestra la modulación de la secreción de MDC a partir de macrófagos humanos estimulados por $\text{TNF}\alpha$ (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

La Figura 6 muestra la modulación de la secreción de RANTES a partir de macrófagos humanos estimulados por LPS (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

- 25 La Figura 7 muestra la modulación de la secreción de MDC a partir de macrófagos humanos estimulados por LPS (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

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

- 30 La Figura 9 muestra la modulación de la secreción de RANTES de macrófagos humanos estimulados por $\text{TNF}\alpha$ (n= tres donantes, normalizados por viabilidad celular);

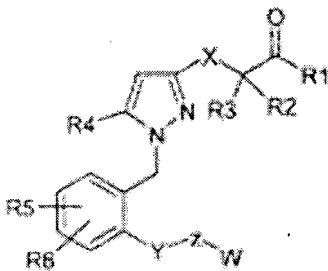
La Figura 10 muestra el efecto de ciertos compuestos de la invención en la comezón conjuntival alérgica;

La Figura 11 muestra el efecto de ciertos compuestos de la invención en la comezón conjuntival alérgica; y,

La Figura 12 muestra que ciertos compuestos de la invención tienen un efecto dependiente de la dosis cuando se prueban en un modelo para uveítis.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona los compuestos que tienen la fórmula general:



En donde R₁ se selecciona del grupo que consiste de OR₇, N(R₇)₂, y N(R₇)SO₂R₇ en donde R₇ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede ser sustituido con fluoro o fluoroalquilo;

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

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

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

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

- R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;
- 5
- R₆ se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;
- 10
- Z es (CH₂)_m en donde m es 0 o un entero de 1 a 3;
- Y se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO, SO₂ y (CH₂)_p, en donde p es 0 o un entero de 1 a 3;
- 15
- W se selecciona del grupo que consiste de alquilo y arilo;
- Preferentemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste de OH y NHSO₂CF₃;
- Preferentemente, R₂ es H;
- 20
- Preferentemente, R₃ es H;
- Preferentemente, R₄ es alquilo;
- 25
- Con mayor preferencia R₄ es metilo;
- Preferentemente, R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi, ariloxi;
- 30
- Con mayor preferencia R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, halógeno y alquilo fluorado y alcoxi fluorado;

- Con la máxima preferencia, R₅ se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo y trifluorometilo;
- Preferentemente, Y es (CH₂);
- 5 Preferentemente, Z es O;
- Preferentemente, W se selecciona del grupo que consiste de isoalquilo, cicloalquilo, fenilo y fenil sustituido con halógeno;
- 10 Con mayor preferencia, W se selecciona del grupo que consiste de isoalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- Con la máxima preferencia, W es ciclopentilo o 3-pentilo;
- 15 Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de N-(3-{1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida,
- ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico,
- 20 ácido 3-{1-[5-bromo-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico,
- ácido 3-[1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico, y,
- ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico.
- Ciertos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos
- 25 para preparar compuestos similares como se exponen en la solicitud de patente publicada de Estados Unidos 2007/0060596 la que se incorpora por este medio como referencia. Como se muestra en la Figura 1 preferentemente, ciertos compuestos preferidos de la presente invención se preparan por la reacción de un {1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído con trimetilfosfonoacetato para producir un metil
- 30 éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico como se muestra en la Figura 1. Preferentemente, dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo. Con mayor preferencia dicho haloalquilo es trifluorometilo.

Preferentemente, dicho alquiloxi se selecciona del grupo que consiste de radicales alquiloxi en donde dicho alquilo es un cicloalquilo o alquilo de cadena ramificada; con mayor preferencia dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena ramificada que tiene de 4 a 7 átomos de carbono cicloalquilmetilo en donde dicho cicloalquilo es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y con la máxima preferencia dicho alquilo es 3-pentilo o ciclopentilmetilo.

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

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

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

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

30

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Los reactivos y condiciones usadas en la Figura 1 y los ejemplos se pueden abreviar como sigue a continuación:

Ac es aceto;

5

DCM es diclorometano;

TFA es ácido trifluoacético;

10 RT es temperatura ambiente;

Ph es fenilo;

DiBAL-H es diisobutilaluminio hidruro;

15

DMF es dimetilformamida;

Et es etilo;

20 THF es tetrahidrofurano;

DMAPI es 4-dimetilaminopiridina;

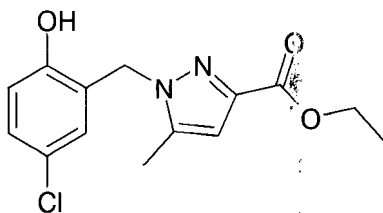
HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico).

25

EJEMPLO 1

N-(3-{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-
PROPIONIL)-C,C,C-TRIFLUOROMETANOSULFONAMIDA, 10.

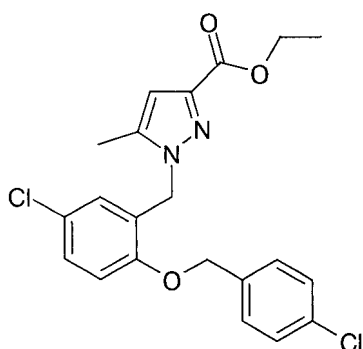
30



Una suspensión de terc-butil éster del ácido N'-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-hidrazinacarboxílico **1** (9.3 mmol) en CH_2Cl_2 se trató con TFA (20 ml) y se agitó a RT toda la noche. Los volátiles se eliminaron *al vacío*. El residuo se disolvió en AcOH (20 ml) y se añadió lentamente a una solución de etil-2,4-dioxopentanoato en AcOH (10 ml). La mezcla resultante se reflujoó por 1 h, se dejó enfriar y se agitó a TA por 16 h. El etil éster del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2** precipitado se filtró y se lavó con éter. El sólido blanco se secó toda la noche en un desecador produciendo 1.2 g (45%).

ETAPA 3

ETIL ÉSTER DEL ÁCIDO 1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO **3**.

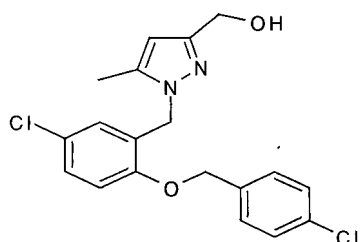


A una solución de etil éster del ácido 1-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **2** (0.6g, 2.0 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron carbonato potásico (0.84 g, 6.1 mmol), yoduro potásico (0.34 g, 2.0 mmol) y 4-clorobencilbromuro (0.38 g, 2.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y los volátiles se eliminaron *al vacío* para dar 0.56g

(71%) de etil éster del ácido 1-(2-benciloxi-5-cloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **3** como un sólido blanco.

ETAPA 4

5 {1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-
METANOL, **4**

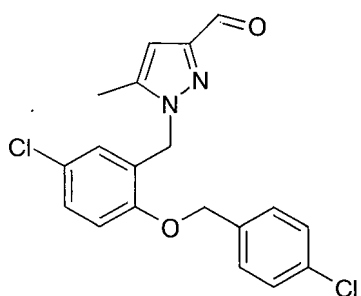


10 A una solución de éster **3** (0.3g, 0.72 mmol) en THF (6 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió 1 M LiAlH₄ en Et₂O (2.2 ml, 2.20 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 2 M NaOH (2 ml) en forma de gotas y el precipitado se eliminó por filtración. Los volátiles se eliminaron *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse para dar alcohol **4** como un sólido blanco, 0.16g (60%).

15

ETAPA 5

{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-
CARBALDEHÍDO, **5**.



20

Una solución de alcohol **4** (0.57g, 1.3 mmol) y 0.5 M Dess-Martin periodinano (9.05 ml, 4.1 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se agitó bajo una atmósfera de N₂ a TA por 3 h. La mezcla de

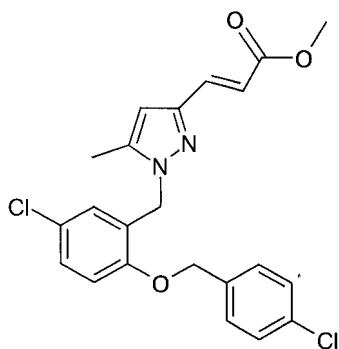
reacción se apagó con una 10 % solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 ml) y se extrajo con más CH_2Cl_2 (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y los volátiles se eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó por MPLC (cartucho de 5 g SiO_2 , eluyente 70 % iso-hexano – 30 % CH_2Cl_2) para dar aldehído 5 0.3g (64 %).

5

ETAPA 6

METIL ÉSTER DEL ÁCIDO (E)-3-{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-ACRÍLICO, 6.

10



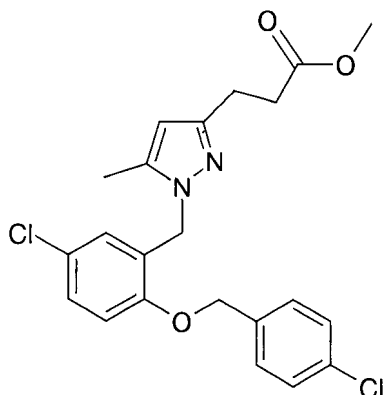
15

Una solución de aldehído 5 (0.25g, 0.65 mmol), LiCl (0.03 g, 1.21 mmol), trimetilfosfonoacetato (0.11 ml, 0.71 mmol) y DBU (0.19 ml, 1.21 mmol) en CH_3CN (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de N_2 a TA por 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre 2 M HCl (15 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 sat. (15 ml), salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y los volátiles se eliminaron *al vacío* para dar un éster crudo 6, 0.31g (99 %).

20

ETAPA 7

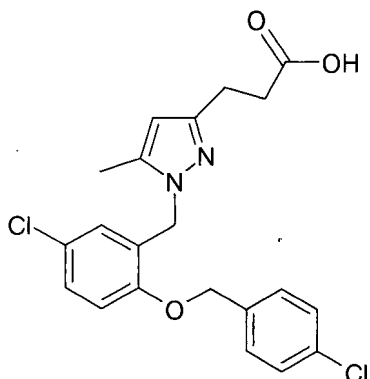
METIL ÉSTER DEL ÁCIDO 3-{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-PROPIÓNICO, 7.



Una suspensión de éster insaturado **6** (0.31g, 0.65 mmol) y 5 % Pt/C (0.01 g) en THF (6 ml) y MeOH (12 ml), previamente purgado con nitrógeno, se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a RT toda la noche. El platino se eliminó por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó hasta secarse para proporcionar el éster saturado **7**, 0.31g (99 %).

ETAPA 8

10 ÁCIDO 3-{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-PROPIÓNICO **8**.

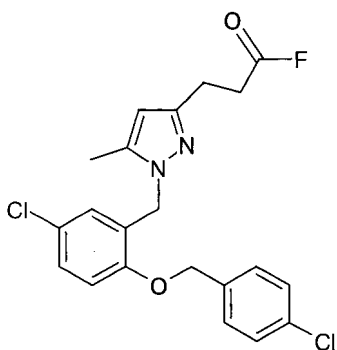


15 A una solución de éster **7** (0.31g, 0.65 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de LiOH (0.06 g, 1.40 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA toda la noche. Los volátiles se eliminaron *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó hasta pH 1

con 2 M HCl. El ácido **8** se aisló por filtración como un sólido blanco y se lavó con agua y se secó toda la noche sobre KOH en un desecador para producir 0.09g (34 %).

ETAPA 9

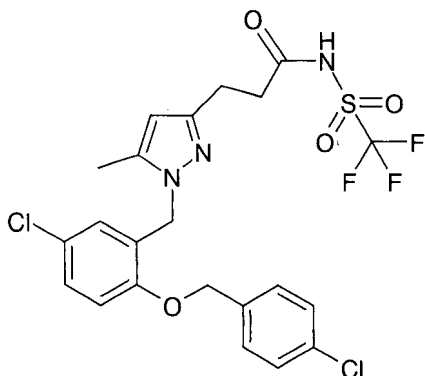
- 5 3-{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-
PROPIONIL FLUORURO 9.



- 10 A una solución de ácido **8** (0.19g, 0.46 mmol) en THF seco bajo una atm. de N₂ se añadió 60 µl de piridina y 300 µl (3.4 mmol) de fluoruro cianúrico. La mezcla se reflujoó por 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, los solventes se eliminaron al vacío para producir 0.14g (72%) de fluoruro ácido crudo. El fluoruro ácido crudo se usó en la próxima etapa sin purificación
- 15 adicional

ETAPA10

N-(3-{1-[5-CLORO-2-(4-CLORO-BENCILOXI)-BENCIL]-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL}-PROPIONIL)-C,C,C-TRIFLUORO-METANOSULFONAMIDA, 10.



5

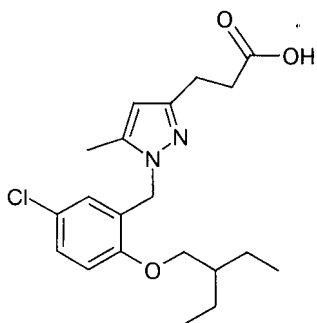
A una solución de fluoruro ácido **9** (0.14g, 0.33 mmol) y DMAP 0.161g (1.3 mmol) en DCM seco, se añadió trifluorometanosulfonamida 0.147g (0.98mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno por 16 horas antes de diluir con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 2M HCl, seguido por salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse. La acil sulfonamida cruda **10** se purificó en sílice para producir 0.13g como un sólido blanco (72 %).

10

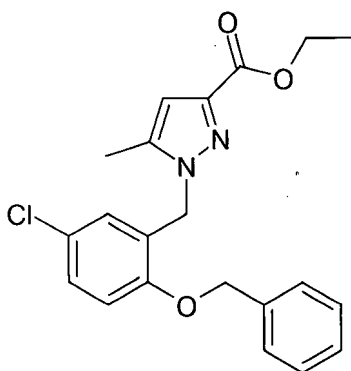
Ejemplo 2

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

15 Etapa1



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

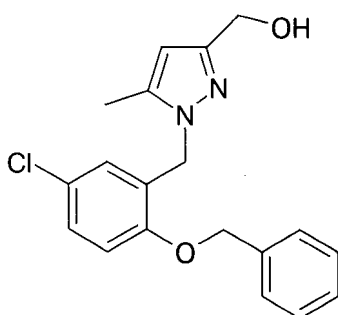


El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, Etapa 3 pero sustituyendo bromuro de 4-clorobencilo con bromuro de bencilo.

5

Etapa 2

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

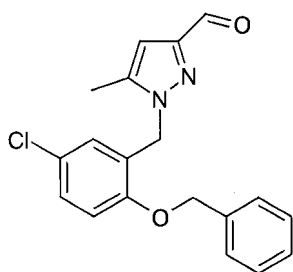


10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, Etapa 4.

Etapa 3

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

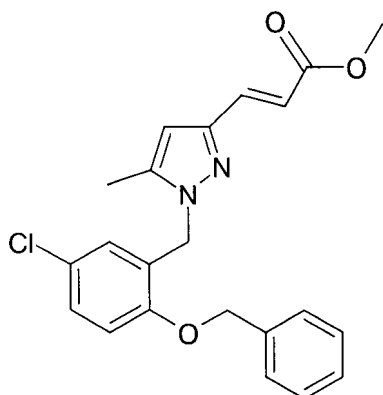
15



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

5 Etapa 4

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



10 A una solución agitada de aldehído **13**, (1g, 2.9mmol) en THF se añadió (metoxycarbonilmetileno)trifenilfosforano, 2g (6mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con 2M HCl, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El éster insaturado crudo **14** se purificó en sílice para producir 1.2 g como un sólido blanco (99 %).

15

Etapa 5

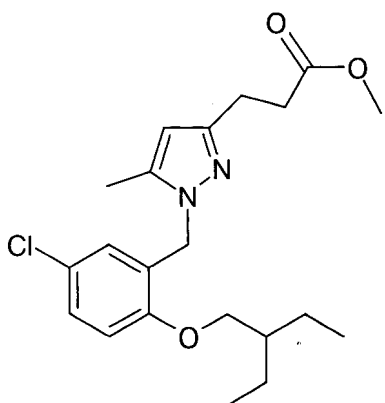
Metil éster del ácido 3-[1-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico, **15**.

Una solución agitada de éster insaturado **14**, (1.2g, 2.9 mmol) y PtO₂, 0.12g en ácido acético (25ml) y HCl conc.(5ml) se hidrogenó a temperatura ambiente por 16 horas. El catalizador se

eliminó por filtración a través de Hyflo y el filtrado se evaporó hasta secarse para proporcionar el éster saturado **15**, 0.8g (90 %).

Etapa 6

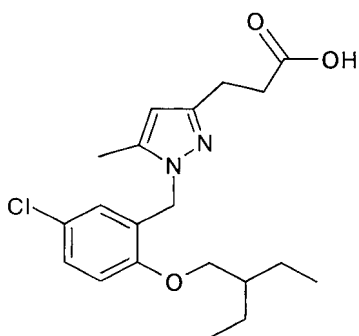
- 5 Metil éster del ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico **16**



- 10 A una solución de metil éster del ácido 3-{1-[5-cloro-2-(2-etil-butoxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico **15** (0.2g, 0.63 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron carbonato potásico 0.15 g (1.26 mmol), yoduro de tetrabutilamonio 0.03g y 3-clorometilpentano 0.15 g (1.26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C en un reactor de microondas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y los volátiles se eliminaron *al vacío* para dar 0.21g
- 15 (84%) del éster de metilo **16** como un sólido blanco.

Etapa 7

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

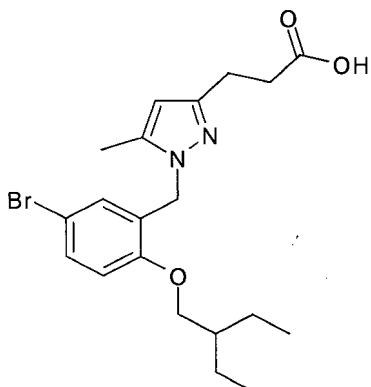


El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, Etapa 8.

Ejemplo 3

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

5



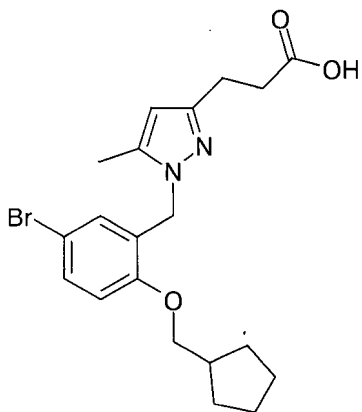
El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 pero comenzando inicialmente (Ejemplo 1 Etapa 1) con 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

10 Ejemplo 3(a)

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

15 Ejemplo 4

Ácido 3-[1-(5-bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico **19**.



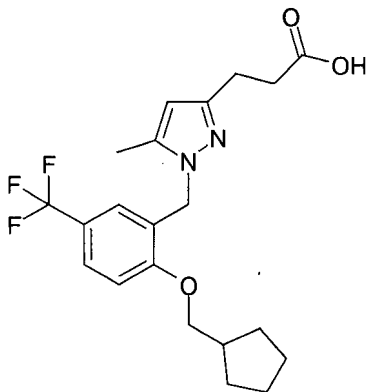
El compuesto del título se preparó siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 pero comenzando inicialmente (Ejemplo 1 Etapa 1) con 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando 3-clorometilpentano en el Ejemplo 2 Etapa 6 con
5 clorometilciclopentano.

Ejemplo 4(a)

Ácido 3-[1-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico se prepara además siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 pero comenzando
10 inicialmente (Ejemplo 1 Etapa 1) con 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído y reemplazando 3-clorometilpentano en el Ejemplo 2 Etapa 6 con clorometilciclopentano.

Ejemplo 5

Ácido 3-[1-(2-ciclopentilmetoxi-5-trifluorometilbencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico,
15 19.



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

5

La presente invención proporciona un método de preparar ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico que comprende hidrolizar un metil éster del ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, para producir ácido 3-{1-[5-
10 halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro- alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo, por ejemplo dicho haloalquilo puede ser trifluorometilo.

Preferentemente, dicho alquiloxi puede seleccionarse del grupo que consiste de alquiloxi en
15 donde dicho alquilo comprende de 4 a 7 átomos de carbono

Preferentemente, dicho alquilo puede seleccionarse del grupo que consiste de 3-pentilo y ciclopentilmetilo.

20 Dicho ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico puede prepararse al hidrogenar el correspondiente metil éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico para producir ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico, por ejemplo dicha
25 hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de platino.

Dicho metil éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico puede prepararse al reaccionar trimetilfosfonoacetato con el correspondiente{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-
30 cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído para producir dicho metil éster del ácido (E)-3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-acrílico.

Como puede entenderse de los ejemplos anteriores, la presente invención proporciona además un método de preparar N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida que comprende la Etapa de (a) reaccionar el ácido 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-
5 alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propiónico correspondiente con fluoruro cianúrico para producir 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil fluoruro y (b) reaccionar dicho 3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil fluoruro con trifluorometanosulfonamida para producir N-(3-{1-[5-halo o haloalquil-2-(4-cloro-benciloxi o
10 4-cloro-alquiloxi)-bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-propionil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida.

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

15

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

20

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

25

En resumen, los ADNc del receptor DP₁, EP₂, y EP₄ de prostanoide humana se co-transfectaron con ADNc G_{qs} quimérico que contienen un epítipo de hemaglutanina (HA); los receptores EP₃ de prostanoide humana se co-transfectaron con G_{qi}-HA quimérico; los ADNc del receptor EP₁, FP, IP, y TP human se expresaron con proteínas G no exógenas. Los ADNc quiméricos de G_{qs} y G_{qi} (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, U.S.A.), así como los ADNc de los receptores

30

prostanoides, se clonaron en un vector pCEP₄ con un marcador de selección de higromicina B. La transfección en células HEK-293 EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) se logró por el reactivo de transfección FuGENE 6 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, Estados Unidos). Los transfectantes estables se seleccionaron de acuerdo con la resistencia a la

higromicina. Debido a que G_{qs} y G_{qi} contenían un epítipo HA, la expresión de la proteína G se detectó por el análisis de transferencia de tipo Western, usando el anticuerpo monoclonal HA anti-ratón y el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP), aunque la expresión funcional de los receptores prostanoides se detectó por tamizaje FLIPR (Matias y otros, 2004). Estas líneas celulares estables se validaron usando los antagonistas publicados previamente a $10\mu\text{M}$ contra diluciones en serie de los agonistas estándares por ensayos funcionales FLIPR para la señalización de Ca^{2+} descrito más abajo).

Los estudios de señalización de Ca^{2+} se realizaron usando un sistema FLIPR TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) en el formato 384. Este es un instrumento de gran productividad para los ensayos basados en célula para monitorear la señalización de Ca^{2+} asociada con GPCR y canales iónicos. Las células se sembraron a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en placas de 384-pocillos de pared negra, fondo claro recubiertas de poli-D-lisina de BioCoat, (BD Biosciences, Franklin lakes, NJ, Estados Unidos) y se dejaron pegar toda la noche en un incubador a 37°C . Las células se lavaron después dos veces con tampón HBSS-HEPES (solución salina balanceada de Hank sin bicarbonato y rojo de fenol, 20mM HEPES, pH 7.4) usando un lavador de microplacas ELx405 Select CW (BioTek, Winooski, VT, Estados Unidos). Después de 60 min de la carga del colorante en la oscuridad usando el colorante sensible a Ca^{2+} Fluo-4AM (Invitrogen, Carlsbad, CA, Estados Unidos), a una concentración final de $2 \times 10^{-6}\text{M}$, las placas se lavaron 4 veces con tampón HBSS-HEPES para eliminar el exceso de colorante y dejar $50\mu\text{l}$ del tampón en cada pocillo. Las placas se colocaron después en el instrumento FLIPR TETRA y se dejaron equilibrar a 37°C . AGN-211377 se añadió en un volumen de $25\mu\text{l}$ a cada pocillo para dar concentraciones finales de $0.1\mu\text{M}$, $0.3\mu\text{M}$, $1\mu\text{M}$, $3\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$, y $30\mu\text{M}$; o $0.067\mu\text{M}$, $0.1\mu\text{M}$, $0.2\mu\text{M}$, $0.3\mu\text{M}$, $0.67\mu\text{M}$, y $1\mu\text{M}$ para las células que sobre-expresan los receptores TP. Después de 4.5 minutos, una dilución en serie de 7 puntos del agonista estándar para el receptor correspondiente, en un volumen de $25\mu\text{l}$ se inyectó a las concentraciones finales de 10^{-11}M a 10^{-5}M en incrementos de la dilución en serie de 10 veces para las células que expresan los receptores DP_1 , EP_1 , EP_2 , EP_3 , EP_4 , FP, e IP humanos recombinantes. El intervalo de dosis para el agonista estándar para los receptores TP humanos recombinantes fue de 10^{-12}M a 10^{-6}M . El tampón HBSS-HEPES se usó como el control negativo para los agonistas estándar. Las células se excitaron con excitación LED (diodo de emisión de luz) a 470-495nm y la emisión se midió a través de un filtro de emisión a 515-575nm. Las placas de ensayo se leyeron por 3.5 minutos usando el FLIPR^{TETRA}.

El pico de incremento en la intensidad de fluorescencia se registró para cada pocillo. En cada placa, los controles negativos, respuesta a la dosis de los controles positivos, y co-tratamientos del antagonista-agonista para cada dosis fueron por triplicado. Los agonistas estándares fueron como sigue: DP =BW 245C, EP₁-EP₄ =PGE₂, FP =17-fenil-PGF_{2α}, IP =Cicaprost, y TP =U-46619. Se esperó un pico de cambio de fluorescencia en cada pocillo que contiene el fármaco con relación a los controles vehículo con el agonista estándar a 10⁻⁶M (el control positivo). Para obtener curvas de concentración-respuesta, los compuestos se probaron por triplicado en cada placa en el intervalo de concentración deseado.

10 Estudios de la señal Ca²⁺ en Receptor DP₂ de Prostanóide Humano Recombinante

Los ensayos funcionales FLIPR se realizaron en Millipore para monitorear la actividad anti-asmática contra los receptores DP₂ humanos establemente expresados en la línea de células huésped registrada Chem-5 por Millipore. Antes de la adición del agonista estándar, los compuestos se mancharon a 10μM junto con el control vehículo (1% etanol en tampón HBSS-HEPES) a través de los pocillos del ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente por 10 minutos en la oscuridad. Después se realizó una dilución en serie de 8 puntos dosis-respuesta de 10⁻¹²M a 10⁻⁵M del agonista estándar PGD₂. Las placas de ensayo se leyeron por 90 segundos usando el FLIPR^{TETRA}. Las mediciones de fluorescencia se recogieron para calcular los valores IC₅₀. Los ensayos se hicieron al menos 3 veces para dar n=3.

Procesamiento de Datos

Todas las placas se sometieron a correcciones de los valores iniciales adecuadas. Los valores de fluorescencia máxima se exportaron. Los datos sin procesar de n=1 se procesaron primero por actividad base usando el ajuste de la curva de regresión no lineal para calcular el porcentaje de actividad de cada punto de dato en relación con el control positivo (=10⁻⁶M del agonista estándar). Después n=3 de estos datos se exportaron al GraphPad Prism 4 para calcular la EC₅₀ promedio del agonista estándar, y la IC₅₀ (la concentración del antagonista requerida para inhibir a la mitad la actividad del agonista estándar) se calcularon usando el ajuste de la curva de regresión no lineal, con limitación de fondo constante igual a 0 y parte superior constante igual a 100. El cálculo de Kb = [concentración del antagonista]/ (IC₅₀/EC₅₀-1). Cuando no se

detectó ningún antagonismo o cuando $K_b \geq 10,000$ nM, el antagonista se definió como no activo (NA).

Los resultados de la prueba anterior se reportan en la TABLA 1, más abajo.

5

TABLA 1

Ejemplo No.	FP	DP ₁	EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄	IP	TP
1	140	280	22	3100	1400	150	620	12
4a	110	280	80	4500	NA	180	1200	3
5	63	220	24	3400	NA	240	6800	7
3a	180	220	71	2900	7100	68	1100	5
4	75	240	24	1200	7800	120	1600	30
3	75	140	40	2300	NA	85	1600	9

(FLIPR) K_b (nM), NA = inactivo

10

Como se muestra en la TABLA 1, los compuestos preferidos de esta invención son antagonistas pan que tienen actividad en los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP, pero son inactivos en los receptores EP₂ y EP₃. Así, estos compuestos tienen un perfil de selectividad biológico que los hace útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones que son mediadas por los receptores EP₂ y/o EP₃, si n los efectos secundarios mediados por los receptores FP, DP, EP₁, EP₄ y TP.

15

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

20

Por ejemplo, dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con la inflamación, o dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP₁, FP, EP₁, TP y/o EP₄ puede seleccionarse del grupo que consiste de afecciones alérgicas, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, uveítis y trastornos relacionados, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación del pulmón, insuficiencia

25

cardiaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de formación y resorción

ósea, trastornos de fertilidad, gangrena, glaucoma, hiperpirexia, enfermedades inmunes y autoinmunitarias, afecciones inflamatorias, crecimiento metastásico de tumor, migraña, trastornos de secreción de moco, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular, hipotensión ocular, osteoporosis, artritis reumatoide, dolor, 5 rinitis estacional, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía con derivación, afecciones respiratorias, hirsutismo, rinorrea, choque, trastornos del sueño, y trastornos del ciclo sueño-vigilia.

Dicho compuesto puede administrarse como un complemento quirúrgico en oftalmología para 10 la eliminación de las cataratas e inserción de lentes artificiales, procedimientos de implante ocular, queratomía radial fotorefractiva y otros procedimientos oftalmológicos con láser o como un complemento quirúrgico en un procedimiento que involucra incisiones en la piel, alivio del dolor y la inflamación y formación de cicatriz/queloides post-cirugía, para tratar lesiones deportivas y dolores en general y dolores en los músculos y articulaciones.

15 Preferentemente, dicha enfermedad o afección mediada por el receptor DP_1 , FP , EP_1 , TP , y/o EP_4 es una enfermedad o afección mediada por el receptor EP_1 y/o EP_4 .

Preferentemente, dicha afección o enfermedad mediada por el receptor DP_1 , FP , EP_1 , TP y/o 20 EP_4 es una afección alérgica, por ejemplo una alergia dermatológica, o una alergia ocular, o una alergia respiratoria, por ejemplo, congestión nasal, rinitis, y asma.

Dicha afección o enfermedad puede estar relacionada con el dolor.

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

Dicha afección o enfermedad puede estar asociada con el tracto gastrointestinal, en donde dicha afección o enfermedad puede ser úlcera péptica, ardor de estómago, esofagitis por reflujo, 30 esofagitis erosiva, dispepsia no ulcerosa, infección por *Helicobacter pylori*, alrinitis, y síndrome del intestino irritable.

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

5

Dicha afección o enfermedad se relaciona con el calambre abdominal, por ejemplo dicha afección o enfermedad puede ser el síndrome del intestino irritable.

10 Dicha afección o enfermedad puede ser un trastorno de sangramiento, o un trastorno del sueño, o mastocitosis.

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

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

La presente invención se relaciona además con un método para tratar la inflamación resultante de enfermedades inflamatorias caracterizadas por infiltración monocítica causada por la secreción de citocinas y/o quimoquinas por administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención

20

El presente hallazgo de que los compuestos de esta invención son efectivos para atenuar la producción de las citocinas de la familia TNF (TNF α), y las citocinas de la familia de la interleucina-1 (IL-1) clásica es especialmente importante. Estas citocinas ejercen un amplio espectro de efectos biológicos y patológicos. Ellas desempeñan funciones claves en la patogénesis de la RA y la inflamación mediante la estimulación de la liberación de múltiples citocinas proinflamatorias, incluyéndolas a ellas mismas, a través de la vía de señalización de NF κ B. Aunque el alivio de los síntomas de RA en 50-65% de los pacientes, un anticuerpo TNF α es muy caro de usar comparado con las moléculas pequeñas químicamente sintetizadas, inconveniencia para administrar usualmente requiriendo inyecciones, y se ha vinculado con la tuberculosis, linfoma, y otros efectos adversos. A diferencia del anticuerpo TNF α que elimina

25

30

totalmente todo el $\text{TNF}\alpha$ circulante en el sistema; los compuestos de esta invención solamente atenúan la producción de $\text{TNF}\alpha$ inhibiendo los receptores PG proinflamatorios. Por lo tanto los efectos adversos asociados con un anticuerpo $\text{TNF}\alpha$ de elevar la tendencia infecciosa y cancerosa son menos probables.

5

Los elementos proinflamatorios TNF , RANTES, y MCP-1 se involucraron en la cascada de eventos en las etapas temprana y tardía de aterosclerosis. Los niveles de MCP-1 en plasma vinculados a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en estudios clínicos. La activación de las plaquetas conduce a la liberación de MIP-1 α , RANTES, e IL-8, que atraen los leucocitos y activan además otras plaquetas. Estas evidencias proporcionan un enlace directo entre la homeostasis, infección, e inflamación y el desarrollo de aterosclerosis. Los compuestos de esta invención son capaces de apuntar a múltiples biomarcadores de la inflamación, trombosis, y aterotrombosis simultáneamente, que pueden conferir potencial farmacéutico en los compuestos de esta invención para el tratamiento de la aterosclerosis y aterotrombosis. Como resultado, es improbable que los compuestos de esta invención se asocien con responsabilidad cardiovascular como en el caso de los COXIB, por el contrario pueden tener incluso un efecto beneficioso en la función cardiovascular.

En resumen, debido a su capacidad de suprimir la síntesis de algunas citocinas/quimocinas proinflamatorias claves IL-8, MCP-1, MDC, RANTES, y $\text{TNF}\alpha$, los compuestos de la presente invención no son solamente al menos tan efectivas como COXIB y NSAID en el tratamiento de la RA, sino que son además una terapia segura en el tratamiento de la RA. Son además una terapia potencial para las enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de esta invención tratan o previenen la inflamación al menos en parte mediante el decrecimiento de la cantidad de secreción de ciertas citocinas y/o quimocinas que resultan de la exposición del paciente a un estimulante.

Particularmente, la secreción de VEGF, MIP-1 β , IL-8, MCP-1, , , , , MDC, y RANTES se reduce en aquellos casos donde dichas secreciones se desencadenan por los lipopolisacáridos (LPS) y o $\text{TNF}\alpha$.

La interleucina-8 (IL-8): funciona como un potente quimioatrayente y activador de neutrófilos, la IL-8 se produce en respuesta al estímulo con IL-1 o TNF α . La IL-8 no solamente explica una proporción significativa de la actividad quimiotáctica por los neutrófilos en los fluidos sinoviales de artritis reumatoide (RA), sino además es un potente factor angiogénico en el líquido sinovial en la RA.

La proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1, o CCL-2): no sólo se cree que desempeña una función en las enfermedades inflamatorias caracterizadas por la infiltración monocítica, tal como artritis reumatoide RA, soriasis, y aterosclerosis, sino que se implica además en otras enfermedades, tales como dermatitis atópica, enfermedad renal, pleurisia, alergia y asma, colitis, endometriosis, polimiositis y dermatomiositis, uveítis, restenosis, inflamación cerebral y obesidad. MCP-1 además controla el tráfico de leucocitos en células vasculares involucradas en la diabetes y aterosclerosis inducida por la diabetes. Los anticuerpos MCP-1 son agentes terapéuticos potenciales para tratar múltiples enfermedades inflamatorias mediadas por MCP-1/CCR2.

Factor de necrosis tumoral α (TNF α): secretado principalmente por los macrófagos y reconocido por su importancia en la activación de la cascada de citocina. TNF α estimula la producción de citocinas/quimoquinas proinflamatorias, colagenasas, metaloproteinasas, y otros mediadores inflamatorios; activa las células endoteliales y neutrófilos; promueve el crecimiento de la célula T- y B-, así como estimula la resorción ósea. El anticuerpo TNF α infliximab no sólo disminuye la producción de citocinas/quimoquinas proinflamatorias locales y sistémicas, sino que además reduce la producción de MMP-3 en suero, la actividad de la óxido nítrico sintasa, liberación de VEGF, y angiogénesis en las articulaciones inflamadas.

La quimocina derivada de macrófago (MDC) induce la quimiotaxis para las células dendríticas derivadas de monocito, células T activadas y células asesinas naturales (NK) (Ho y otros, 2003). Altamente expresada por los tres tipos principales de célula involucradas en la inflamación alérgica: eosinófilos, basófilos, y linfocitos Th2 (García y otros, 2005), así como altamente expresada en dermatitis atópica (Pivaresi y otros, 2005), la MDC desempeña una función en las enfermedades inflamatorias tales como asma alérgica y dermatitis atópica (Ho y otros, 2003). Significativamente aumentada en queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica, la MDC puede ser un candidato terapéutico dirigido a la enfermedad inflamatoria de la

piel tal como la dermatitis atópica (Qi y otros, 2009). MDC está implicado además en la actividad de la enfermedad de RA. Después del tratamiento de combinación con los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad leflunomida y metotrexato en pacientes con RA, las concentraciones en plasma de MCP-1 y MDC fueron significativamente inferiores, y por lo tanto hubo un reclutamiento de células inflamatorias en los sitios de inflamación (Ho y otros, 2003). Además, MDC amplifica también la activación de las plaquetas y se ha asociado con la patogénesis de enfermedades ateroscleróticas que incluyen la trombosis (Gleissner y otros, 2008).

Regulada en la activación, la célula T normal expresada y secretada (RANTES) es un quimioatrayente de los monocitos de la sangre, células T cooperadoras de memoria y eosinófilos, y desempeña una función activa en el reclutamiento de leucocitos en los sitios inflamatorios. Además estimula la liberación de histamina de los basófilos, activa los eosinófilos y causa eosinófilos hipodensos, lo que se asocia con enfermedades tales como asma y rinitis alérgica. El receptor RANTES CCR5 se expresa además en células involucradas en aterosclerosis (por ejemplo monocitos/macrófagos, linfocitos T, o células tipo Th1), y se especializa en mediar la formación de la placa aterosclerótica desencadenada por RANTES (Zernecke y otros, 2008). Igual que MCP-1, la estimulación con RANTES mejora la producción de IL-6 e IL-8 en células sinoviales tipo fibroblasto RA; producción elevada de MMP-3 por los condrocitos, y síntesis de proteoglicano inhibida y liberación mejorada de proteoglicano a partir de los condrocitos (Iwamoto y otros, 2008). Se encontró que MCP-1 y RANTES desempeñan una función importante en la inflamación pulmonar alérgica, infiltración leucocitaria del pulmón, hiper-sensibilidad bronquial, y reclutamiento de eosinófilos en la patogénesis del asma (Conti y otros, 2001). Similar a MCP-1, RANTES mejora además la respuesta inflamatoria dentro del sistema nervioso, el cual desempeña una función aparente en la patogénesis de la esclerosis múltiple (Conti y otros, 2001). Los inhibidores para RANTES pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de la inflamación, trastornos del CNS, enfermedad parasítica, cáncer, enfermedades del corazón y autoinmunes (Castellani y otros, 2007).

Aunque el uso de los compuestos de esta invención se muestra para disminuir la secreción de las citocinas anteriores en las Figuras 2 a 9, se cree que los compuestos de esta invención son

eficaces para disminuir la secreción de ENA-7, PAI-1, CD-10, G-CSF, GM-CSF, IL-1 α e IL-18, también.

5 Los compuestos de esta invención se probaron además para la eficacia en el tratamiento de la uveítis como se describe más abajo.

Uveitis inducida por araquidonato

10 Lo racional para este protocolo es usar araquidonato para producir directamente uveítis en el segmento anterior ocular, en oposición a usar lipopolisacárido (LPS) para la liberación indirecta del ácido araquidónico.

Inducción de uveítis:

15 Conejos macho o hembra pigmentados Dutch Belled conscientes con un peso de 2.5 – 3 kg se usaron para todos los estudios en la lámpara de hendidura in vivo. Cuatro animales se emplearon por grupo de prueba. El ojo derecho de cada animal recibió 35 μ l de la prueba administrada en forma tópica y el ojo izquierdo contralateral de cada animal recibió 35 μ l del vehículo administrado en forma tópica (t = 0 minutos), seguido por 30 minutos después del tratamiento con 35 μ l de 0.5% de araquidonato de sodio sobre la superficie de ambos ojos (t = 30 minutos). Los dos ojos se examinaron en la lámpara de hendidura 60 minutos seguido del
20 reto con araquidonato de sodio (t = 90 minutos) con una ampliación de 16x bajo iluminación de luz blanca y luz azul en un ángulo aproximado de 45° y anchos de ranura 1 mm y 5 mm.

Medición de la infiltración leucocitaria de la cámara anterior:

25 La infiltración leucocitaria de la cámara anterior se midió usando un sistema de puntuación numérico para estimar el número de célula por campo definido por un 5 mm ancho de ranura: 0 = sin células por campo (sin respuesta); 1 = 1 – 10 células por campo (suave); 2 = 11 – 20 células por campo (moderado); 3 = 26 – 50 células por campo (severo); 4 = >50 células por campo (florido). Los resultados se reportaron como la media del valor de puntuación $\pm$ S.E.M.

30 Los resultados se muestran en la Figura 12. En la Figura 12 los compuestos del Ejemplo 3 y 3a se probaron a concentraciones de 0.1, 0.3 y 1 % y se observó una respuesta dependiente de la dosis para cada compuesto.

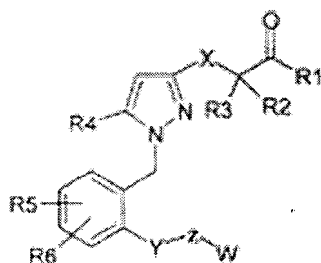
Los compuestos de esta invención se probaron de acuerdo con el método descrito en "Characterization of Receptor Subtypes Involved in Prostanoid-Induced Conjunctival Pruritis and Their Role in Mediating Conjunctival Itching", Vol. 279, No.1,(JPET)279, 137-142' 1996 para su eficacia en el alivio de la comezón. Los resultados se reportaron en las Figuras 10 y 11.

5 Los resultados en ambos experimentos mostró un número significativamente inferior de episodios de comezón-rascado con el uso de los compuestos de las Figuras 3 y 3(a) lo que indica así que los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

10 Los compuestos de las Figuras 3 y 3(a) se probaron para la mutagenicidad por medio de la prueba de Ames usando las cepas TA 98 y TA 100. Los resultados fueron negativos para ambos compuestos.

15 Finalmente, dicha afección que puede tratarse los compuestos de esta invención puede estar relacionada con el dolor y la inflamación y la formación de la cicatriz post-quirúrgica y queloide.

En vista de las varias enfermedades y afecciones que se pueden tratar con las composiciones de esta invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto que
20 tiene la siguiente fórmula



en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste de OR₇, N(R₇)₂, y N(R₇)SO₂R₇ en donde R₇ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquil y arilo pueden
25 ser sustituidos con fluoro;

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

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

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

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

10 R₅ se selecciona del grupo que consiste de H, hidróxi, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidróxi, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;

15 R₆ se selecciona del grupo que consiste de H, hidróxi, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidróxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;

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

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

W se selecciona del grupo que consiste de alquilo y arilo o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de este, en donde dicho producto se envasa y etiqueta para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste de uveítis, afecciones alérgicas, asma, asma alérgica, rinitis alérgica, aterosclerosis, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos óseos, cáncer, transformaciones neoplásicas celulares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación del pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva, retinopatía diabética, enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento de anti-coagulación, enfermedades que requieren control de formación y resorción ósea, trastornos de fertilidad, hiperpirexia, gangrena, glaucoma, hipotermia, enfermedades inmunes y autoinmunitarias, afecciones inflamatorias, crecimiento metastásico de tumor, migraña, trastornos de secreción de moco, congestión nasal, inflamación nasal, enfermedades vasculares oclusivas, hipertensión ocular,

25
30

hipotensión ocular, osteoporosis, dolor, rinitis estacional, congestión pulmonar, hipotensión pulmonar, enfermedad de Raynaud, rechazo en trasplante de órganos y cirugía con derivación, afecciones respiratorias, artritis reumatoide, rinorrea, choque, trastornos del sueño, trastornos del ciclo sueño-vigilia, lesiones deportivas, dolores musculares y dolores, y ayuda quirúrgica para minimizar el dolor, inflamación y formación de escara/queloide.

Aquellos con experiencia en la materia entenderán rápidamente que para la administración los compuestos descritos en la presente descripción pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales, per se, son bien conocidos en la técnica. Específicamente, un fármaco a administrarse sistémicamente, puede formularse como un polvo, píldora, tableta o similar, o como una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para la administración oral o parenteral o inhalación.

Para las formas de dosificación sólidas, los portadores no tóxicos sólidos incluyen, pero sin limitarse a, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, los glicoles de polialquileo, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato magnésico. Las formas de dosificación sólidas pueden ser no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporciona una acción sostenida durante un período más largo. Puede emplearse, por ejemplo, un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Ellos pueden recubrirse además por la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos núms. 4,256,108; 4,166,452; y 4,265,874 para formar tabletas terapéuticas osmóticas para la liberación controlada. Las formas de dosificación líquidas administrables farmacéuticamente pueden, por ejemplo, comprender una solución o suspensión de uno o más de los compuestos de la presente invención y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerina, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a ser administrada puede contener además cantidades menores de sustancias auxiliar no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones de pH y similares. Los ejemplos típicos de tales agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos presentes para preparar tales formas de dosificación se conocen, o resultarán evidentes, para aquellos expertos en esta materia; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.,

16ta Edición, 1980. La composición de la formulación que se va a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles de la presente en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

- 5 La administración parenteral se caracteriza generalmente por la inyección, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Las formulaciones inyectables se pueden preparar en formas convencionales como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en el líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerina, etanol y similares.
- 10 Adicionalmente, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables a ser administradas pueden contener además cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones de pH y similares.

- La cantidad del presente compuesto o compuestos útiles de la presente invención administrados es, por supuesto, dependiente del efecto o efectos terapéuticos deseados, en el mamífero específico que se trata, en la gravedad y naturaleza de la afección del mamífero, en la manera de administración, en la potencia y farmacodinámicas del compuesto o compuestos particulares empleados, y en el criterio del médico que lo prescribe. La dosis terapéuticamente efectiva del compuesto o compuestos útiles se encuentra preferentemente en el intervalo de
- 15
- 20 aproximadamente 0.5 ng/kg/día o aproximadamente 1 ng/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

- Para la aplicación oftálmica, las soluciones frecuentemente se preparan usando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deben mantenerse preferentemente a un pH confortable con un sistema tampón adecuado. Las formulaciones podrían contener también conservantes convencionales, farmacéuticamente aceptables, estabilizantes y surfactantes.
- 25

- Los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un surfactante útil es, por ejemplo, Tween 80. De la misma manera, diversos vehículos preferidos pueden usarse en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero sin limitarse a, alcohol
- 30

polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

5 Los ajustadores de tonicidad pueden adicionarse según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad adecuado, oftálmicamente aceptable.

10 Varios tampones y medios para ajustar el pH pueden usarse siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Como consecuencia, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Los ácidos o bases pueden usarse para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

15 Igualmente, un antioxidante oftálmicamente aceptable para usar en la presente invención incluye, pero sin limitarse a, metabisulfito sódico, bisulfito sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

20 Otros componentes excipientes que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas son los agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque otros agentes quelantes pueden usarse también en lugar de o junto con éste.

25 Para uso tópico se emplean cremas, ungentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la presente invención. Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente un portador farmacéutico, cosolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.

30 La dosis real de los compuestos de la presente invención depende del compuesto específico, y la afección que se trata, la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

La presente invención no se limita en su alcance por las modalidades ejemplificadas, las cuales solo tienen propósito ilustrativo de los aspectos específicos de la invención. Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para

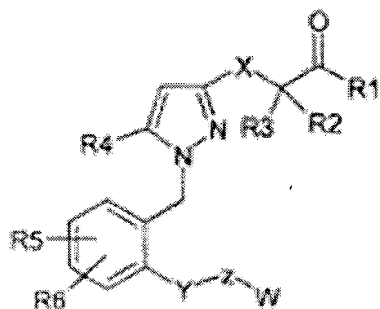
aquellos con experiencia en la materia mediante una lectura cuidadosa de la descripción, incluyendo las reivindicaciones, como fue presentada originalmente. Se pretende que todas esas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto, que es un ácido 1-[(2-{{{alquil o arilo}metil}oxi})halo o haloalquilo fenil sustituido)alquil]-5-hidrocarbil o hidrocarbil sustituido-1H-pirazol carboxílico o ácido alquenilcarboxílico o un hidrocarbil o hidrocarbil sulfonamida sustituido de dicho ácido carboxílico o dicho ácido alquenilcarboxílico, siempre que sin embargo dicho compuesto no sea un ácido 3-carboxílico, una sulfonamida de este, o un ácido 3-metilenilcarboxílico.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho 5-hidrocarbilo es 5-metilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde dicho halo o haloalquilo fenilalquilo sustituido es halo o haloalquilo fenil sustituido)metilo.
4. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 3, que es un ácido 1-[(2-{{{alquil}metil}oxi})halo o haloalquil fenil sustituido)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-etilenilcarboxílico, en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo.
5. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 3, que es un ácido 1-[(2-{{{arilo}metil}oxi})halo o haloalquil fenil sustituido)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico fluoro-sustituido alquilsulfonamida o ácido alquenilcarboxílico fluoro-sustituido alquilsulfonamida, en donde dicho halo se selecciona del grupo que consiste de fluoro, cloro y bromo.
6. El compuesto de la reivindicación 4 en donde dicho halo o haloalquil fenil sustituido se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.
7. El compuesto de la reivindicación 3 en donde dicho halo o haloalquil fenil sustituido se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilfenilo, clorofenilo y bromofenilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es una trifluorometilsulfonamida y dicho arilo es clorofenilo.
9. El compuesto de la reivindicación 6 en donde dicho alquilo es 3-pentilo.

10. El compuesto de la reivindicación 6 en donde dicho alquilo es ciclopentilo.

11. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo pueden ser sustituidos con fluoro;

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

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

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

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

R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;

Z es $(\text{CH}_2)_m$ en donde m es 0 o un entero de 1 a 3;

Y se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO, SO_2 y $(\text{CH}_2)_p$, en donde p es 0 o un entero de 1 a 3; y

5

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

12. El compuesto de la reivindicación 11 en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OH y NHSO_2CF_3 .

10

13. El compuesto de la reivindicación 12 en donde R_2 y R_3 son H.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde R_4 es alquilo.

15

15. El compuesto de la reivindicación 14 en donde R_4 es metilo.

16. El compuesto de la reivindicación 12 en donde R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi, ariloxi y R_6 es H.

20

17. El compuesto de la reivindicación 16 en donde R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, halógeno y alquil y alcoxi fluorados.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en donde R_5 se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo y trifluorometilo.

25

19. El compuesto de la reivindicación 12 en donde Z es (CH_2) .

20. El compuesto de la reivindicación 12 en donde Y es O.

30

21. El compuesto de la reivindicación 12 en donde W se selecciona del grupo que consiste de alquil, bencilil y bencil halógeno-sustituido.

22. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona del grupo que consiste de alquilos que tienen de 4 a 7 átomos de carbono.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde W es ciclopentilo.

5

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

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

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

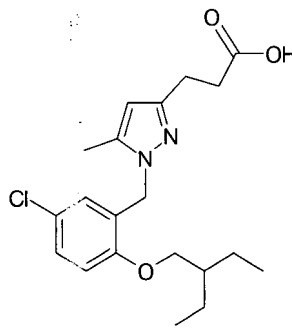
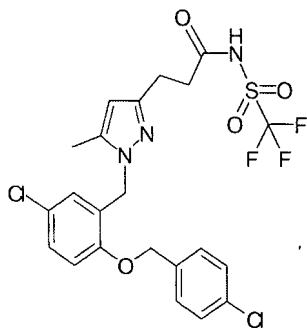
ácido 3-[1-(5-Bromo-2-ciclopentilmetoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-propiónico,

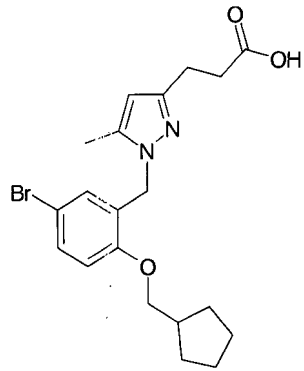
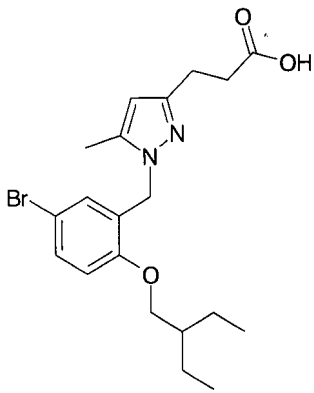
15

y,

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

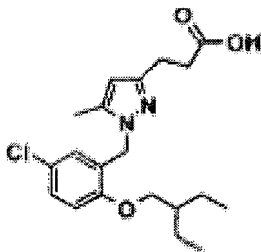
20 25. El compuesto de la reivindicación 11 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de



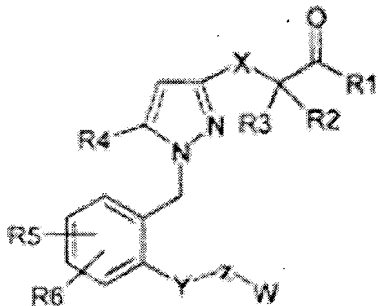


y

5

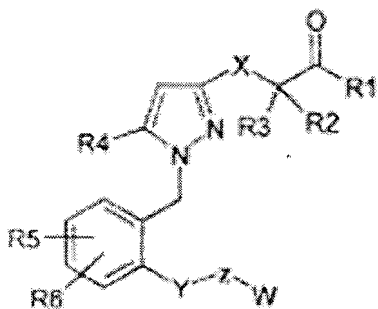


26. Un método para disminuir la secreción de citocinas de un macrófago que comprende
10 administrar un compuesto que tiene la siguiente fórmula



- En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7
se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede
15 ser sustituido con fluoro;

- R_2 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo;
- R_3 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo; en donde R_2 y R_3 , individualmente o
5 juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo;
- X es $(CH_2)_n$ en donde n es 0 o un entero de 1 a 3, siempre que, sin embargo, cuando n sea 0 ó 1, R_1 no es OR_7 o NR_2 ;
- 10 R_4 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y fluoroalquilo;
- R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;
- 15 R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;
- 20 Z es $(CH_2)_m$ en donde m es 0 o un entero de 1 a 3;
- Y se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO, SO_2 y $(CH_2)_p$, en donde p es 0 o un entero de 1 a 3; y
- 25 W se selecciona del grupo que consiste de alquilo y arilo.
27. El método de la reivindicación 26 en donde dicho compuesto se administra para tratar enfermedades o afecciones mediadas por el receptor DP1, FP, EP1, TP y/o EP4.
- 30 28. Un método para disminuir la secreción de una citocina seleccionado del grupo que consiste de VEGF, IL-8, MCP-1, $TNF\alpha$, IL-1 α , MDC y RANTES en un paciente que lo necesita que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula



En donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de OR_7 , $N(R_7)_2$, y $N(R_7)SO_2R_7$ en donde R_7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo y arilo, en donde dicho alquilo y arilo puede ser sustituido con fluoro;

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

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

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

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

R_5 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi o ariloxi;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, hidroxilo, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, halógeno, nitro, amino, ciano e hidroxilo, halógeno, nitro, amino y ciano alquil-sustituido, arilo, alcoxi y ariloxi;

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

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

61

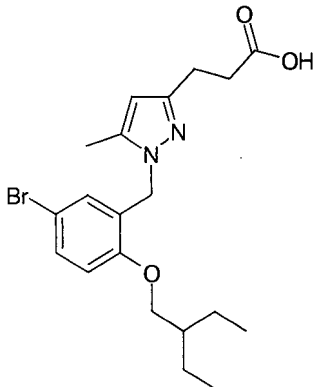
W se selecciona del grupo que consiste de alquilo y arilo.

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 en donde dicha citocina es IL-8 y dicho
5 compuesto se administra para tratar artritis reumatoide.
30. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 en donde dicha citocina es MCP-1 y
dicho compuesto se administra para tratar enfermedades inflamatorias caracterizadas por la
infiltración monocítica, tales como la artritis reumatoide RA, soriasis, y aterosclerosis;
10 dermatitis atópica, enfermedad renal; pleurisia; alergia y asma; colitis; endometriosis;
polimiositis y dermatomiositis; uveítis; restenosis; inflamación cerebral y obesidad; diabetes y
aterosclerosis inducida por la diabetes y enfermedades inflamatorias múltiples mediadas por
MCP-1/CCR2.
- 15 31. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 en donde dicha citocina es MDC y
dicho compuesto se administra para tratar la artritis reumatoide, inflamación, trombosis y
aterosclerosis, fallo renal crónico, enfermedades crónicas del hígado, enfermedad de Alzheimer
y esclerosis sistémica.
- 20 32. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 en donde dicha citocina es RANTES y
dicho compuesto se administra para tratar artritis reumatoide, inflamación, trombosis y
aterosclerosis, asma, incluyendo inflamación pulmonar alérgica, infiltración leucocitaria del
pulmón, hiper-sensibilidad bronquial, y reclutamiento de eosinófilos en la patogénesis del
asma, y rinitis alérgica, esclerosis múltiple, trastornos del CNS, enfermedad parasítica, cáncer,
25 enfermedades del corazón y autoinmunes.
33. Un método de acuerdo con la reivindicación 28 en donde dicha citocina es TNF α y
dicho compuesto se administra para tratar enfermedades que resultan de la estimulación de la
30 producción de citocinas/quimoquinas proinflamatorias, colagenasas, metaloproteinasas, y otros
mediadores inflamatorios; activación de las células endoteliales and neutrófilos; promoción del
crecimiento de células T y B, así como la estimulación de la resorción ósea, la producción de

citocinas/quimoquinas proinflamatorias locales y sistémicas y MMP-3 en suero, actividad de la óxido nítrico sintasa, liberación de VEGF, y angiogénesis en articulaciones inflamadas.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 26 en donde dicho macrófago es un
5 macrófago humano.

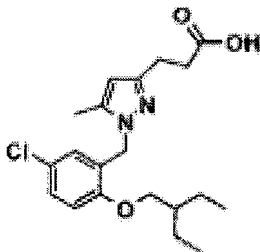
35. Un método para tratar inflamación en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de



10

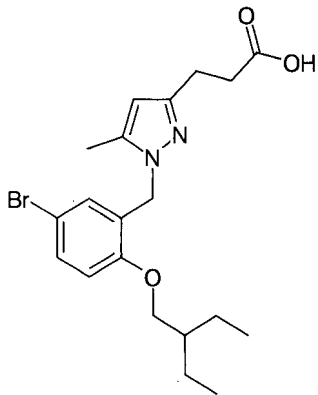
y

15



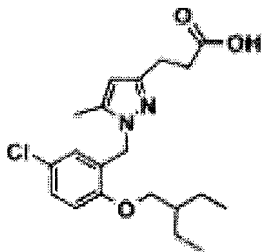
62

36. Un método para tratar uveítis en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de



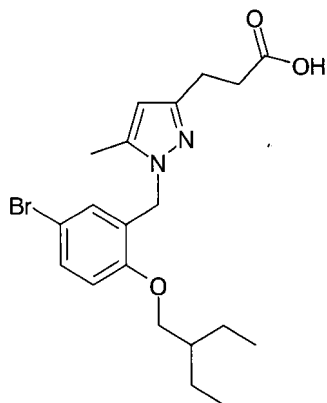
5

y



10

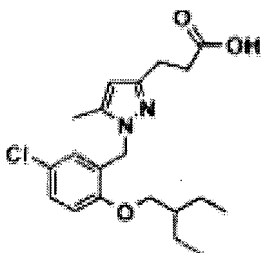
37. Un método para tratar conjuntivitis alérgica en un paciente humano que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de



5

y

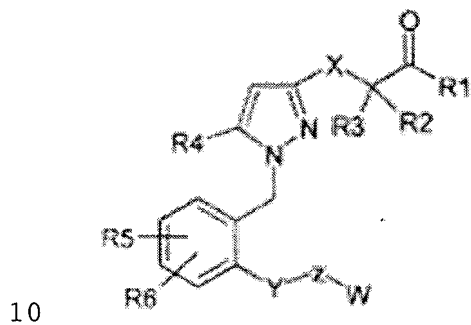
10



65
67

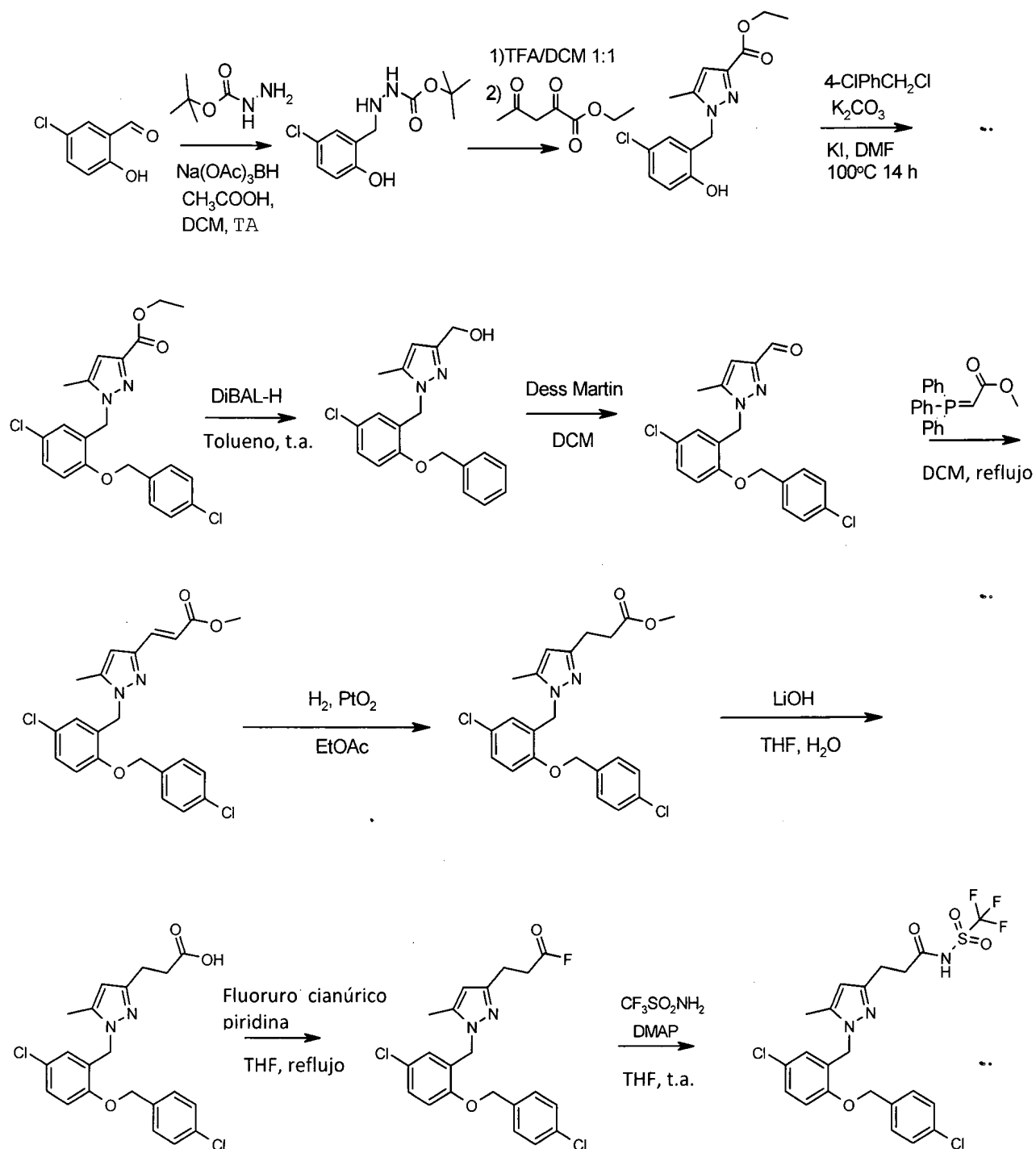
RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto, que es un ácido 1-[(2-{{(alquil o aril)metil]oxi}}halo o haloalquil fenil sustituido)alquil]-5-hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido-1H-pirazol carboxílico o ácido alquénilcarboxílico o un hidrocarbilo o hidrocarbilo sulfonamida sustituido de dicho ácido carboxílico o dicho ácido alquénilcarboxílico, siempre que sin embargo dicho compuesto no sea un ácido 3-carboxílico, una sulfonamida de este, o un ácido 3-metilenilcarboxílico. El compuesto puede representarse por la siguiente fórmula



en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, X, W, X e Y son como se definió en la descripción. Los compuestos pueden administrarse para tratar enfermedades o afecciones mediadas por el receptor DP1, FP, EP1, TP y/o EP4.

FIGURA 1



Preparación del Ejemplo 1

Figura 1a

Preparación de los Ejemplo 2-4

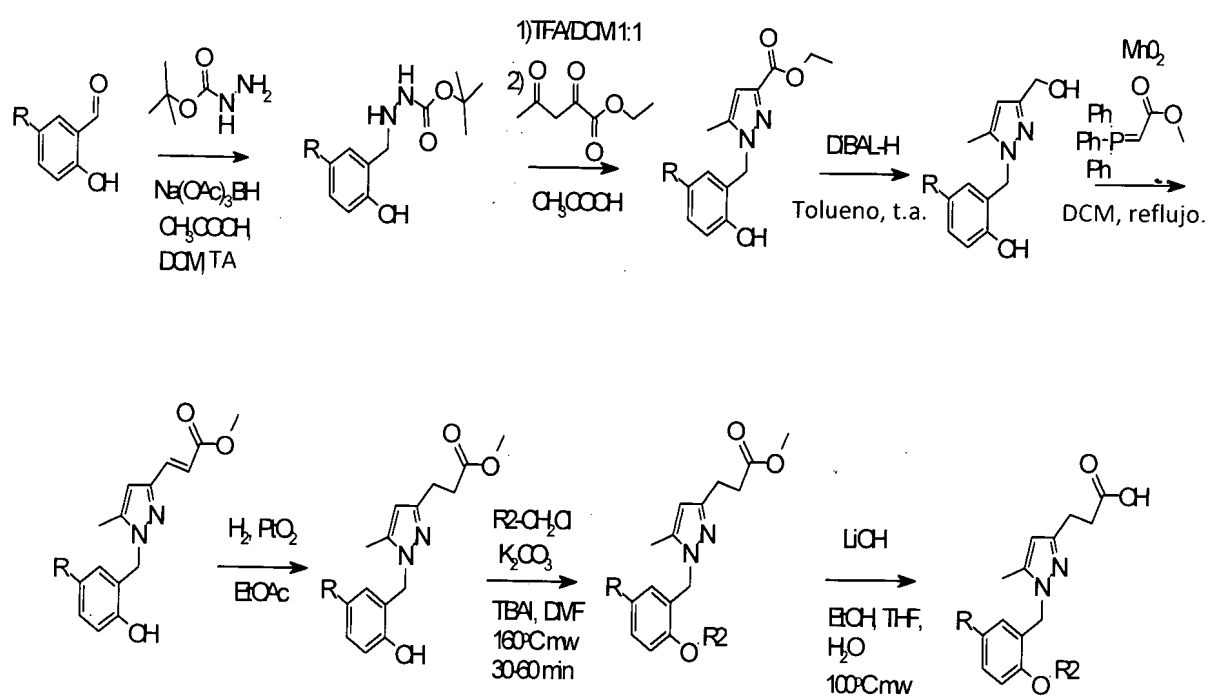


Figura 2. Secreción de IL-8 a partir de macrófagos humanos inducidos por TNFα

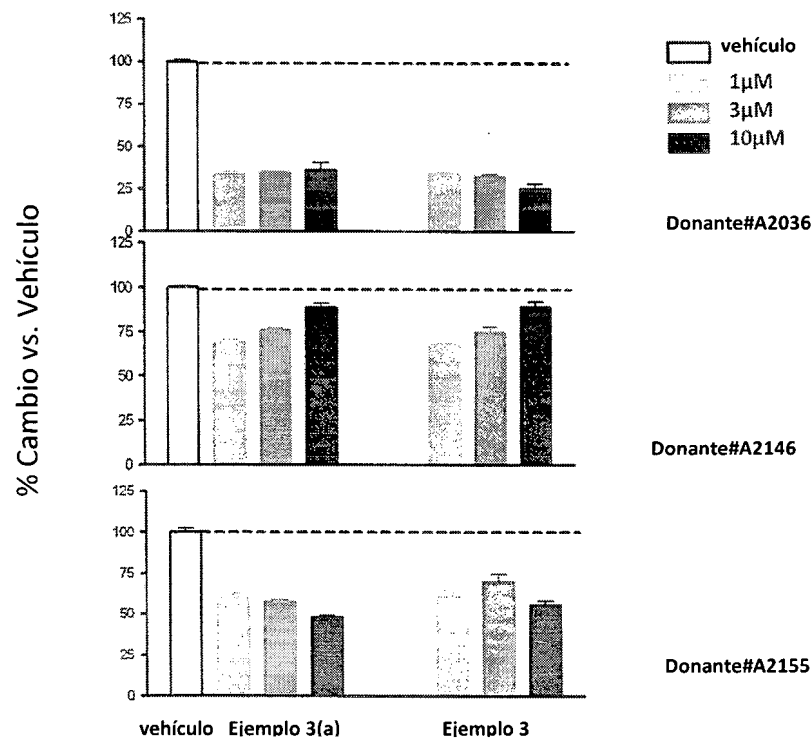
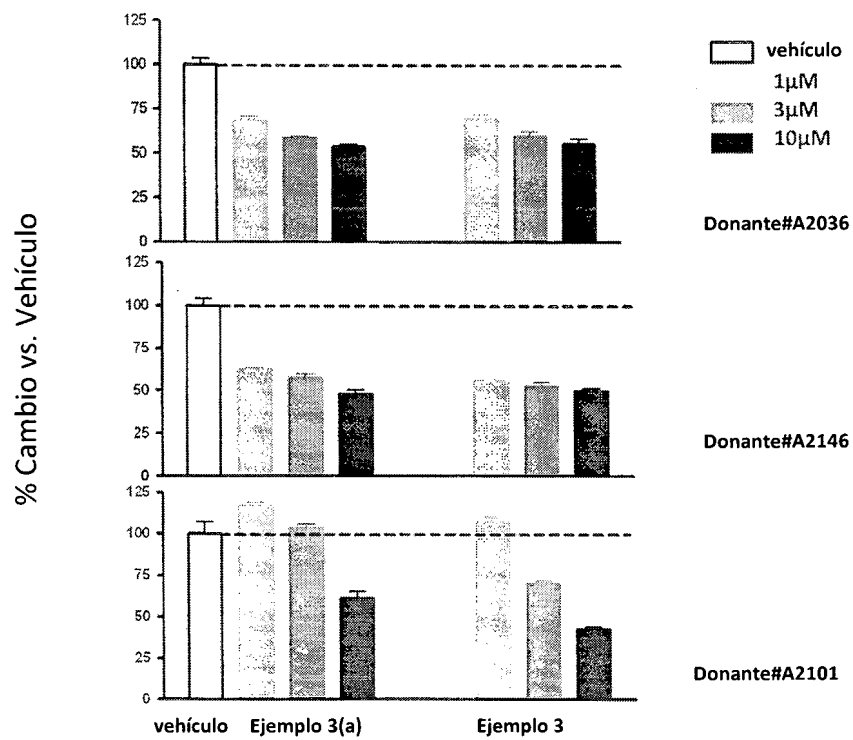
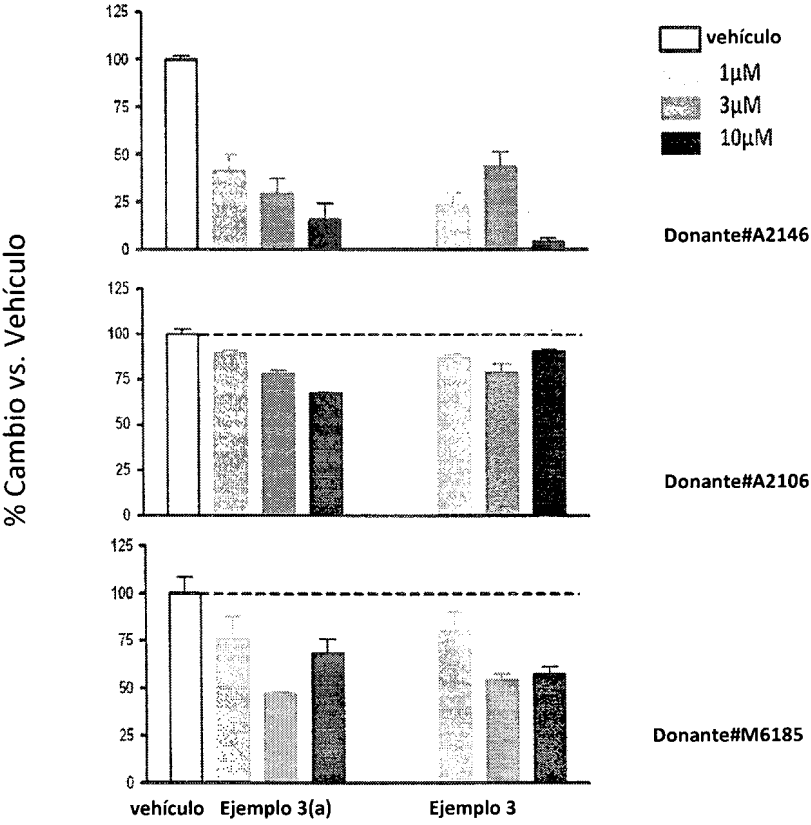


Figura 3. Secreción de MCP-1 a partir de macrófagos humanos inducidos por TNFα



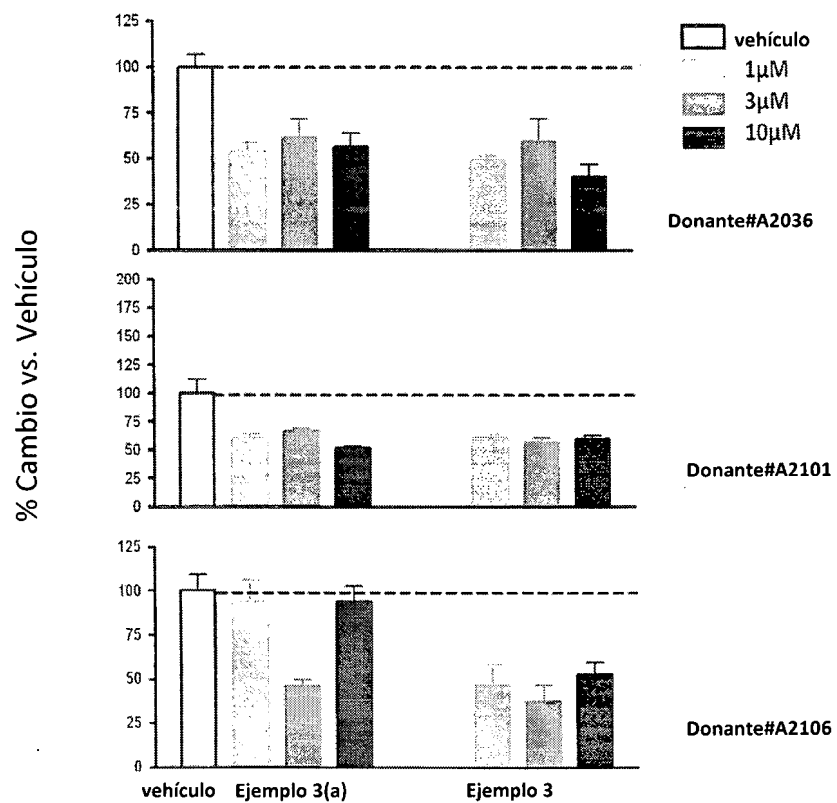
70
72

Figura 4. Secreción de VEGF a partir de macrófagos humanos inducidos por LPS



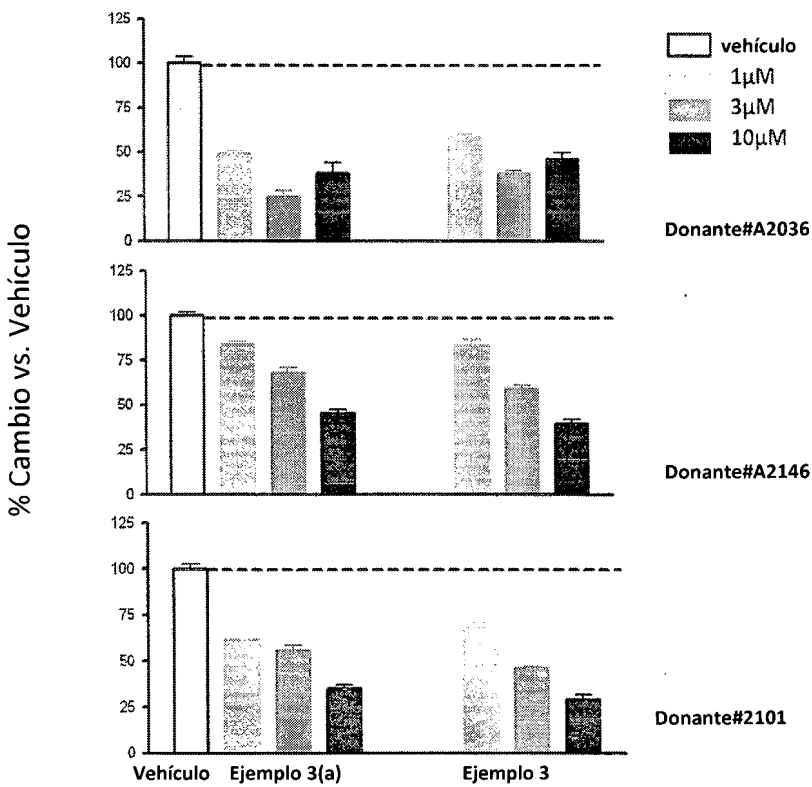
21
70

Figura 5. Secreción de MDC de macrófagos humanos inducidos por $\text{TNF}\alpha$



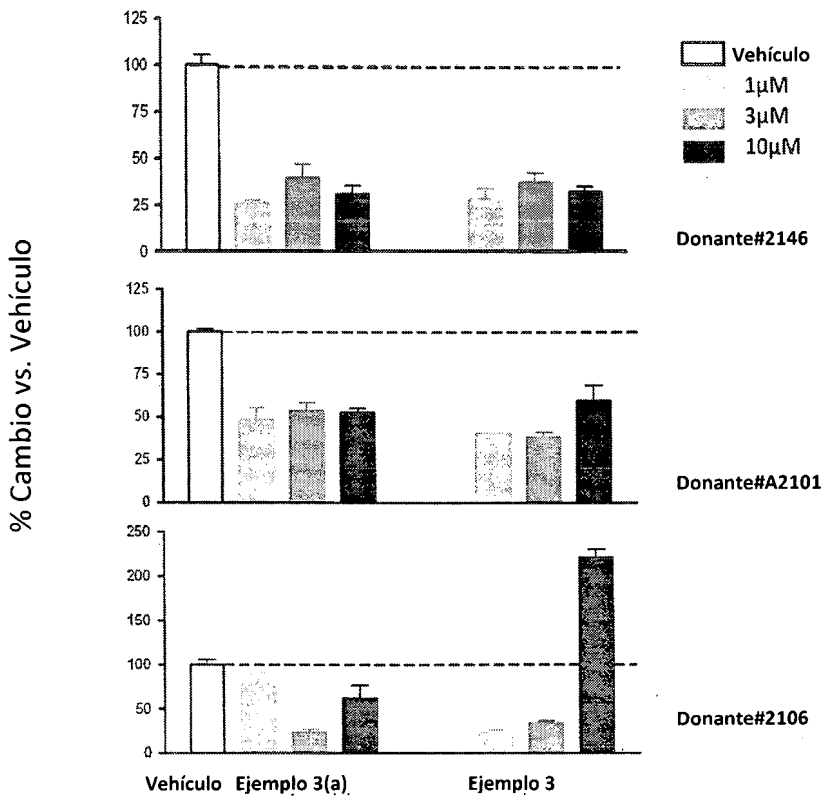
22
7/1

Figura 6. Secreción de RANTES a partir de macrófagos humanos inducidos por LPS



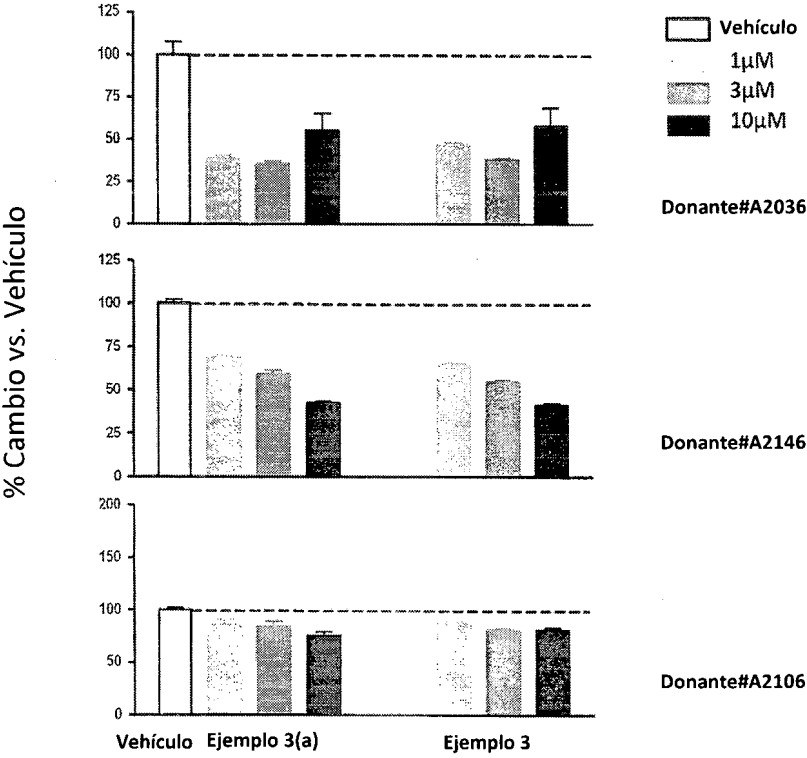
23/12

Figura 7. Secreción de MDC a partir de macrófagos humanos inducidos por LPS



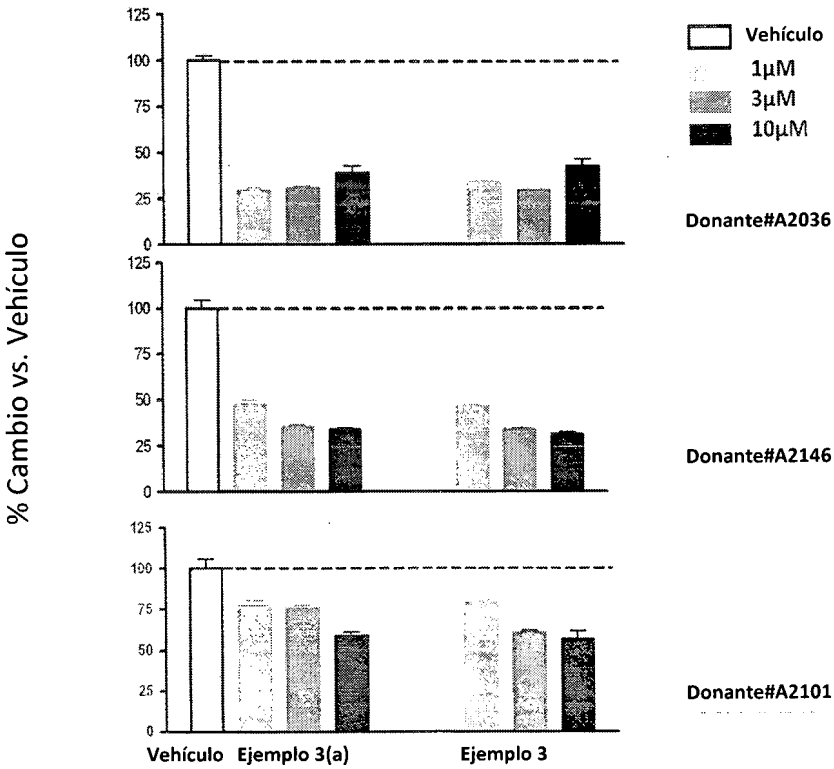
24
113

Figura 8. Secreción de MIP-1 β a partir de macrófagos humanos inducidos por TNF α



25-
48

Figura 9. Secreción de RANTES a partir de macrófagos humanos inducidos por $\text{TNF}\alpha$



26
75

Figura 10. Experimento de la comezón conjuntival

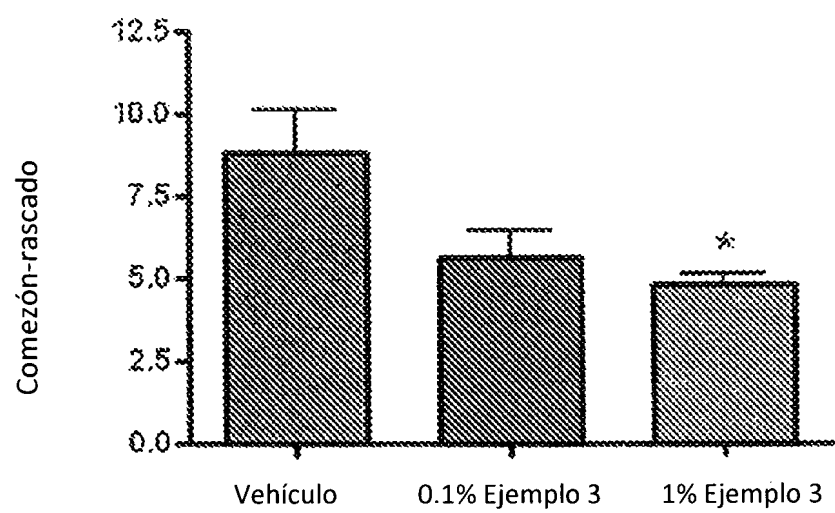
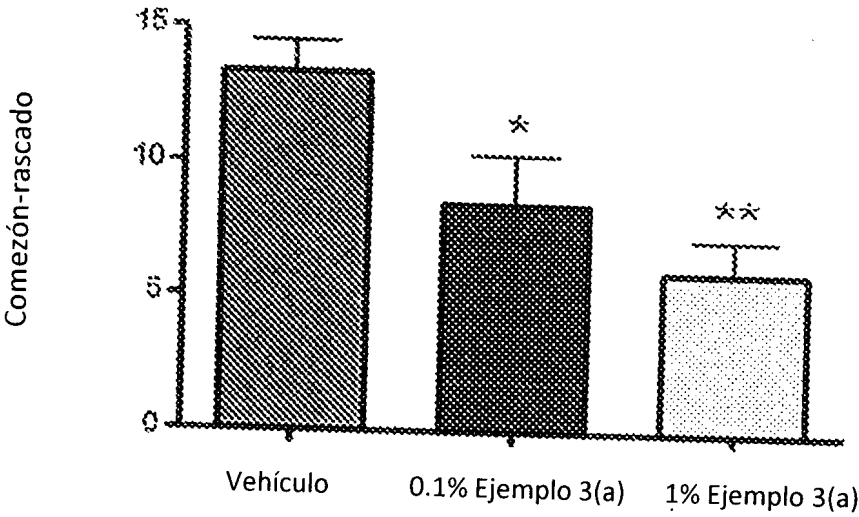
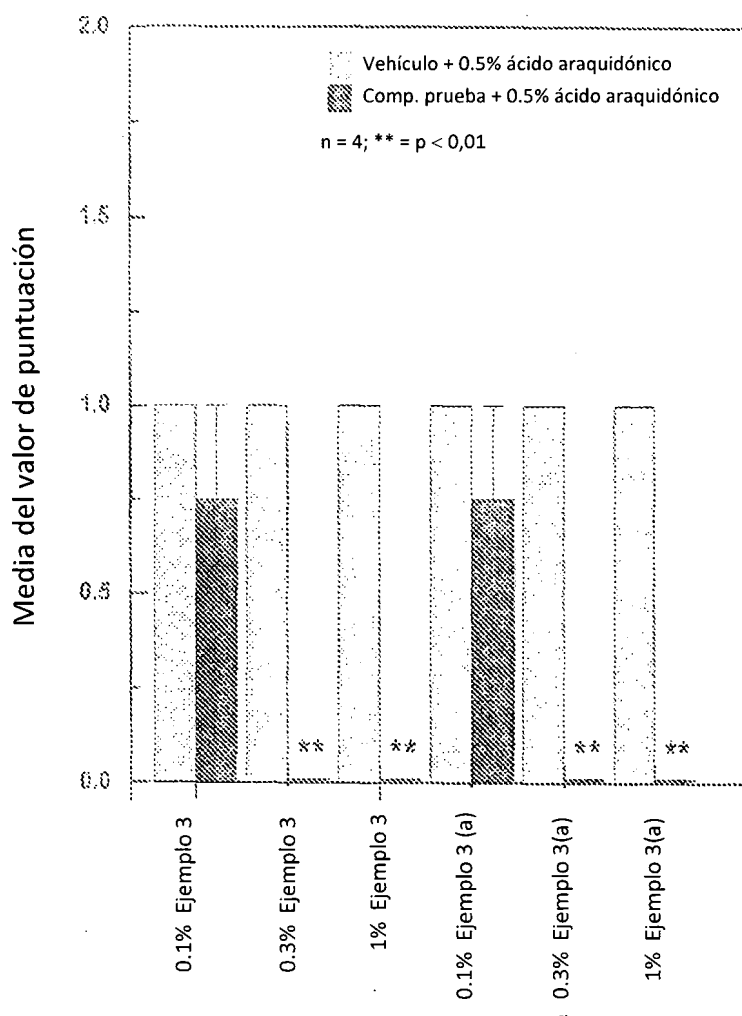


Figura 11. Experimento de la comezón conjuntival



25
77

Figura 12. 0.5% Infiltración leucocitaria de la cámara anterior inducida por ácido araquidónico en conejos pigmentados – Puntuación por evaluación en la lámpara de hendidura



**COMPOUNDS ACT AT MULTIPLE PROSTAGLANDIN RECEPTORS GIVING
A GENERAL ANTI-INFLAMMATORY RESPONSE**

BY INVENTORS

5 **DAVID F. WOODWARD, WILLIAM C. CARLING, JOSE L. MARTOS,
JENNY W. WANG AND JUSSI J. KANDASMESTA**

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

10 This Application claims the benefit of US Provisional Patent Application Serial No. 61/360,755 which was filed on July 1, 2010 and is hereby incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 **1. Field of the Invention.**

This invention relates to compounds, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine, in particular their use in the treatment of conditions mediated by the action of ligands for the DP₁, FP, TP, EP₁ and EP₄ prostaglandin (PG) receptors. The present compounds have the general structure
20 shown below and act at different prostaglandin receptors to thereby provide a general anti-inflammatory response.

2. Summary of the Related Art

The EP₁ receptor is a 7-transmembrane receptor and its natural ligand is the prostaglandin
25 PGE₂. PGE₂ also has affinity for the other EP receptors (types EP₂, EP₃ and EP₄). The EP₁ receptor is associated with smooth muscle contraction, pain (in particular inflammatory, neuropathic and visceral), inflammation, allergic activities, renal regulation and gastric or enteric mucus secretion.

30 Prostaglandin E₂ (PGE₂) exerts allodynia through the EP₁ receptor subtype and hyperalgesia through EP₂ and EP₃ receptors in the mouse spinal cord. Furthermore, it has

- been shown that in the EP₁ knock-out mouse pain-sensitivity responses are reduced by approximately 50%. EP₁ receptor antagonist (ONO-8711) reduces hyperalgesia and allodynia in a rat model of chronic constriction injury and inhibits mechanical hyperalgesia in a rodent model of post-operative pain. The efficacy of EP₁ receptor antagonists in the treatment of visceral pain in a human model of hypersensitivity has been demonstrated. Thus, selective prostaglandin ligands, agonists or antagonists, depending on which prostaglandin E receptor subtype is being considered, have anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties similar to a conventional non-steroidal anti-inflammatory drug, and in addition, inhibit hormone-induced uterine contractions and have anti-cancer effects. These compounds have a diminished ability to induce some of the mechanism-based side effects of NSAIDs which are indiscriminate cyclooxygenase inhibitors. In particular, the compounds have a reduced potential for gastrointestinal toxicity, a reduced potential for renal side effects, a reduced effect on bleeding times and a lessened ability to induce asthma attacks in aspirin-sensitive asthmatic subjects. Moreover, as a result of sparing potentially beneficial prostaglandin pathways, these agents may have enhanced efficacy over NSAIDs and/or COX-2 inhibitors.
- (See Pub. No. US 2005/0065200 for other diseases that may be treated by EP₄ receptor antagonists.)
- The TP (also known as TxA₂) receptor is a prostanoid receptor subtype stimulated by the endogenous mediator thromboxane. Activation of this receptor results in various physiological actions primarily incurred by its platelet aggregatory and smooth muscle constricting effects, thus opposing those of prostacyclin receptor activation.
- TP receptors have been identified in human kidneys in the glomerulus and extraglomerular vascular tissue. Activation of TP receptors constricts glomerular capillaries and suppresses glomerular filtration rates indicating that TP receptor antagonists could be useful for renal dysfunction in glomerulonephritis, diabetes mellitus and sepsis.

Activation of TP receptors induces bronchoconstriction, an increase in microvascular permeability, formation of mucosal edema and mucus secretion, which are typical characteristic features of bronchial asthma. TP antagonists have been investigated as potential asthma treatments resulting in, for example, orally active Seratrodist (AA-2414).

- 5 Ramatroban is another TP receptor antagonist currently undergoing phase III clinical trials as an anti-asthmatic compound.

- Since the DP₁ receptor may trigger an asthmatic response in certain individuals, compounds that have DP₁ antagonist properties may be useful as anti-asthmatic drugs.
10 (See Pub. No. 2004/0162323 for the disclosure of other diseases and conditions that may be treated with DP antagonists.)

- Finally, the FP receptor modulates intraocular pressure and mediates smooth muscle contraction of the sphincter muscles in the gastrointestinal tract and the uterus. Thus,
15 antagonists of the FP receptor are useful for treating reproductive disorders. (See US Patent No. 6,511,999 for other diseases and conditions that may be treated with FP receptor antagonists.)

- As further background for the present invention, see US Published Patent Application
20 2007/0060596.

Brief Summary of the Invention

- This invention provides compounds, that are 1-[(2-{{(alkyl or aryl)methyl}oxy}halo or haloalkyl substituted-phenyl)alkyl]-5-hydrocarbyl or 5-substituted hydrocarbyl-1H-
25 pyrazole carboxylic acid or alkylenylcarboxylic acid or a hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl sulfonamide of said carboxylic acid or said alkylenylcarboxylic acid, provided however, said compound is not a 3-carboxylic acid, a sulfonamide thereof, or a 3-methylenylcarboxylic acid.

- 30 Said alkylenyl may be ethylenyl.

The following terms are used to define the disclosed invention.

5 "Hydrocarbyl" refers to a hydrocarbon radical having only carbon and hydrogen atoms. Preferably, the hydrocarbyl radical has from 1 to 20 carbon atoms, more preferably from 1 to 12 carbon atoms and most preferably from 1 to 7 carbon atoms.

10 "Substituted hydrocarbyl" refers to a hydrocarbyl radical wherein one or more, but not all, of the hydrogen and/or the carbon atoms are replaced by a halogen, nitrogen, oxygen, sulfur or phosphorus atom or a radical including a halogen, nitrogen, oxygen, sulfur or phosphorus atom, e.g. fluoro, chloro, cyano, nitro, hydroxyl, phosphate, thiol, etc.

"Methylenyl" refers to a $\text{-CH}_2\text{-}$ linking group.

15 "Ethylenyl" refers to a $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ linking group.

"Alkylenyl" refers to a divalent alkyl linking group.

20 "Alkyl" refers to a straight-chain, branched or cyclic saturated aliphatic hydrocarbon. Preferably, the alkyl group has 1 to 12 carbons. More preferably, it is an alkyl of from 4 to 10 carbons, most preferably 4 to 8 carbons. Typical alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, hexyl and the like. The alkyl group may be optionally substituted with one or more substituents are selected from the group consisting of hydroxyl, cyano, alkoxy, =O , =S , NO_2 , halogen, dimethyl amino, and SH.

25 "Cycloalkyl" refers to a cyclic saturated aliphatic hydrocarbon group. Preferably, the cycloalkyl group has 3 to 12 carbons. More preferably, it has from 4 to 7 carbons, most preferably 5 or 6 carbons.

30 "Aryl" refers to an aromatic group which has at least one ring having a conjugated pi electron system and includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups. The

aryl group may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, hydroxyl, halogen, COOR⁶, NO₂, CF₃, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, SR⁶, sulfoxy, sulfone, CN and OR⁶, wherein R⁶ is alkyl.

5 "Carbocyclic aryl" refers to an aryl group wherein the ring atoms are carbon.

"Heteroaryl" refers to an aryl group having from 1 to 3 heteroatoms as ring atoms, the remainder of the ring atoms being carbon. Heteroatoms include oxygen, sulfur, and nitrogen. Thus, heterocyclic aryl groups include furanyl, thienyl, pyridyl, pyrrolyl, N-
10 lower alkyl pyrrolo, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl and the like. Preferably, the heteroaryl group has from 2 to 10 carbons. More preferably, it has from 3 to 10 carbons, most preferably 3 carbons.

Said 5-hydrocarbyl may be 5-methyl and said (halo or haloalkyl substituted-phenyl)alkyl
15 may be (halo or haloalkyl substituted-phenyl)methyl.

The compound according to the present invention may be a 1-[(2-{{(alkyl)methyl}oxy} halo or haloalkyl-substituted phenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-ethylenylcarboxylic acid, or a 1-[(2-{{(aryl)methyl}oxy} halo or haloalkyl-substituted phenyl)methyl]-5-
20 methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid fluoro-substituted alkylsulfonamide or alkylenylcarboxylic acid fluoro-substituted alkylsulfonamide wherein said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo.

Said halo or haloalkyl-substituted phenyl may be selected from the group consisting of
25 trifluoromethylphenyl, chlorophenyl and bromophenyl.

Preferably, the compound of the present invention may be a trifluoromethylsulfonamide wherein said aryl is chlorophenyl.

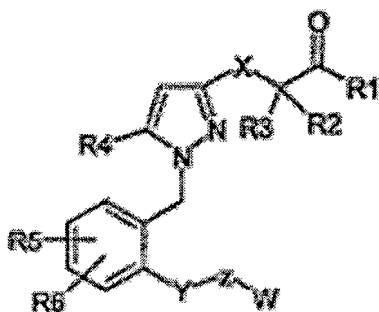
30 Most preferably said alkyl comprising said -{{(alkyl)methyl}oxy} is 3-pentyl or cyclopentyl.

The invention further relates to pharmaceutical compositions containing the above compounds in combination with a pharmaceutically-acceptable excipient and to their use in medicine, in particular their use in the treatment of conditions mediated by the action of ligands for the DP₁, FP, EP₁ and EP₄ prostaglandin (PG) receptors. The compounds of this invention are also useful for treating conditions mediated by the action of ligands for the thromboxane (TP) receptor.

Some embodiments of the present invention include:

1. A compound, that is a 1-[(2-{{(alkyl or aryl)methyl}oxy} halo or haloalkyl substituted-phenyl)alkyl]-5-hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl-1H-pyrazole carboxylic acid or alkylenylcarboxylic acid or a hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl sulfonamide of said carboxylic acid or said alkylenylcarboxylic acid, provided however said compound is not a 3-carboxylic acid, a sulfonamide thereof, or a 3-methylenylcarboxylic acid.
2. A compound according to paragraph 1 wherein said 5-hydrocarbyl is 5-methyl.
3. A compound according to paragraph 2 wherein said halo or haloalkyl substituted-phenylalkyl is halo or haloalkyl substituted-phenyl)methyl.
4. A compound according to paragraph 3, that is a 1-[(2-{{(alkyl)methyl}oxy} halo or haloalkyl-substituted phenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-ethylenylcarboxylic acid, wherein said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo.
5. A compound according to paragraph 3, that is a 1-[(2-{{(aryl)methyl}oxy} halo or haloalkyl-substituted phenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid fluoro-substituted alkylsulfonamide or alkylenylcarboxylic acid fluoro-substituted alkylsulfonamide, wherein said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo.

6. The compound of paragraph 4 wherein said halo or haloalkyl-substituted phenyl is selected from the group consisting of trifluoromethylphenyl, chlorophenyl and bromophenyl.
- 5 7. The compound of paragraph 3 wherein said halo or haloalkyl-substituted phenyl is selected from the group consisting of trifluoromethylphenyl, chlorophenyl and bromophenyl.
8. The compound of paragraph 1 wherein said compound is a
10 trifluoromethylsulfonamide and said aryl is chlorophenyl.
9. The compound of paragraph 6 wherein said alkyl is 3-pentyl.
10. The compound of paragraph 6 wherein said alkyl is cyclopentyl.
- 15 11. A compound having the following formula



- Wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$
20 wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;
- R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;
- 25 R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

X is $(\text{CH}_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3; provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

5 R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

10

R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

15 Z is $(\text{CH}_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO_2 and $(\text{CH}_2)_p$, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

20 W is selected from the group consisting of alkyl and aryl.

12. The compound of paragraph 11 wherein R_1 is selected from the group consisting of OH and NHSO_2CF_3 .

25 13. The compound of paragraph 12 wherein R_2 and R_3 are H.

14. The compound of paragraph 13 wherein R_4 is alkyl.

15. The compound of paragraph 14 wherein R_4 is methyl.

30

16. The compound of paragraph 12 wherein R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy and R_6 is H.
- 5 17. The compound of paragraph 16 wherein R_5 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, halogen and fluorinated alkyl and alkoxy.
18. The compound of paragraph 17 wherein R_5 is selected from the group consisting of chloro, bromo and trifluoromethyl.
- 10 19. The compound of paragraph 12 wherein Z is (CH_2) .
20. The compound of paragraph 12 wherein Y is O.
- 15 21. The compound of paragraph 12 wherein W is selected from the group consisting of alkyl, benzylyl and halogen-substituted benzyl.
22. The compound of paragraph 21 wherein W is selected from the group consisting of alkyls having from 4 to 7 carbon atoms.
- 20 23. The compound of paragraph 22 wherein W is cyclopentyl.
24. The compound of paragraph 11, wherein said compound is selected from the group consisting of N-(3-{1-[5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide,
- 25 3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid,
- 3-{1-[5-Bromo-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid,
- 30 3-[1-(5-Bromo-2-cyclopentylmethoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid,

and

5 3-[1-(2-Cyclopentylmethoxy-5-trifluoromethylbenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-
propionic acid.

25. A method of making 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-
chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid which comprises
hydrolyzing a 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-
10 benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid methyl ester, to yield 3-{1-[5-Halo or
haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-
yl}-propionic acid.

26. The method of paragraph 25 wherein said halo is selected from the group
15 consisting of fluoro, chloro and bromo.

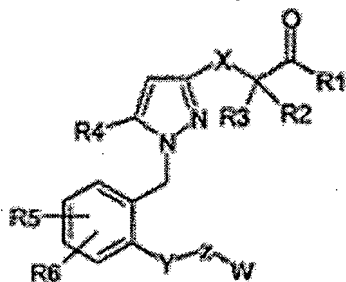
27. The method of paragraph 26 wherein said haloalkyl is trifluoromethyl.

28. The method of paragraph 25 wherein said alkyloxy is selected from the group
20 consisting of alkyloxy wherein said alkyl comprises from 4 to 7 carbon atoms.

29. The method of paragraph 28 wherein said alkyl is selected from the group
consisting of 3-pentyl and cyclopentylmethyl.

25 30. The method of paragraph 25 wherein said 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-
benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid is
prepared by hydrogenating the corresponding (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-
benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl
ester to yield 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-
30 benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid.

31. The method of paragraph 30 wherein said hydrogenation is carried out in the presence of a platinum catalyst.
32. The method of paragraph 30 wherein said (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester is prepared by reacting trimethylphosphonoacetate with the corresponding {1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde to yield said (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester.
33. A method of making N-(3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide comprising the step of (a) reacting the corresponding 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid with cyanuric fluoride to yield 3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl fluoride and (b) reacting said 3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl fluoride with trifluoromethanesulfonamide to yield N-(3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide.
34. The method of paragraph 33 wherein said step (a) is carried out in the presence of pyridine.
35. The method of paragraph 33 wherein said step (b) is carried out in the presence of DMAP.
36. A method comprising administering a compound having the following formula



Wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$, wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;

5

R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

10

X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3, provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

15

R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

20

R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

25

18742 PCT (AP)

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO₂ and (CH₂)_p, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

W is selected from the group consisting of alkyl and aryl.

5

37. The method of paragraph 36 wherein said compound is administered to treat DP1, FP, EP1, TP and/or EP4 receptor mediated diseases or conditions.

10

38. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is related to inflammation.

15

39. The method of paragraph 37 wherein said DP1, FP, EP1, TP and/or EP4 receptor mediated condition or disease is selected from the group consisting of allergic conditions, asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, uveitis and related disorders, atherosclerosis, blood coagulation disorders, bone disorders, cancer, cellular neoplastic transformations, chronic obstructive pulmonary diseases and other forms of lung inflammation, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diseases or conditions requiring a treatment of anti-coagulation, diseases requiring control of bone formation and resorption, fertility disorders, , gangrene, glaucoma, hyperpyrexia, immune and autoimmune diseases, inflammatory conditions, metastatic tumor growth, migraine, mucus secretion disorders, nasal congestion, nasal inflammation, occlusive vascular diseases, ocular hypertension, ocular hypotension, osteoporosis, rheumatoid arthritis, pain, perennial rhinitis, pulmonary congestion, pulmonary hypotension, Raynaud's disease, rejection in organ transplant and by-pass surgery, respiratory conditions, hirsutism, rhinorrhea, shock, sleep disorders, and sleep-wake cycle disorders.

25

40. The method of paragraph 37 wherein said compound is administered as a surgical adjunct in ophthalmology for cataract removal and artificial lens insertion, ocular implant procedures, photorefractive radial keratotomy and other ophthalmological laser procedures.

30

18742 PCT (AP)

41. The method of paragraph 37 wherein said compound is administered as a surgical adjunct in a procedure involving skin incisions, relief of pain and inflammation and scar formation/keloids post-surgery, for treating sports injuries and general aches and pains in muscles and joints.
- 5
42. The method of paragraph 37 wherein said DP₁, FP, EP₁, TP, and/or EP₄ receptor mediated condition or disease is an EP₁ and/or EP₄ receptor mediated condition or disease.
- 10
43. The method of paragraph 42 wherein said DP₁, FP, EP₁, TP and/or EP₄ receptor mediated condition or disease is an allergic condition.
44. The method of paragraph 37 wherein said condition is dermatological allergy.
- 15
45. The method of paragraph 37 wherein said condition is an ocular allergy.
46. The method of paragraph 37 wherein said condition is a respiratory allergy.
47. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is selected from the
- 20
- group consisting of nasal congestion, rhinitis, and asthma.
48. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is related to pain.
49. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is selected from the
- 25
- group consisting of arthritis, migraine, and headache.
50. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is associated with the gastrointestinal tract.

51. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is selected from the group consisting of peptic ulcer, heartburn, reflux esophagitis, erosive esophagitis, non-ulcer dyspepsia, infection by *Helicobacter pylori*, alrynitis, and irritable bowel syndrome.
- 5 52. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is selected from the group consisting of hyperalgesia and allodynia.
53. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is related to mucus secretion.
- 10 54. The method of paragraph 37 wherein said mucus secretion is gastrointestinal.
55. The method of paragraph 37 wherein said mucus secretion occurs in the nose, sinuses, throat, or lungs.
- 15 56. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is related to abdominal cramping.
57. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is irritable bowel syndrome.
- 20 58. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is a bleeding disorder.
- 25 59. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is a sleep disorder.
60. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is mastocytosis.
61. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is associated with elevated body temperature.
- 30

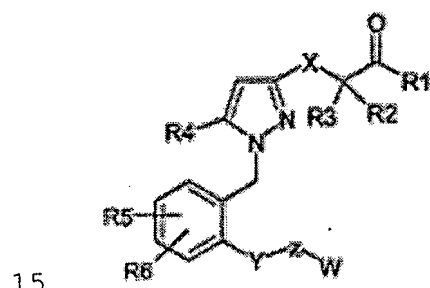
62. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is associated with ocular hypertension and glaucoma.

63. The method of paragraph 37 wherein said condition or disease is associated with ocular hypotension.

64. The method of paragraph 37 wherein said condition relates to surgical produres to treat pain, inflammation and other unwanted sequelae wherein said surgical procedure includes incision , laser surgery or implantation.

65. The method of paragraph 37 where said condition is related to pain and inflammation and post-surgical scar and keloid formation.

66. A pharmaceutical product comprising a compound having the following formula



Wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$ wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;

20 R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

25 X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3; provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R₄ is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

R₅ is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted
5 alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

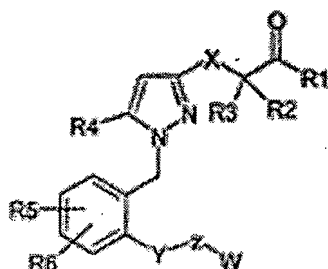
R₆ is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted
10 alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

Z is (CH₂)_m wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO₂ and (CH₂)_p, wherein p is 0 or an
15 integer of from 1 to 3; and,

W is selected from the group consisting of alkyl and aryl
or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, wherein said product is
packaged and labeled for the treatment or prevention of a disease or condition selected
from the group consisting of uveitis, allergic conditions, asthma, allergic asthma, allergic
20 rhinitis, atherosclerosis, blood coagulation disorders, bone disorders, cancer, cellular
neoplastic transformations, chronic obstructive pulmonary diseases and other forms of
lung inflammation, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diseases or conditions
requiring a treatment of anti-coagulation, diseases requiring control of bone formation and
resorption, fertility disorders, hyperpyrexia, gangrene, glaucoma, hypothermia, immune
25 and autoimmune diseases, inflammatory conditions, metastatic tumor growth, migraine,
mucus secretion disorders, nasal congestion, nasal inflammation, occlusive vascular
diseases, ocular hypertension, ocular hypotension, osteoporosis, pain, perennial rhinitis,
pulmonary congestion, pulmonary hypotension, Raynaud's disease, rejection in organ
transplant and by-pass surgery, respiratory conditions, rheumatoid arthritis, rhinorrhea,
30 shock, sleep disorders, sleep-wake cycle disorders, sports injuries, muscle aches and
pains, and surgical adjunct for minimizing pain, inflammation and scar/keloid formation.

67. A pharmaceutical composition comprising a compound having the following formula



5 Wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$, wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;

R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;

10

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3; provided however that when n is 0

15 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

20

R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

25

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

92
96

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO₂ and (CH₂)_p, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

- 5 W is selected from the group consisting of alkyl and aryl or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient.

Brief Description of the Drawings

- 10 Figures 1 and 1a show the reaction scheme for the preparation of the compounds of this invention, wherein R is R5 and/or R6 and R2 is Z-W in the following description of the present invention;

- Figure 2 shows modulating the secretion of IL-8 from human macrophages stimulated by
15 TNF α (n= three donors, normalized by cell viability);

Figure 3 shows modulating the secretion of MCP-1 from human macrophages stimulated by TNF α (n= three donors, normalized by cell viability);

- 20 Figure 4 shows modulating the secretion of TNF α from human macrophages stimulated by LPS (n= three donors, normalized by cell viability);

Figure 5 shows modulating MDC secretion from human macrophages stimulated by TNF α (n= three donors, normalized by cell viability);

- 25 Figure 6 shows modulating RANTES secretion from human macrophages stimulated by LPS (n= three donors, normalized by cell viability);

- Figure 7 shows modulating MDC secretion from human macrophages stimulated by LPS
30 (n= three donors, normalized by cell viability);

18742 PCT (AP)

Figure 8 shows modulating MIP -1 β secretion from human macrophages stimulated by TNF α (n= three donors, normalized by cell viability);

Figure 9 shows modulating RANTES secretion from human macrophages stimulated by TNF α (n= three donors, normalized by cell viability);

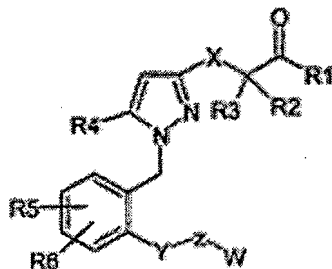
Figure 10 shows the effect of certain compounds of the invention on allergic conjunctival itch;

Figure 11 shows the effect of certain compounds of the invention on allergic conjunctival itch; and,

Figure 12 shows that certain compounds of the invention have a dose dependent effect when tested in a model for uveitis.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides compounds having the general formula:



Wherein R₁ is selected from the group consisting of OR₇, N(R₇)₂, and N(R₇)SO₂R₇ wherein R₇ is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro or fluoroalkyl;

R₂ is selected from the group consisting of H and alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

5 X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3; provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

10 R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

15 R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

20 Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO_2 and $(CH_2)_p$, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3;

W is selected from the group consisting of alkyl and aryl;

25 Preferably, R_1 is selected from the group consisting of OH and $NHSO_2CF_3$;

Preferably, R_2 is H;

Preferably, R_3 is H;

30 Preferably, R_4 is alkyl;

More preferably R_4 is methyl;

Preferably, R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy;

More preferably R_5 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, halogen and fluorinated alkyl and fluorinated alkoxy;

Most preferably, R_5 is selected from the group consisting of chloro, bromo and trifluoromethyl;

Preferably, Y is (CH_2) ;

Preferably, Z is O;

Preferably, W is selected from the group consisting of isoalkyl, cycloalkyl, phenyl and halogen-substituted phenyl;

More preferably, W is selected from the group consisting of isoalkyl having from 3 to 6 carbon atoms, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl;

Most preferably, W is cyclopentyl or 3-pentyl;

The most preferred compounds of the present invention are selected from the group consisting of N-(3-{1-[5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide,
3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid,
3-{1-[5-Bromo-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid,
3-[1-(5-Bromo-2-cyclopentylmethoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid,
and,

3-[1-(2-Cyclopentylmethoxy-5-trifluoromethylbenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid.

Certain of the compounds of the present invention may be prepared according to methods for preparing similar compounds as set forth in published US Patent Application 2007/0060596 which is hereby incorporated by reference. As shown in Figure 1 preferably, certain of the preferred compounds of the present invention are prepared by reacting a {1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde with trimethylphosphonoacetate to yield an (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester as shown in Figure 1. Preferably, said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo. More preferably said haloalkyl is trifluoromethyl.

Preferably, said alkyloxy is selected from the group consisting of alkyloxy radicals wherein said alkyl is a branched chain alkyl or cycloalkyl; more preferably said alkyl is selected from the group consisting of branched chain alkyl having from 4 to 7 carbon atoms and cycloalkylmethyl wherein said cycloalkyl is cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl and most preferably said alkyl is 3-pentyl or cyclopentylmethyl.

The (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester is hydrogenated to yield the corresponding 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid.

Preferably, said hydrogenation is carried out in the presence of a platinum catalyst.

The 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid methyl ester is hydrolyzed to yield 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid.

The 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid may be converted to the corresponding N-(3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide by reacting the 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid with cyanuric fluoride in the presence of pyridine to yield 3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl fluoride and subsequently reacting said 3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl fluoride with trifluoromethanesulfonamide in the presence of DMAP to yield N-(3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide.

The following examples are intended to illustrate the present invention.

The reagents and conditions used in Figure 1 and the Examples may be abbreviated as follows:

Ac is acetyl;

DCM is dichloromethane;

TFA is trifluoroacetic acid;

RT is room temperature;

Ph is phenyl;

DiBAL-H is diisobutylaluminumhydride;

603
102

18742 PCT (AP)

DMF is dimethylformamide;

Et is ethyl;

5 THF is tetrahydrofuran;

DMAP is 4-dimethylaminopyridine;

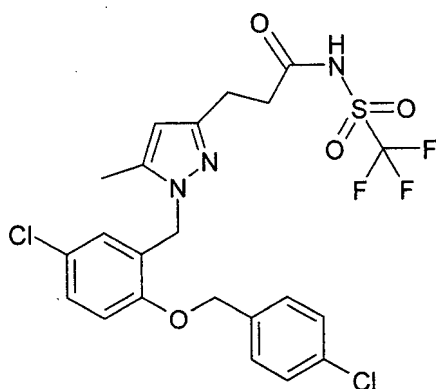
HEPES is 4- (2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid).

10

EXAMPLE 1

N-(3-{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOL-3-YL}-PROPIONYL)-C,C,C-TRIFLUOROMETHANESULFONAMIDE,
10.

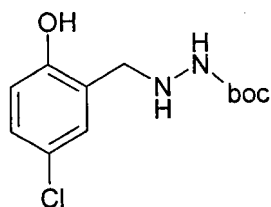
15



STEP 1

N'-(5-CHLORO-2-HYDROXY-BENZYL)-HYDRAZINECARBOXYLIC ACID TERT-BUTYL ESTER 1

20



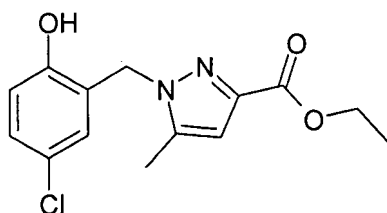
25

104
103

A solution of 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (1.5 g, 9.3 mmol), tert-butylcarbazate (1.25 g, 9.3 mmol) and acetic acid (0.54 mL, 9.3 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was stirred under a N₂ atmosphere for 30 min at RT. Then sodium triacetoxyborohydride (6.20 g, 27.9 mmol) was added portion wise and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The reaction was thoroughly quenched with 2 M HCl (15 mL) and stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was partitioned between water (50 mL) and CH₂Cl₂ (25 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (25 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 75 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness to give hydrazine 1 as a white solid, 2.6 g (100 %).

STEP 2

1-(5-CHLORO-2-HYDROXY-BENZYL)-5-METHYL-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTER 2

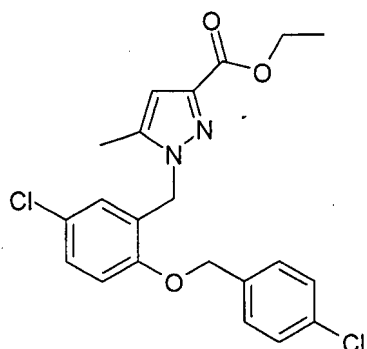


A suspension of N'-(5-Chloro-2-hydroxy-benzyl)-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester 1 (9.3 mmol) in CH₂Cl₂ was treated with TFA (20 mL) and stirred at RT overnight. The volatiles were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOH (20 mL) and slowly added to a solution of ethyl-2,4-dioxopentanoate in AcOH (10 mL). The resulting mixture was refluxed for 1 h, allowed to cool and stirred at RT for 16 h. Precipitated 1-(5-Chloro-2-hydroxy-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester 2 was filtered and washed with ether. The white solid was dried overnight in a dessicator yielding 1.2 g (45%).

STEP 3

1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTER 3.

5



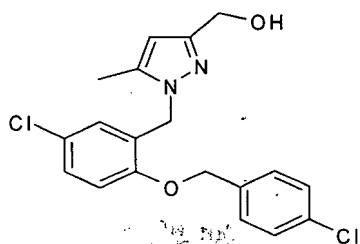
To a solution of 1-(5-chloro-2-hydroxy-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester 2 (0.6g, 2.0 mmol) in DMF (5 mL) were added potassium carbonate (0.84 g, 6.1 mmol), potassium iodide (0.34 g, 2.0 mmol) and 4-chlorobenzylbromide (0.38 g, 2.2 mmol). The resulting mixture was heated at 100 °C overnight. The mixture was poured into water (20 mL) and extracted with Et₂O (3 x 15 mL). The organic layers were combined, washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄) and the volatiles were removed *in vacuo* to give 0.56g (71%) of 1-(2-benzyloxy-5-chloro-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester 3 as a white solid.

15

STEP 4

{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOL-3-YL}-METHANOL, 4

20



27

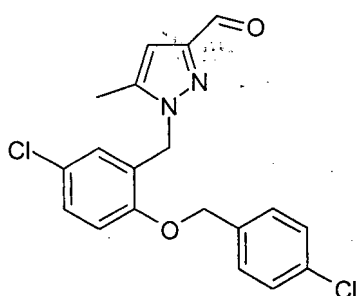
106
105

18742 PCT (AP)

To a solution of ester **3** (0.3g, 0.72 mmol) in THF (6 mL) under N₂ atmosphere was added 1 M LiAlH₄ in Et₂O (2.2 mL, 2.20 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 2 h. 2 M NaOH (2 mL) was added dropwise and the precipitate was removed by filtration. The volatiles were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (20 mL),
5 washed with water (2 x 15 mL), brine (15 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness to give alcohol **4** as a white solid, 0.16g (60%).

STEP 5

{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-
10 PYRAZOLE-3-CSRBALDEHYDE, **5**.

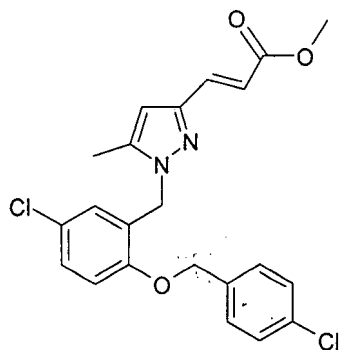


A solution of alcohol **4** (0.57g, 1.3 mmol) and 0.5 M Dess-Martin periodinane (9.05 mL, 4.1 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was stirred under N₂ atmosphere at RT for 3 h. The
15 reaction mixture was quenched with a 10 % aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) and extracted with more CH₂Cl₂ (10 mL). The organic layer was washed with water (10 mL), dried (Na₂SO₄) and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by MPLC (5 g SiO₂ cartridge, eluent 70 % iso-hexane – 30 % CH₂Cl₂) to give aldehyde **5** 0.3g (64 %).

20

STEP 6

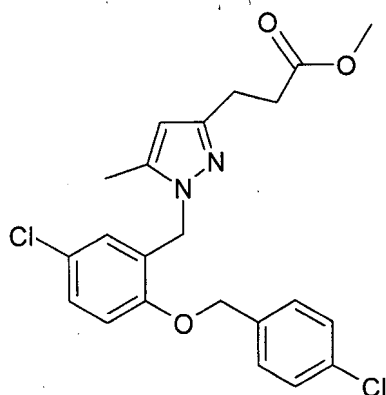
(E)-3-{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-
PYRAZOL-
25 3-YL}-ACRYLIC ACID METHYL ESTER, **6**.



A solution of aldehyde **5** (0.25g, 0.65 mmol), LiCl (0.03 g, 1.21 mmol), trimethylphosphonoacetate (0.11 mL, 0.71 mmol) and DBU (0.19 mL, 1.21 mmol) in CH₃CN (10 mL) was stirred under a N₂ atmosphere at RT for 2 h. The reaction mixture was partitioned between 2 M HCl (15 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with sat. NaHCO₃ (15 mL), brine (15 mL), dried (Na₂SO₄) and the volatiles were removed *in vacuo* to give a crude ester **6**, 0.31g (99 %).

10 STEP 7

3-{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOL-3-YL}-PROPIONIC ACID METHYL ESTER, **7**.



15

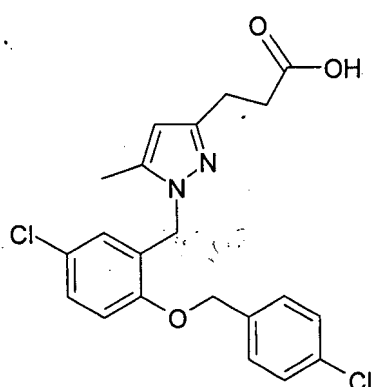
102
107

18742 PCT (AP)

A suspension of unsaturated ester 6 (0.31g, 0.65 mmol) and 5 % Pt/C (0.01 g) in THF (6 mL) and MeOH (12 mL), previously purged with nitrogen, was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) at RT overnight. The platinum was removed by filtration through Hyflo and the filtrate was evaporated to dryness to afford the saturated ester 7, 0.31g (99 %).

STEP 8

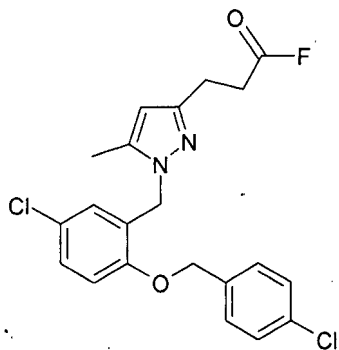
3-{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOL-3-YL}-PROPIONIC ACID 8.



To a solution of ester 7 (0.31g, 0.65 mmol) in THF (5 mL) was added a solution of LiOH (0.06 g, 1.40 mmol) in water (2 mL) and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The volatiles were removed *in vacuo*. The residue was diluted with water (5 mL) and acidified to pH 1 with 2 M HCl. The acid 8 was isolated by filtration as a white solid and washed with water and dried overnight over KOH in a dessicator to yield 0.09g (34 %).

STEP 9

3-{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOL-3-YL}-PROPIONYL FLUORIDE 9.



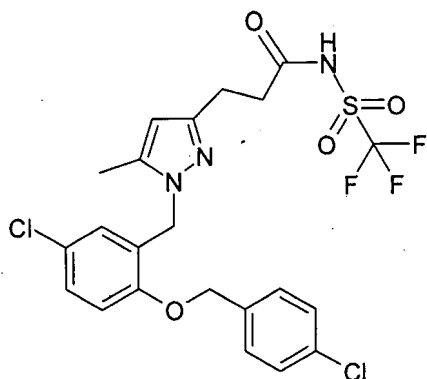
To a solution of acid **8** (0.19g, 0.46 mmol) in dry THF under a N₂ atm was added 60 µL of pyridine and 300 µL (3.4 mmol) of cyanuric fluoride. The mixture was refluxed for 2 hours, cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed with water and brine. After drying over MgSO₄, solvents were removed in vacuo to yield 0.14g (72%) of crude acid fluoride. The crude acid fluoride was used in the next step without further purification

18742 PCT (AP)

STEP10

N-(3-{1-[5-CHLORO-2-(4-CHLORO-BENZYLOXY)-BENZYL]-5-METHYL-1H-PYRAZOL-3-YL}-PROPIONYL)-C,C,C-TRIFLUORO-METHANESULFONAMIDE, 10.

5



10

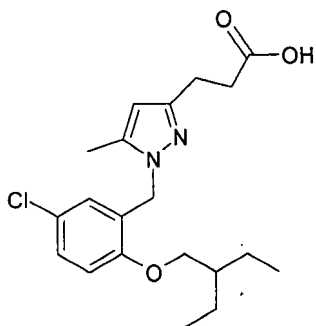
To a solution of acid fluoride **9** (0.14g, 0.33 mmol) and DMAP 0.161g (1.3 mmol) in dry DCM, trifluoromethanesulfonamide 0.147g (0.98mmol) was added. The mixture was stirred under a nitrogen atmosphere for 16 hours before diluting with EtOAc. The organic phase was washed with 2M HCl, followed by brine, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude acyl sulphonamide **10** was purified on silica to yield 0.13g as a white solid (72 %).

Example 2

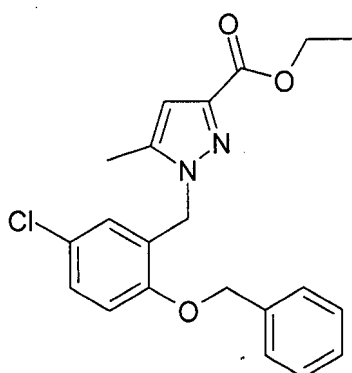
15

3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid, **17**.

Step1



1-(2-Benzyloxy-5-chloro-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester, **11**.

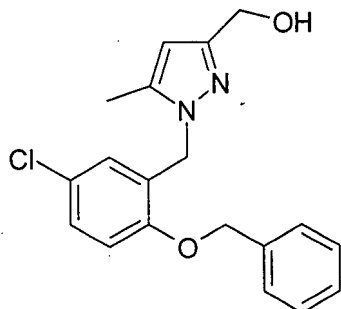


5

The title compound was prepared following the method in Example 1, Step 3 but substituting 4-chlorobenzyl bromide with benzyl bromide.

Step 2

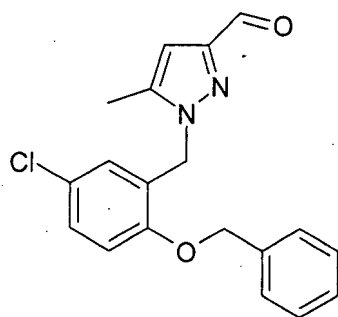
10 [1-(2-Benzyloxy-5-chloro-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-methanol, **12**.



The title compound was prepared following the method in Example 1, Step 4.

Step 3

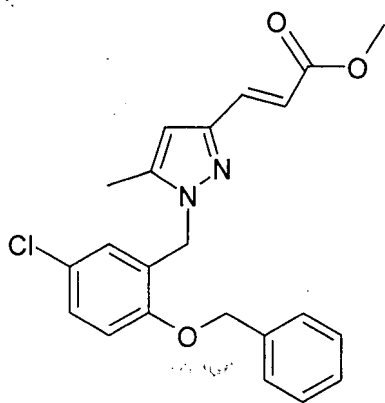
15 1-(2-Benzyloxy-5-chloro-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde, **13**.



The title compound was prepared following the method in Example 1, Step 5.

5 Step 4

(E)-3-[1-(2-benzyloxy-5-chloro-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-acrylic acid methyl ester, **14**.



- 10 To a stirred solution of aldehyde **13**, (1g, 2.9mmol) in THF was added (methoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane, 2g (6mmol). The mixture was stirred at room temperature for 70 hours. The mixture was diluted with EtOAc and the organic phase was washed with 2M HCl, saturated NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo. The crude unsaturated ester **14** was purified on silica to yield 1.2 g as
- 15 a white solid (99 %).

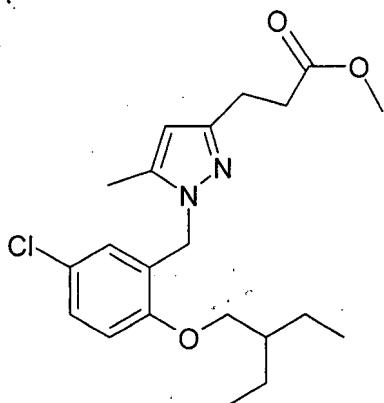
STEP 5

3-[1-(5-Chloro-2-hydroxy-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid methyl ester, **15**.

A stirred solution of unsaturated ester **14**, (1.2g, 2.9 mmol) and PtO₂, 0.12g in acetic acid (25mL) and conc. HCl (5mL) was hydrogenated at room temperature for 16 hours. The catalyst was removed by filtration through Hyflo and the filtrate was evaporated to dryness to afford the saturated ester **15**, 0.8g (90 %).

Step 6

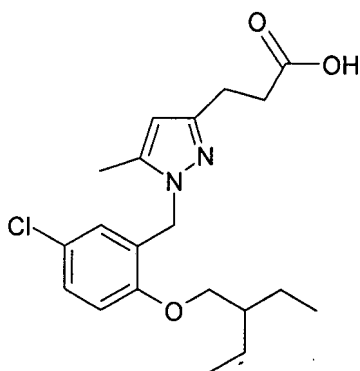
3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid methyl ester **16**



To a solution of 3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid methyl ester **15** (0.2g, 0.63 mmol) in DMF (5 mL) were added potassium carbonate 0.15 g (1.26 mmol), tetrabutylammonium iodide 0.03g and 3-chloromethylpentane 0.15 g (1.26 mmol). The resulting mixture was heated at 150 °C in a microwave reactor. The mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine (30 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles were removed *in vacuo* to give 0.21g (84%) of the methyl ester **16** as a white solid.

Step 7

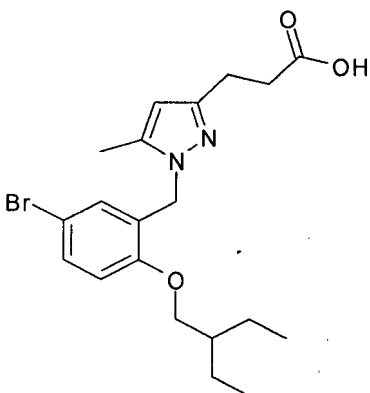
3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid, **17**.



The title compound was prepared following the method in Example 1, Step 8.

Example 3

- 5 3-{1-[5-Bromo-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid, **18**.



The title compound was prepared following the methods described in example 1 and example 2 but starting initially (example 1 step 1) with 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde.

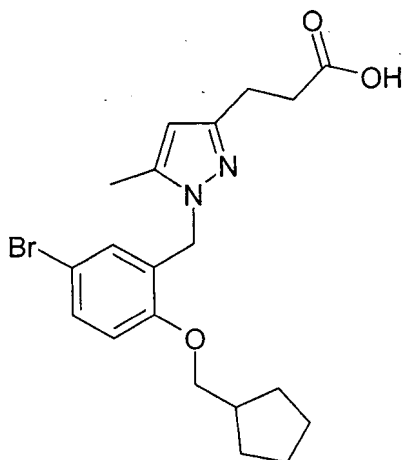
- 10 Example 3(a)

3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid, is prepared in a similar manner starting initially with 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde.

18742 PCT (AP)

Example 4

3-[1-(5-Bromo-2-cyclopentylmethoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid
19.



5

The title compound was prepared following the methods described in example 1 and example 2 but starting initially (example 1 step 1) with 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde and replacing 3-chloromethylpentane in example 2 step 6 with chloromethylcyclopentane.

10

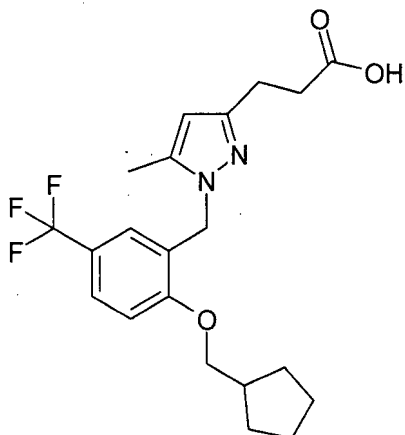
Example 4(a)

3-[1-(5-Chloro-2-cyclopentylmethoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid is also prepared following the methods described in example 1 and example 2 but starting initially (example 1 step 1) with 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde and replacing 3-chloromethylpentane in example 2 step 6 with chloromethylcyclopentane.

15

Example 5

3-[1-(2-Cyclopentylmethoxy-5-trifluoromethylbenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid, 19.



The title compound was prepared following the methods described in example 1 and example 2 but starting initially (example 1 step 1) with 5-trifluoromethyl-2-hydroxybenzaldehyde and replacing 3-chloromethylpentane in example 2 step 6 with chloromethylcyclopentane.

The present invention provides a method of making 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid which comprises hydrolyzing a 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid methyl ester, to yield 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid, wherein said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo, e.g. said haloalkyl may be trifluoromethyl.

Preferably, said alkyloxy may be selected from the group consisting of alkyloxy wherein said alkyl comprises from 4 to 7 carbon atoms

Preferably, said alkyl may be selected from the group consisting of 3-pentyl and cyclopentylmethyl.

Said 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid may be prepared by hydrogenating the

712
115

corresponding (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester to yield 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid, e.g. said hydrogenation may be carried out in the presence
5 of a platinum catalyst.

Said (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester may be prepared by reacting trimethylphosphonoacetate with the corresponding{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-
10 benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde to yield said (E)-3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylic acid methyl ester.

As can be understood from the above examples, the present invention also provides a
15 method of making N-(3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide comprising the step of (a) reacting the corresponding . 3-{1-[5-Halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid with cyanuric fluoride to yield 3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-
20 chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl fluoride and (b) reacting said .3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl fluoride with trifluoromethanesulfonamide to yield N-(3-{1-[5-halo or haloalkyl-2-(4-chloro-benzyloxy or 4-chloro-alkyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide.
25

Preferably, said step (a) is carried out in the presence of pyridine and said step (b) is carried out in the presence of DMAP.

30 The above compounds were tested for PG antagonist activity as follows using human recombinant prostanoid receptor (DP₁, EP₁₋₄, FP, IP and TP) stable cell lines:

In order to measure the response of G_s and G_i coupled prostanoid receptors as a Ca^{2+} signal, chimeric G protein cDNAs were used. Stable cell lines over-expressing human prostanoid DP₁, EP₁₋₄, FP, IP, and TP receptors were established as follows:

5 Briefly, human prostanoid DP₁, EP₂, and EP₄ receptor cDNAs were co-transfected with chimeric G_{qs} cDNA containing a haemagglutinin (HA) epitope; human prostanoid EP₃ receptors were co-transfected with chimeric G_{qi} -HA; human EP₁, FP, IP, and TP receptor cDNAs were expressed with no exogenous G-proteins. G_{qs} and G_{qi} chimeric cDNAs
10 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, U.S.A.), as well as cDNAs of prostanoid receptors, were cloned into a pCEP₄ vector with a hygromycin B selection marker. Transfection into HEK-293 EBNA (Epstein-Barr virus nuclear antigen) cells was achieved by the FuGENE
6 transfection Reagent (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA). Stable transfectants were selected according to hygromycin resistance. Because G_{qs} and G_{qi}
15 contained an HA epitope, G-protein expression was detected by Western blotting analysis using anti-mouse HA monoclonal antibody and horseradish peroxidase (HRP)-conjugated secondary antibody, while functional expression of prostanoid receptors was detected by FLIPR screening (Matias *et al.*, 2004). These stable cell lines were validated using
20 previously published antagonists at 10 μ M against serial dilutions of standard agonists by FLIPR functional assays for Ca^{2+} Signaling (as described below).

Ca^{2+} signaling studies were performed using a FLIPR TETRA system (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) in the 384-format. This is a high-throughput instrument for cell-based assays to monitor Ca^{2+} signaling associated with GPCRs and ion channels.
25 Cells were seeded at a density of 5×10^4 cells/well in BioCoat poly-D-lysine coated, black wall, clear bottom 384-well plates (BD Biosciences, Franklin lakes, NJ, USA) and allowed to attach overnight in an incubator at 37°C. The cells were then washed twice with HBSS-HEPES buffer (Hanks' balanced salt solution without bicarbonate and phenol red, 20mM HEPES, pH 7.4) using an ELx405 Select CW Microplate Washer (BioTek,
30 Winooski, VT, USA). After 60 min of dye-loading in the dark using the Ca^{2+} -sensitive dye Fluo-4AM (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), at a final concentration of 2×10^{-6} M, the

119.117

plates were washed 4 times with HBSS-HEPES buffer to remove excess dye and leaving 50µl of buffer in each well. The plates were then placed in the FLIPR TETRA instrument and allowed to equilibrate at 37°C. AGN-211377 was added in a 25µl volume to each well to give final concentrations of 0.1µM, 0.3µM, 1µM, 3µM, 10µM, and 30µM; or 0.067µM, 0.1µM, 0.2µM, 0.3µM, 0.67µM, and 1µM for cells over-expressing TP receptors. After 4.5 minutes, a 7-point serial dilution of the standard agonist for the corresponding receptor, in a 25µl volume was injected at the final concentrations from 10^{-11} M to 10^{-5} M in 10-fold serial dilution increments for cells expressing human recombinant DP₁, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, and IP receptors. The dose range for the standard agonist for human recombinant TP receptors was from 10^{-12} M to 10^{-6} M. HBSS-HEPES buffer was used as the negative control for the standard agonists. Cells were excited with LED (light emitting diode) excitation at 470-495nm and emission was measured through an emission filter at 515-575nm. Assay plates were read for 3.5 minutes using the FLIPR^{TETRA}. The peak increase in fluorescence intensity was recorded for each well. On each plate, negative controls, dose response of positive controls, and co-treatments of antagonist-agonist for each dose were in triplicates. Standard agonists were as follows: DP =BW 245C, EP₁-EP₄=PGE₂, FP =17-phenyl-PGF_{2α}, IP =Cicaprost, and TP =U-46619. The peak fluorescence change in each well containing drug was expressed relative to vehicle controls with the standard agonist at 10^{-6} M (the positive control). To obtain concentration-response curves, compounds were tested in triplicate in each plate over the desired concentration range.

Ca²⁺ Signal Studies on Human Recombinant Prostanoid Receptor DP₂

FLIPR functional assays were conducted at Millipore to monitor the activity anti-asthmatic against human DP₂ receptors stably expressed in the Chem-5 proprietary host cell line generated by Millipore. Prior to standard agonist addition, the compounds were spotted at 10µM along with vehicle control (1% Ethanol in HBSS-HEPES buffer) across the assay wells. The assay plate was incubated at room temperature for 10 minutes in the dark. Then an 8-point serial dilution dose response from 10^{-12} M to 10^{-5} M of the standard agonist PGD₂ was performed. Assay plates were read for 90 seconds using the

FLIPR^{TETRA}. The fluorescence measurements were collected to calculate IC₅₀ values. The assays were done at least 3 times to give n=3.

Data Processing

- 5 All plates were subjected to appropriate baseline corrections. Maximum fluorescence values were exported. The raw data of n=1 was first processed by Activity Base using nonlinear regression curve fit to calculate the percentage activity of each data point relative to the positive control (=10⁻⁶M of the standard agonist). Then n=3 of this data were exported to GraphPad Prism 4 to calculate the average EC₅₀ of the standard agonist, and the IC₅₀ (the concentration of the antagonist required to inhibit half the standard agonist activity) were calculated using nonlinear regression curve fit, with constraints of bottom constant equal to 0 and top constant equal to 100. Calculation of Kb = [Antagonist Concentration]/ (IC₅₀/EC₅₀-1). When no antagonism was detected or when Kb ≥10,000nM, the antagonist is defined as not active (NA).

15 The results of the above testing are reported in TABLE 1, below.

TABLE 1

Example No.	FP	DP ₁	EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄	IP	TP
1	140	280	22	3100	1400	150	620	12
4a	110	280	80	4500	NA	180	1200	3
5	63	220	24	3400	NA	240	6800	7
3a	180	220	71	2900	7100	68	1100	5
4	75	240	24	1200	7800	120	1600	30
3	75	140	40	2300	NA	85	1600	9

(FLIPR) K_b (nM), NA = inactive

- 20 As shown in TABLE 1, the preferred compounds of this invention are pan antagonists having activity at the FP, DP, EP₁, EP₄ and TP receptors, but are inactive at the EP₂ and EP₃ receptors. Thus, these compounds have a biological selectivity profile making them

useful in treating diseases and conditions which are mediated by the EP₂ and/or EP₃ receptors, without the side effects mediated by the FP, DP, EP₁, EP₄ and TP receptors.

Thus, the compounds of this invention compound may be administered to treat DP₁, FP,
5 EP₁, TP and/or EP₄ receptor mediated diseases or conditions.

For example, said condition or disease may be related to inflammation, or said DP₁, FP, EP₁, TP and/or EP₄ receptor mediated condition or disease may be selected from the group consisting of allergic conditions, asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, uveitis
10 and related disorders, atherosclerosis, blood coagulation disorders, bone disorders, cancer, cellular neoplastic transformations, chronic obstructive pulmonary diseases and other forms of lung inflammation, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diseases or conditions requiring a treatment of anti-coagulation, diseases requiring control of bone formation and resorption, fertility disorders, , gangrene, glaucoma, hyperpyrexia, immune
15 and autoimmune diseases, inflammatory conditions, metastatic tumor growth, migraine, mucus secretion disorders, nasal congestion, nasal inflammation, occlusive vascular diseases, ocular hypertension, ocular hypotension, osteoporosis, rheumatoid arthritis, pain, perennial rhinitis, pulmonary congestion, pulmonary hypotension, Raynaud's disease, rejection in organ transplant and by-pass surgery, respiratory conditions,
20 hirsutism, rhinorrhea, shock, sleep disorders, and sleep-wake cycle disorders.

Said compound may be administered as a surgical adjunct in ophthalmology for cataract removal and artificial lens insertion, ocular implant procedures, photorefractive radial keratotomy and other ophthalmological laser procedures or as a surgical adjunct in a
25 procedure involving skin incisions, relief of pain and inflammation and scar formation/keloids post-surgery, for treating sports injuries and general aches and pains in muscles and joints.

Preferably, said DP₁, FP, EP₁, TP, and/or EP₄ receptor mediated condition or disease is
30 an EP₁ and/or EP₄ receptor mediated condition or disease.

Preferably, said DP₁, FP, EP₁, TP and/or EP₄ receptor mediated condition or disease is an allergic condition, e.g. an dermatological allergy, or an ocular allergy, or a respiratory allergy, e.g. nasal congestion, rhinitis, and asthma.

- 5 Said condition or disease may be related to pain.

Said condition or disease may be selected from the group consisting of arthritis, migraine, and headache.

- 10 Said condition or disease may be associated with the gastrointestinal tract, wherein said condition or disease may be peptic ulcer, heartburn, reflux esophagitis, erosive esophagitis, non-ulcer dyspepsia, infection by *Helicobacter pylori*, alrnyitis, and irritable bowel syndrome.

- 15 Said condition or disease may be selected from the group consisting of hyperalgesia and allodynia, or said condition or disease may be related to mucus secretion, wherein said mucus secretion is gastrointestinal, or occurs in the nose, sinuses, throat, or lungs.

- 20 Said condition or disease is related to abdominal cramping, e.g. said condition or disease may be irritable bowel syndrome.

Said condition or disease may be a bleeding disorder, or a sleep disorder, or mastocytosis.

- 25 Said condition or disease may be associated with elevated body temperature, or ocular hypertension and glaucoma, or ocular hypotension.

Said condition may relate to surgical produres to treat pain, inflammation and other unwanted sequelae wherein said surgical procedure includes incision, laser surgery or implantation.

- 30 The present invention also relates to a method of treating inflammation resulting from inflammatory diseases characterized by monocytic infiltration caused by the secretion of

cytokines and/or chemokines by administration, to a patient in need of said treatment, of a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention

5 The current finding that the compounds of this invention are effective in attenuating the production of TNF family cytokines (TNF α), and the classical interleukin-1 (IL-1) family cytokines is especially important. These cytokines exert a broad spectrum of biological and pathological effects. They play key roles in inflammation and RA pathogenesis by stimulating the release of multiple proinflammatory cytokines, including themselves, through the NF κ B signaling pathway. Although alleviating the symptoms of RA in 50-
10 65% of patients, a TNF α antibody is very expensive to use compared to chemically synthesized small molecules, inconvenient to administer usually requiring injections, and has been linked to tuberculosis, lymphoma, and other adverse effects. Unlike a TNF α antibody that totally eliminates all circulating TNF α in the system; the compounds of this invention only attenuate the production of TNF α by inhibiting proinflammatory PG
15 receptors. Therefore the adverse effects associated with a TNF α antibody in elevating infectious and cancerous tendency is less likely.

Proinflammatory elements TNF, RANTES, and MCP-1 are involved in the cascade of events in the early and late stages of atherosclerosis. Plasma MCP-1 levels have been
20 linked to cardiovascular disease risk factors in clinical studies. Platelet activation leads to the release of MIP-1 α , RANTES, and IL-8, which attract leukocytes and further activate other platelets. These evidences provide a direct linkage between homeostasis, infection, and inflammation and the development of atherosclerosis. The compounds of this invention are able to target multiple biomarkers of inflammation, thrombosis, and
25 atherothrombosis simultaneously, which may confer pharmaceutical potential on the compounds of this invention in treating atherosclerosis and atherothrombosis. As a result, the compounds of this invention are unlikely to be associated with cardiovascular liability as in the case of the COXIBs, conversely it may even have a beneficial effect on cardiovascular function.

30

129
122

In summary, because of their ability to suppress the synthesis of some key proinflammatory cytokines/chemokines IL-8, MCP-1, MDC, RANTES, and TNF α , the compounds of the present invention are not only at least as effective as COXIBs and NSAIDs in RA treatment, but also are a safer therapy in RA treatment. They are also a potential therapy for cardiovascular diseases.

The compounds of this invention treat or prevent inflammation at least in part by the decreasing the amount of the secretion of certain cytokines and/ or chemokines that result from the exposure of the patient to a stimulant.

10

In particular, the secretion of VEGF, MIP-1 β , IL-8, , MCP-1, , , , , MDC, and RANTES is reduced in those instances where said secretions are triggered by lipopolysaccharides (LPS) and or TNF α .

15

Interleukin-8 (IL-8): functions as a potent chemoattractants and activator of neutrophils, IL-8 is produced in response to stimulation with either IL-1 or TNF α . IL-8 not only accounts for a significant proportion of the chemotactic activity for neutrophils in rheumatoid arthritis (RA) synovial fluids, but also is a potent angiogenic factor in the RA synovium.

20

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, or CCL-2): is not only believed to play a role in inflammatory diseases characterized by monocytic infiltration, such as RA rheumatoid arthritis, psoriasis, and atherosclerosis, but is also implicated in other diseases, such as atopic dermatitis, renal disease, pleurisy, allergy and asthma, colitis, endometriosis, polymyositis and dermatomyositis, uveitis, restenosis, brain inflammation and obesity. MCP-1 also controls leukocyte trafficking in vascular cells involved in diabetes and diabetes-induced atherosclerosis. MCP-1 antibodies are potential therapeutic agents for treating MCP-1/CCR2-mediated multiple inflammatory diseases.

25

30

Tumor necrosis factor α (TNF α): mainly secreted by macrophages and recognized for its importance in activating the cytokine cascade. TNF α stimulates the production of

proinflammatory cytokines/chemokines, collagenases, metalloproteinases, and other inflammatory mediators; activates endothelial cells and neutrophils; promotes T- and B-cell growth, as well as stimulating bone resorption. The TNF α antibody infliximab not only decreases the production of local and systemic proinflammatory
5 cytokines/chemokines, but also reduces serum MMP-3 production, nitric oxide synthase activity, VEGF release, and angiogenesis in inflamed joints.

Macrophage-derived chemokine (MDC) induces chemotaxis for monocyte-derived dendritic cells, activated T cells and natural killer (NK) cells (Ho *et al.*, 2003). Highly
10 expressed by the three major cell types involved in allergic inflammation: eosinophils, basophils, and Th2 lymphocytes (Garcia *et al.*, 2005), as well as highly expressed in atopic dermatitis (Pivarcsi *et al.*, 2005), MDC plays a role in inflammatory diseases such as allergic asthma and atopic dermatitis (Ho *et al.*, 2003). Significantly enhanced in keratinocytes of patients with atopic dermatitis, MDC could be a candidate therapeutic
15 target for inflammatory skin disease such as atopic dermatitis (Qi *et al.*, 2009). MDC is also implicated in disease activity of RA. After combination treatment with the disease-modifying anti-rheumatic drugs leflunomide and methotrexate in RA patients, plasma MCP-1 and MDC concentrations were significantly lower, and so was the recruitment of inflammatory cells into the sites of inflammation (Ho *et al.*, 2003). Moreover, MDC also
20 amplify platelet activation and has been associated with the pathogenesis of atherosclerotic disease including thrombosis (Gleissner *et al.*, 2008).

Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted (RANTES) is a chemoattractant for blood monocytes, memory T-helper cells and eosinophils, and plays
25 an active role in recruiting leukocytes into inflammatory sites. It also stimulates the release of histamine from basophils, activates eosinophils and causes hypodense eosinophils, which is associated with diseases such as asthma and allergic rhinitis. RANTES receptor CCR5 is also expressed on cells involved in atherosclerosis (e.g. monocytes/macrophages, T lymphocytes, or Th1-type cells), and is specialized in
30 mediating RANTES-triggered atherosclerotic plaque formation (Zernecke *et al.*, 2008). Like MCP-1, stimulation with RANTES enhances production of IL-6 and IL-8 in RA

fibroblast-like synovial cells; elevated MMP-3 production by chondrocytes, and inhibited proteoglycan synthesis and enhanced proteoglycan release from the chondrocytes (Iwamoto *et al.*, 2008). Both MCP-1 and RANTES were found to play an important role in allergic lung inflammation, lung leukocyte infiltration, bronchial hyper-responsiveness, and the recruitment of eosinophils in the pathogenesis of asthma (Conti *et al.*, 2001). Similar to MCP-1, RANTES also enhances the inflammatory response within the nervous system, which plays an apparent role in the pathogenesis of multiple sclerosis (Conti *et al.*, 2001). Inhibitors for RANTES may provide clinical benefits in treating inflammation, CNS disorders, parasitic disease, cancer, autoimmune and heart diseases (Castellani *et al.*, 2007).

While the use of the compounds of this invention are shown to decrease the secretion of the above cytokines in Figures 2 through 9, it is believed that the compounds of this invention are effective to decrease the secretion of ENA-7, PAI-1, CD-10, G-CSF, GM-CSF, IL-1 α and IL-18, as well.

The compounds of this invention are also tested for efficacy in treating uveitis as described below.

20 **Arachidonate Induced Uveitis**

The rationale for this protocol is to use arachidonate to directly produce ocular anterior segment uveitis, as opposed to using lipopolysaccharide (LPS) to indirectly release arachidonic acid.

25 *Induction of uveitis:*

Conscious male or female Dutch-belted pigmented rabbits weighing 2.5 – 3 kg were used for all in vivo slit lamp studies. Four animals were employed per test group. The right eye of each animal receiving 35 μ l of topically administered test and the contralateral left eye of each animal receiving 35 μ l of topically administered vehicle (t = 0 minutes), followed 30 minutes later by treatment with 35 μ l of 0.5% sodium arachidonate onto the surface of both eyes (t = 30 minutes). Both eyes were examined by slit lamp 60 minutes following

772
125

18742 PCT (AP)

sodium arachdionate challenge (t = 90 minutes) at 16x magnification under both white light and blue light illumination at an approximate angle of 45° through 1 mm and 5 mm slit widths.

5 *Measurement of anterior chamber leukocyte infiltration:*

Anterior chamber leukocyte infiltration was measured using a numerical scoring system to estimate cell number per field defined by a 5 mm slit width: 0 = no cells per field (no response); 1 = 1 – 10 cells per field (mild); 2 = 11 – 20 cells per field (moderate); 3 = 26 – 50 cells per field (severe); 4 = >50 cells per field (florid). Results are reported as the mean
10 score value $\pm$ S.E.M.

The results are shown in Figure 12. In Figure 12 the compounds of Example 3 and 3a were tested at concentrations of 0.1, 0.3 and 1 % and a dose dependent response was observed for each compound.

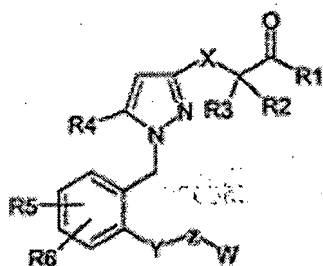
15

The compounds of this invention were tested according to the method described in "Characterization of Receptor Subtypes Involved in Prostanoid-Induced Conjunctival Pruritis and Their Role in Mediating Conjunctival Itching", Vol. 279, No.1,(JPET)279, 137-142' 1996 for their efficacy in alleviating itch. The results are reported in Figures 10
20 and 11. The results in both experiments showed a significantly lower number of itch-scratch episodes with the use of the compounds of Figures 3 and 3(a) thereby indicating that the compounds of this invention are useful in treating allergic conjunctivitis..

The compounds of Figures 3 and 3(a) were tested for mutagenicity by means of the Ames
25 Test using Strains TA 98 and TA 100. The results were negative for both compounds.

Finally, said condition that may be treated with the compounds of this invention may be related to pain and inflammation and post-surgical scar and keloid formation.

In view of the various diseases and conditions that may be treated with the compositions of this invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound having the following formula



5

Wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$ wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;

10 R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

15 X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3; provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

20 R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

25 R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

129
T01

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3:

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO_2 and $(CH_2)_p$, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

5

W is selected from the group consisting of alkyl and aryl

or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, wherein said product is packaged and labeled for the treatment or prevention of a disease or condition selected from the group consisting of uveitis, allergic conditions, asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, atherosclerosis, blood coagulation disorders, bone disorders, cancer, cellular neoplastic transformations, chronic obstructive pulmonary diseases and other forms of lung inflammation, congestive heart failure, diabetic retinopathy, diseases or conditions requiring a treatment of anti-coagulation, diseases requiring control of bone formation and resorption, fertility disorders, hyperpyrexia, gangrene, glaucoma, hypothermia, immune and autoimmune diseases, inflammatory conditions, metastatic tumor growth, migraine, mucus secretion disorders, nasal congestion, nasal inflammation, occlusive vascular diseases, ocular hypertension, ocular hypotension, osteoporosis, pain, perennial rhinitis, pulmonary congestion, pulmonary hypotension, Raynaud's disease, rejection in organ transplant and by-pass surgery, respiratory conditions, rheumatoid arthritis, rhinorrhea, shock, sleep disorders, sleep-wake cycle disorders, sports injuries, muscle aches and pains, and surgical adjunct for minimizing pain, inflammation and scar/keloid formation.

15

20

25

Those skilled in the art will readily understand that for administration the compounds disclosed herein can be admixed with pharmaceutically acceptable excipients which, per se, are well known in the art. Specifically, a drug to be administered systemically, it may be formulated as a powder, pill, tablet or the like, or as a solution, emulsion, suspension, aerosol, syrup or elixir suitable for oral or parenteral administration or inhalation.

30

For solid dosage forms, non-toxic solid carriers include, but are not limited to, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharin, the polyalkylene glycols, talcum, cellulose, glucose, sucrose and magnesium carbonate.

The solid dosage forms may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the technique described in the U.S. Pat. Nos. 4,256,108; 4,166,452; and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for control release. Liquid pharmaceutically administrable dosage forms can, for example, comprise a solution or suspension of one or more of the compounds of the present invention and optional pharmaceutical adjuncts in a carrier, such as for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like, thereby form a solution or suspension. If desired, the pharmaceutical composition to be administered may also contain minor amounts of nontoxic auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents and the like. Typical examples of such auxiliary agents are sodium acetate, sorbitan monolaurate, triethanolamine, sodium acetate, triethanolamine oleate, etc. Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980. The composition of the formulation to be administered, in any event, contains a quantity of one or more of the presently useful compounds in an amount effective to provide the desired therapeutic effect.

Parenteral administration is generally characterized by injection, either subcutaneously, intramuscularly or intravenously. Injectable formulations can be prepared in conventional forms, either as liquid solutions or suspensions, solid forms suitable for solution or suspension in liquid prior to injection, or as emulsions. Suitable excipients are, for example, water, saline, dextrose, glycerol, ethanol and the like. In addition, if desired, the injectable pharmaceutical compositions to be administered may also contain minor amounts of non-toxic auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents and the like.

The amount of the presently useful compound or compounds of the present invention administered is, of course, dependent on the therapeutic effect or effects desired, on the

specific mammal being treated, on the severity and nature of the mammal's condition, on the manner of administration, on the potency and pharmacodynamics of the particular compound or compounds employed, and on the judgment of the prescribing physician. The therapeutically effective dosage of the presently useful compound or compounds is preferably in the range of about 0.5 ng/kg/day or about 1 ng/kg/day to about 100 mg/kg/day.

For ophthalmic application, solutions are often prepared using a physiological saline solution as a major vehicle. Ophthalmic solutions should preferably be maintained at a comfortable pH with an appropriate buffer system. The formulations may also contain conventional, pharmaceutically acceptable preservatives, stabilizers and surfactants.

Preservatives that may be used in the pharmaceutical compositions of the present invention include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate and phenylmercuric nitrate. A useful surfactant is, for example, Tween 80. Likewise, various useful vehicles may be used in the ophthalmic preparations of the present invention. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and purified water.

Tonicity adjustors may be added as needed or convenient. They include, but are not limited to, salts, particularly sodium chloride, potassium chloride, mannitol and glycerin, or any other suitable ophthalmically acceptable tonicity adjustor.

Various buffers and means for adjusting pH may be used so long as the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Accordingly, buffers include acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers and borate buffers. Acids or bases may be used to adjust the pH of these formulations as needed.

Similarly, an ophthalmically acceptable antioxidant for use in the present invention includes, but is not limited to, sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene.

- 5 Other excipient components which may be included in the ophthalmic preparations are chelating agents. A useful chelating agent is edentate disodium, although other chelating agents may also be used in place or in conjunction with it.

- 10 For topical use, creams, ointments, gels, solutions or suspensions, etc., containing the compound of the present invention are employed. Topical formulations may generally be comprised of a pharmaceutical carrier, cosolvent, emulsifier, penetration enhancer, preservative system, and emollient.

- 15 The actual dose of the compounds of the present invention depends on the specific compound, and on the condition to be treated; the selection of the appropriate dose is well within the knowledge of the skilled artisan.

- 20 The present invention is not to be limited in scope by the exemplified embodiments, which are only intended as illustrations of specific aspects of the invention. Various modifications of the invention, in addition to those disclosed herein, will be apparent to those skilled in the art by a careful reading of the specification, including the claims, as originally filed. It is intended that all such modifications will fall within the scope of the appended claims

What is claimed is:

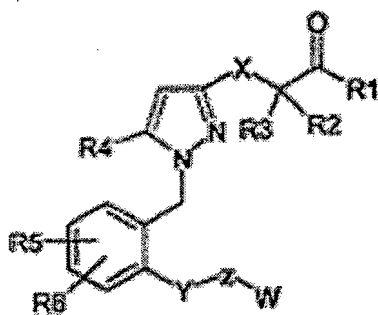
1. A compound, that is a 1-[(2-{[(alkyl or aryl)methyl]oxy} halo or haloalkyl substituted-phenyl)alkyl]-5-hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl-1H-pyrazole
5 carboxylic acid or alkylenylcarboxylic acid or a hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl sulfonamide of said carboxylic acid or said alkylenylcarboxylic acid, provided however said compound is not a 3-carboxylic acid, a sulfonamide thereof, or a 3-methylenylcarboxylic acid.
- 10 2. A compound according to claim 1 wherein said 5-hydrocarbyl is 5-methyl.
3. A compound according to claim 2 wherein said halo or haloalkyl substituted-phenylalkyl is halo or haloalkyl substituted-phenyl)methyl.
- 15 4. A compound according to claim 3, that is a 1-[(2-{[(alkyl)methyl]oxy} halo or haloalkyl-substituted phenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-ethylenylcarboxylic acid, wherein said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo.
5. A compound according to claim 3, that is a 1-[(2-{(aryl) methyl]oxy} halo or
20 haloalkyl-substituted phenyl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid fluoro-substituted alkylsulfonamide or alkylenylcarboxylic acid fluoro-substituted alkylsulfonamide, wherein said halo is selected from the group consisting of fluoro, chloro and bromo.
- 25 6. The compound of claim 4 wherein said halo or haloalkyl-substituted phenyl is selected from the group consisting of trifluoromethylphenyl, chlorophenyl and bromophenyl.
7. The compound of claim 3 wherein said halo or haloalkyl-substituted phenyl is
30 selected from the group consisting of trifluoromethylphenyl, chlorophenyl and bromophenyl.

8. The compound of claim 1 wherein said compound is a trifluoromethylsulfonamide and said aryl is chlorophenyl.

5 9. The compound of claim 6 wherein said alkyl is 3-pentyl.

10. The compound of claim 6 wherein said alkyl is cyclopentyl.

11. A compound having the following formula



10 wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$ wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;

15 R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

20 X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3; provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

135
T33

18742 PCT (AP)

R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

- 5 R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

10

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO_2 and $(CH_2)_p$, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

W is selected from the group consisting of alkyl and aryl.

15

12. The compound of claim 11 wherein R_1 is selected from the group consisting of OH and $NHSO_2CF_3$.

13. The compound of claim 12 wherein R_2 and R_3 are H.

20

14. The compound of claim 13 wherein R_4 is alkyl.

15. The compound of claim 14 wherein R_4 is methyl.

25

16. The compound of claim 12 wherein R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy and R_6 is H.

30

17. The compound of claim 16 wherein R_5 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxy, halogen and fluorinated alkyl and alkoxy.

18. The compound of claim 17 wherein R_5 is selected from the group consisting of chloro, bromo and trifluoromethyl.

19. The compound of claim 12 wherein Z is (CH_2) .

5

20. The compound of claim 12 wherein Y is O.

21. The compound of claim 12 wherein W is selected from the group consisting of alkyl, benzyl and halogen-substituted benzyl.

10

22. The compound of claim 21 wherein W is selected from the group consisting of alkyls having from 4 to 7 carbon atoms.

23. The compound of claim 22 wherein W is cyclopentyl.

15

24. The compound of claim 11, wherein said compound is selected from the group consisting of N-(3-{1-[5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionyl)-C,C,C-trifluoromethanesulfonamide,

20 3-{1-[5-Chloro-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid,

3-{1-[5-Bromo-2-(2-ethyl-butoxy)-benzyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-propionic acid,

3-[1-(5-Bromo-2-cyclopentylmethoxybenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid,

25

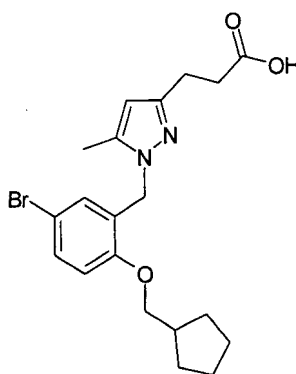
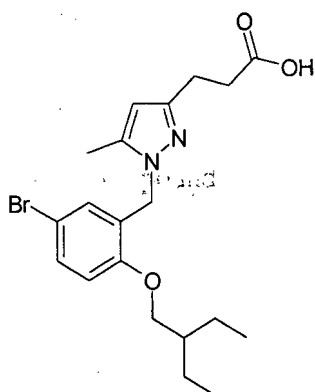
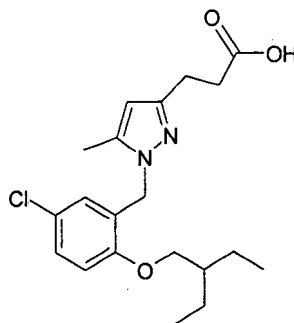
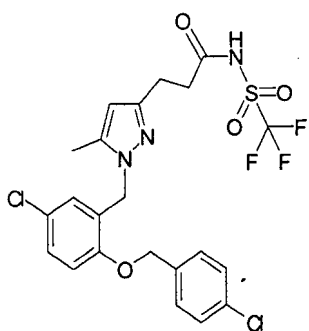
and,

3-[1-(2-Cyclopentylmethoxy-5-trifluoromethylbenzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-propionic acid.

30

18742 PCT (AP)

25. The compound of claim 11 wherein the compound is selected from the group consisting of

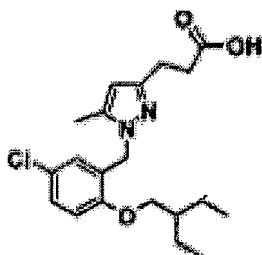


5

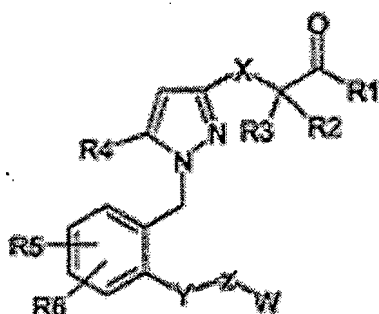
and

10

13
x30



26. A method for decreasing the secretion of cytokines from a macrophage comprising
5 administering a compound having the following formula



- Wherein R₁ is selected from the group consisting of OR₇, N(R₇)₂, and N(R₇)SO₂R₇
wherein R₇ is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl
10 and aryl may be substituted with fluoro;

R₂ is selected from the group consisting of H and alkyl;

- R₃ is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R₂ and R₃, individually
15 or together, can form a cycloalkyl ring;

X is (CH₂)_n wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3, provided however that when n is 0
or 1, R₁ is not OR₇. or NR₂;

- 20 R₄ is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

- 5 R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

10

Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO_2 and $(CH_2)_p$, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

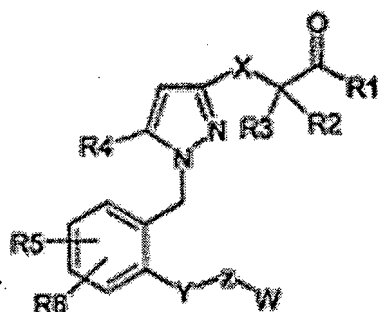
W is selected from the group consisting of alkyl and aryl.

15

27. The method of claim 26 wherein said compound is administered to treat DP1, FP, EP1, TP and/or EP4 receptor mediated diseases or conditions.

28. A method for decreasing the secretion of a cytokine selected from the group consisting of VEGF, IL-8, MCP-1, $TNF\alpha$, IL-1 α , MDC and RANTES in a patient in need thereof comprising administering to a patient an effective amount of a compound according to formula

20



Wherein R_1 is selected from the group consisting of OR_7 , $N(R_7)_2$, and $N(R_7)SO_2R_7$ wherein R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl and aryl, wherein said alkyl and aryl may be substituted with fluoro;

5 R_2 is selected from the group consisting of H and alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of H and alkyl; wherein R_2 and R_3 , individually or together, can form a cycloalkyl ring;

10 X is $(CH_2)_n$ wherein n is 0 or an integer of from 1 to 3, provided however that when n is 0 or 1, R_1 is not OR_7 or NR_2 ;

R_4 is selected from the group consisting of H, alkyl and fluoroalkyl;

15 R_5 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy;

R_6 is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, 20 halogen, nitro, amino, cyano and hydroxy, halogen, nitro, amino and cyano-substituted alkyl, aryl, alkoxy and aryloxy;

Z is $(CH_2)_m$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 3;

25 Y is selected from the group consisting of O, S, SO, SO_2 and $(CH_2)_p$, wherein p is 0 or an integer of from 1 to 3; and

W is selected from the group consisting of alkyl and aryl.

30 29. A method according to claim 28 wherein said cytokine is IL-8 and said compound is administered for treating rheumatoid arthritis.

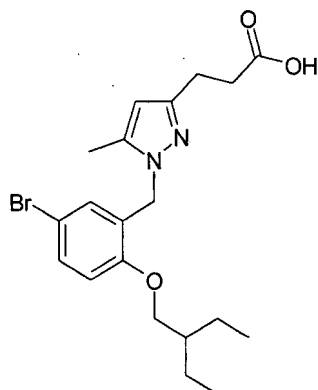
30. A method according to claim 28 wherein said cytokine is MCP-1 and said compound is administered for treating inflammatory diseases characterized by monocytic infiltration, such as RA rheumatoid arthritis, psoriasis, and atherosclerosis; atopic
5 dermatitis, renal disease; pleurisy; allergy and asthma; colitis; endometriosis; polymyositis and dermatomyositis; uveitis; restenosis; brain inflammation and obesity; diabetes and diabetes-induced atherosclerosis and MCP-1/CCR2-mediated multiple inflammatory diseases.
- 10 31. A method according to claim 28 wherein said cytokine is MDC and said compound is administered for treating rheumatoid arthritis, inflammation, thrombosis and atherosclerosis, chronic renal failure, chronic liver diseases, Alzheimer's disease and systemic sclerosis.
- 15 32. A method according to claim 28 wherein said cytokine is RANTES and said compound is administered for treating rheumatoid arthritis, inflammation, thrombosis and atherosclerosis, asthma, including allergic lung inflammation, lung leukocyte infiltration, bronchial hyper-responsiveness, and the recruitment of eosinophils in the pathogenesis of asthma, and allergic rhinitis, multiple sclerosis, CNS disorders, parasitic disease, cancer,
20 autoimmune and heart diseases.
33. A method according to claim 28 wherein said cytokine is TNF α and said compound is administered for treating diseases resulting from the stimulation of the
25 production of proinflammatory cytokines/chemokines, collagenases, metalloproteinases, and other inflammatory mediators; activation of endothelial cells and neutrophils; promotion T- and B-cell growth, as well as stimulation of bone resorption, the production of local and systemic proinflammatory cytokines/chemokines and serum MMP-3, nitric oxide synthase activity, VEGF release, and angiogenesis in inflamed joints.

30

18742 PCT (AP)

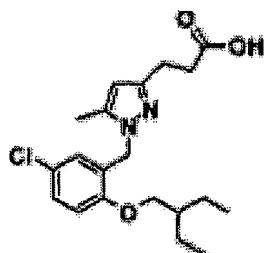
34. A method according to claim 26 wherein said macrophage is a human macrophage.

35. A method for treating inflammation in a human patient which comprises
5 administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound selected from the group consisting of



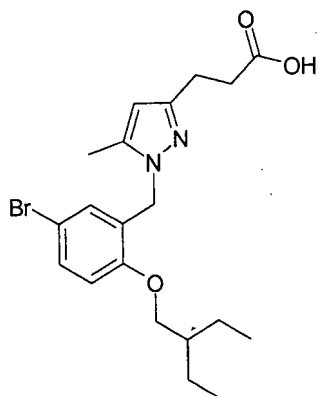
10 and

15



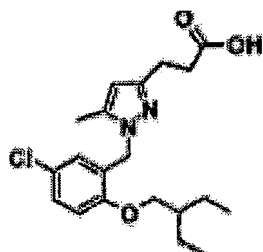
18742 PCT (AP)

36. A method for treating uveitis in a human patient which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound selected from the group consisting of



5

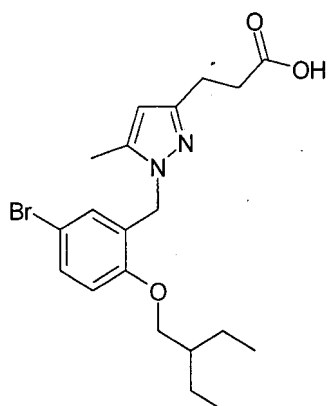
and



10

18742 PCT (AP)

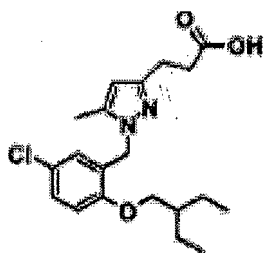
37. A method for treating allergic conjunctivitis in a human patient which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound selected from the group consisting of



5

and

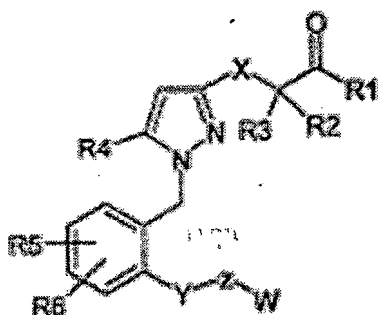
10



ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The present invention provides a compound, that is a 1-[(2-{{[(alkyl or
 aryl)methyl]oxy}halo or haloalkyl substituted-phenyl]alkyl]-5-hydrocarbyl or substituted
 5 hydrocarbyl-1H-pyrazole carboxylic acid or alkylenylcarboxylic acid or a hydrocarbyl or
 substituted hydrocarbyl sulfonamide of said carboxylic acid or said alkylenylcarboxylic
 acid, provided however said compound is not a 3-carboxylic acid, a sulfonamide thereof,
 or a 3-methylenylcarboxylic acid. The compound may be represented by the following
 formula

10



Wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X, W, X and Y are as defined in the specification. The
 compounds may be administered to treat DP1, FP, EP1, TP and/or EP4 receptor mediated
 15 diseases or conditions.

FIGURE 1

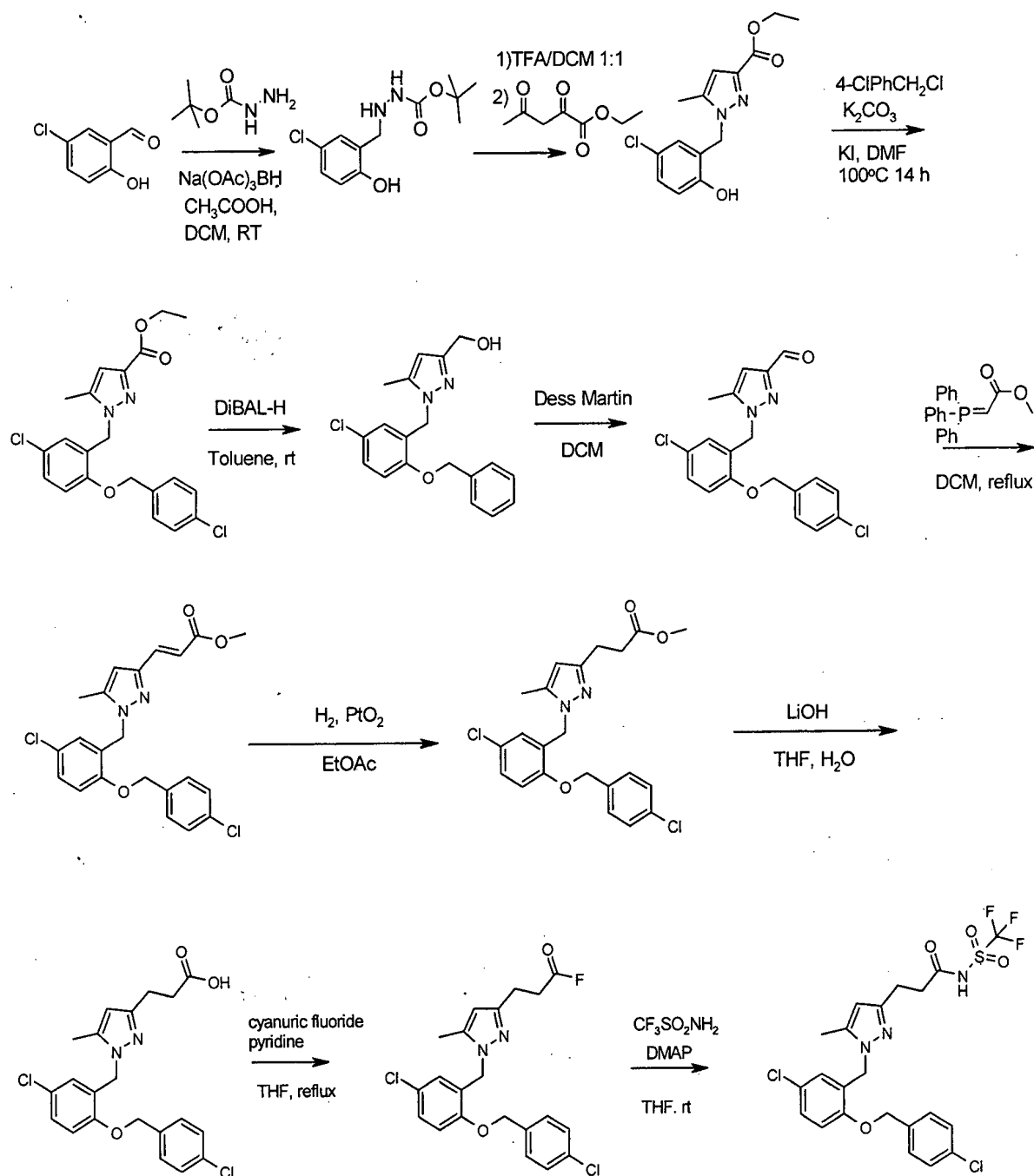
**Preparation of Example 1**

Figure 1a

Preparation of Examples 2-4

5

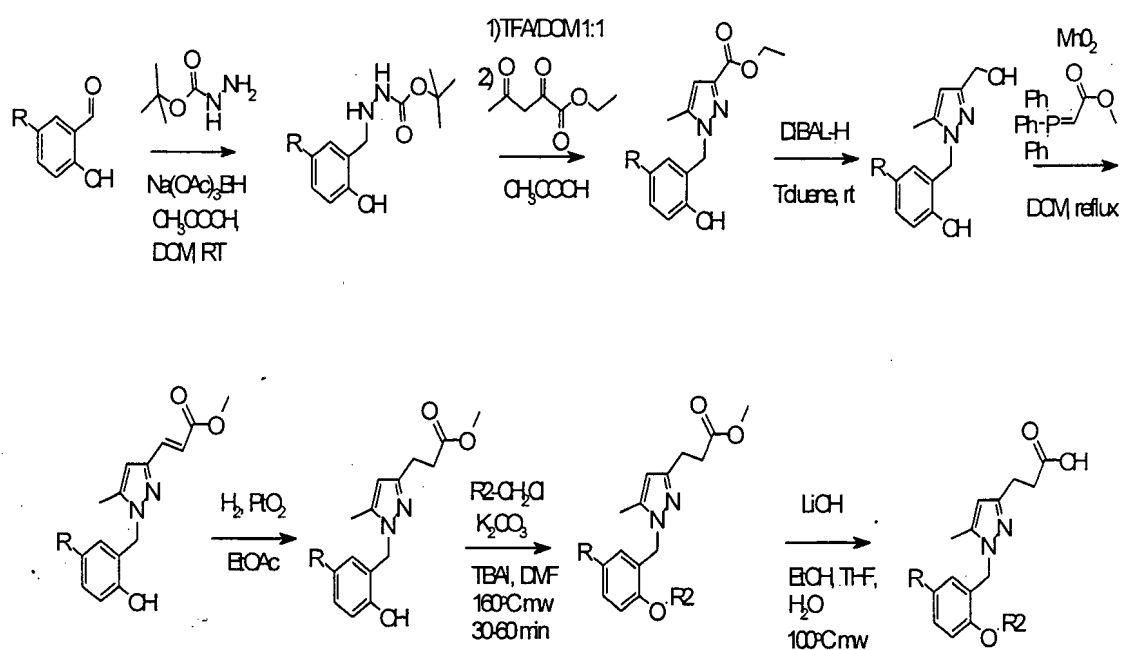
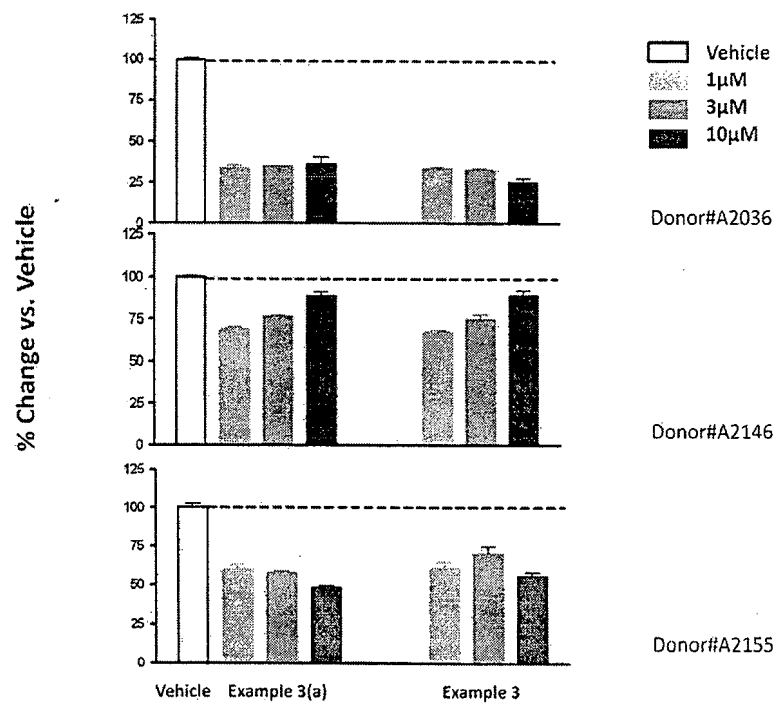
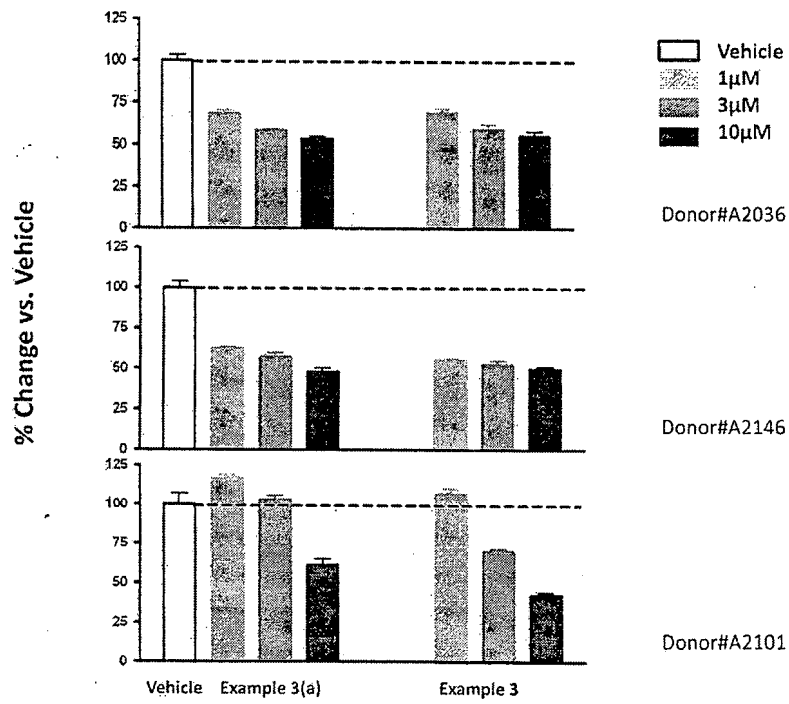
148
440

Figure 2. IL-8 Secretion from TNF α -Induced Human Macrophages



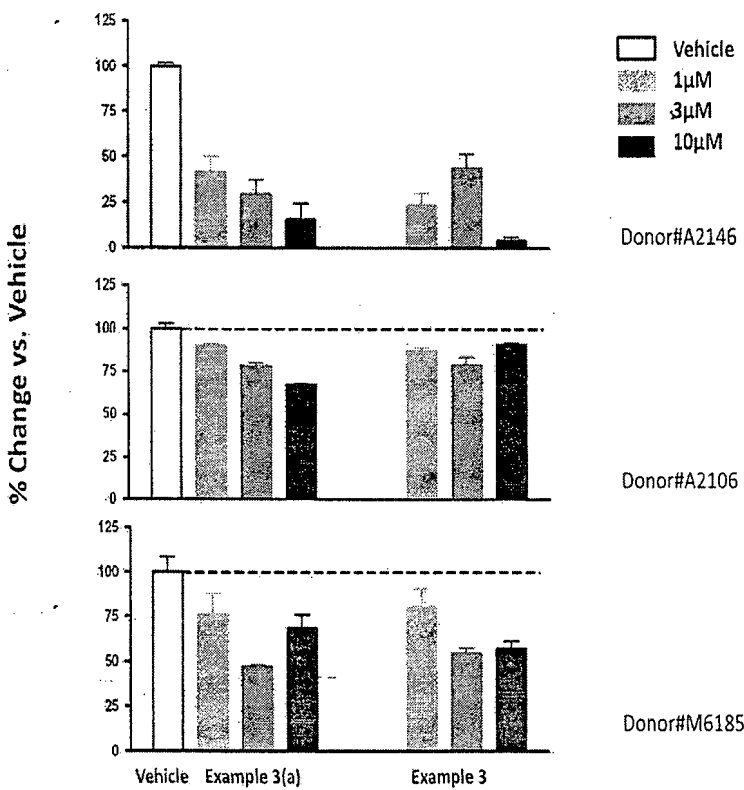
149
A7

Figure 3. MCP-1 Secretion from TNF α -Induced Human Macrophages



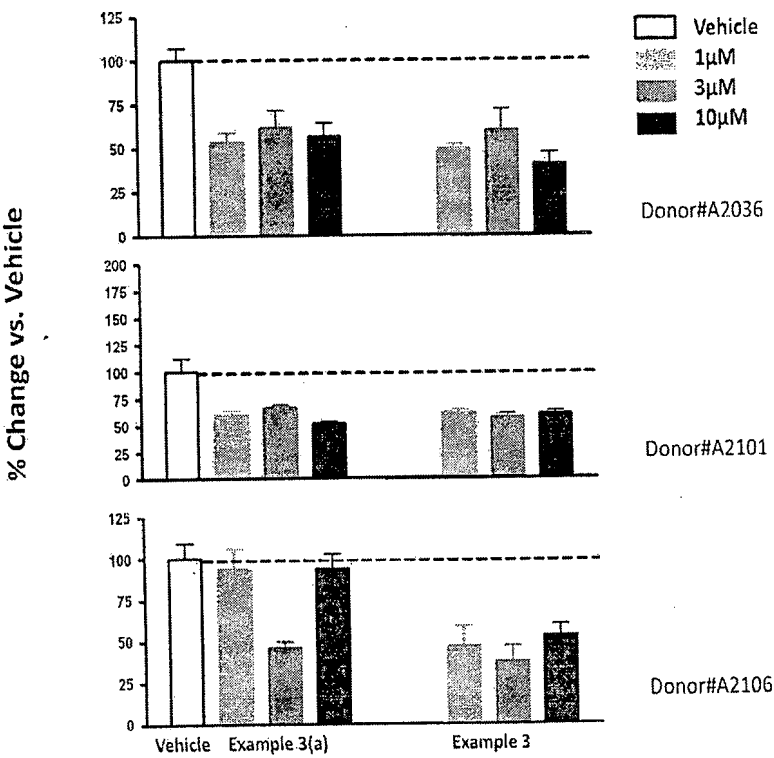
750
148

Figure 4. VEGF Secretion from LPS-Induced Human Macrophages



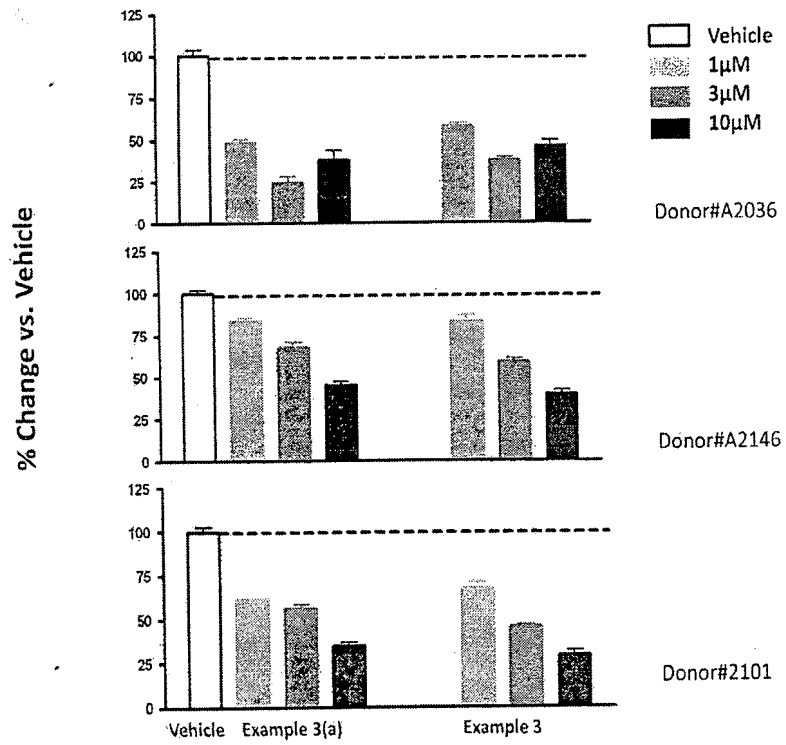
157
149

Figure 5. MDC Secretion from TNF α -Induced Human Macrophages



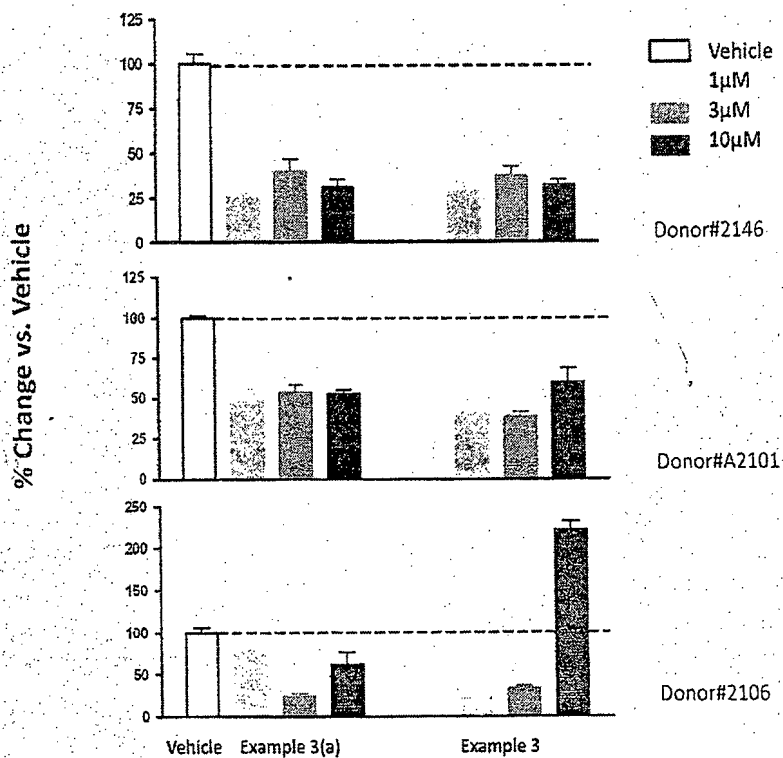
152
150

Figure 6. RANTES Secretion from LPS-Induced Human Macrophages



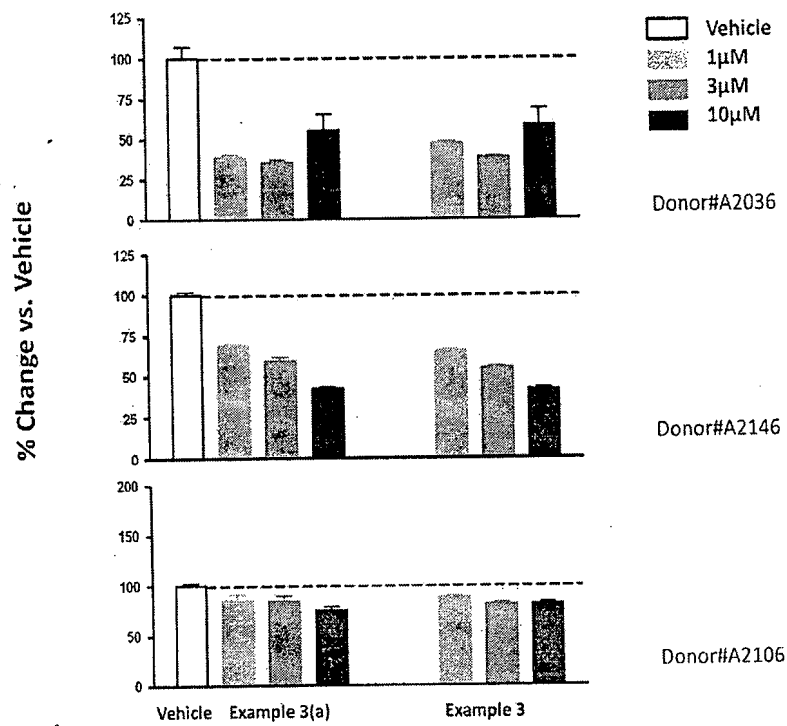
53
15

Figure 7. MDC Secretion from LPS-Induced Human Macrophages



57
152

Figure 8. MIP-1 β Secretion from TNF α -Induced Human Macrophages



15
T52

Figure 9. RANTES Secretion from TNF α -Induced Human Macrophages

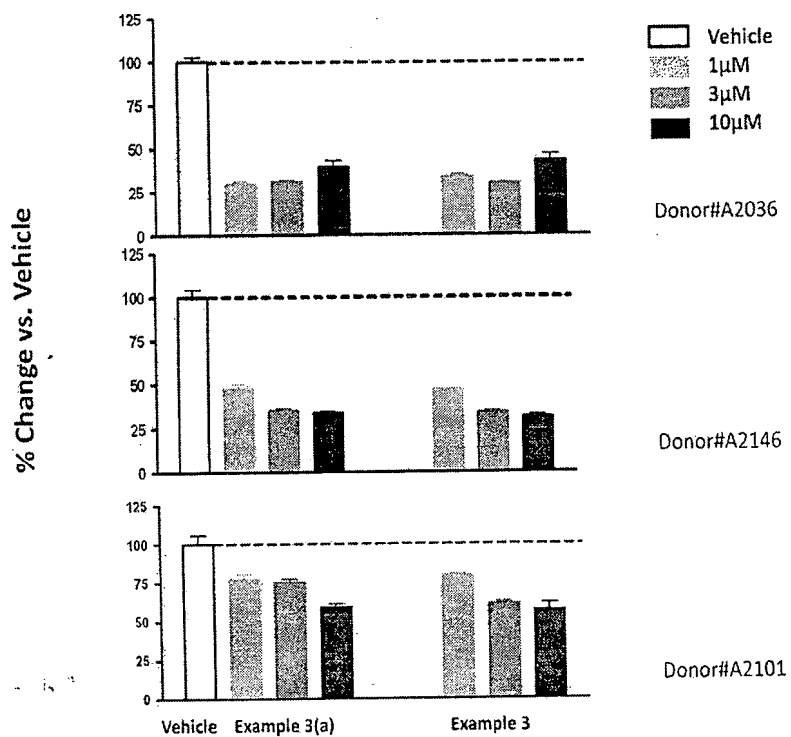


Figure 10. Conjunctival Itch Experiment

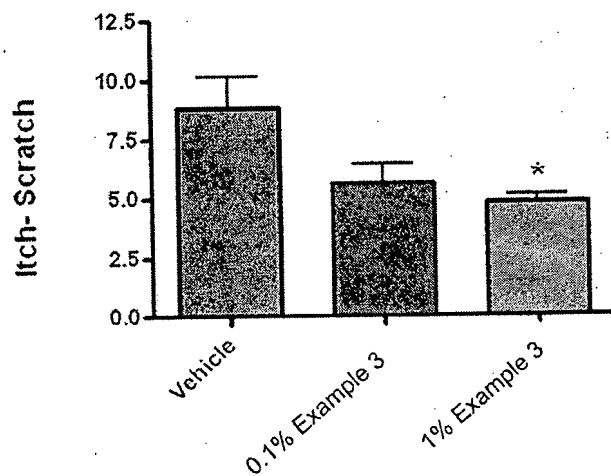
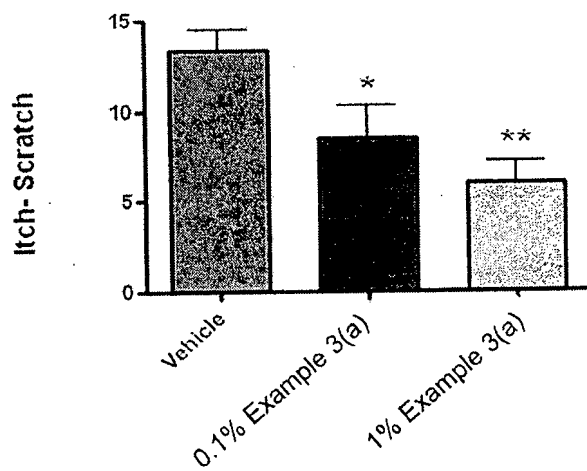
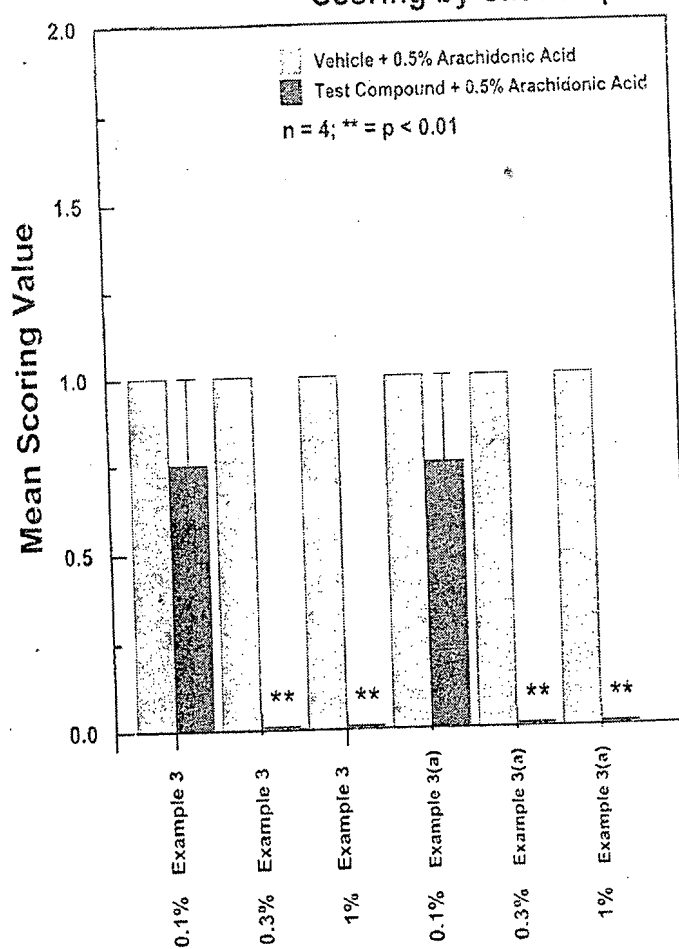


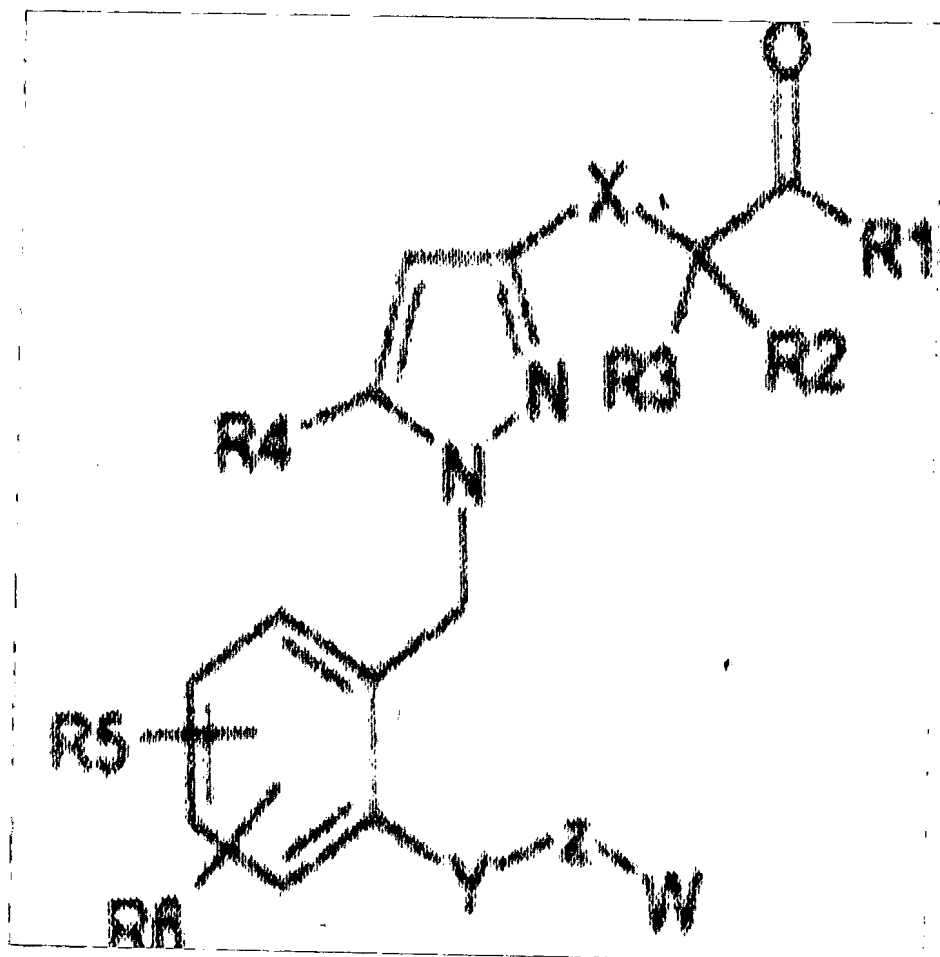
Figure 11. Conjunctival Itch Experiment



156
156

Figure 12. 0.5% Arachidonic Acid-Induced Anterior Chamber Leukocyte Infiltration in Pigmented Rabbits - Scoring by Slit Lamp Assessment





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 008830

Bogotá D.C., Enero 29 de 2013 - 17:27:11

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426512413	29/01/2013	1.985.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-016511- -00000-0000

Fecha: 2013-01-29 17:34:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

162

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2013 - 17:27:11

161
159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 008832

Bogotá D.C., Enero 29 de 2013 - 17:27:11

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426512413	29/01/2013	1.985.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
25	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	750.000.00
				\$750.000.00

SON: **SETECIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-016511-00000-0000

Fecha: 2013-01-29 17:34:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2013 - 17:27:11

162
T60



No. 13-016511-00000-0000

Fecha: 2013-01-29 17:34:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

162

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen).
☒	Dibujos de ser estos pertinentes.
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐