



Organización C. Ltda

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

09-126880

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION



TITULO: DERIVADOS DE AZETIDINA Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE
PROSTAGLANDINA E2

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 09 de Noviembre de 2009

P2009/000187

991
Fu. 10-12-2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126880- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:17:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000187

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. KEVIN NEIL DACK 2. SIEW KUEN YEAP 3.SARAH ELIZABETH
SKERRATT

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: 1. y 3. Britanica 2. Malasia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/001070 Fecha Abril 28, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/139287 Fecha Noviembre 20, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE AZETIDINA Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE
PROSTAGLANDINA E2

Clasificación Internacional (51) C07D 205/04, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D
405/06, C07D 417/14, A61K 31/397, A61P 29/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 10, 2007

Diciembre 12, 2007

(31) Número de Solicitud

60/917.081

61/013.030

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Noviembre 09 de 2009

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-024.646

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,937
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126880- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:17:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	168355983	09/11/2009	3,476,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD
3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO
4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

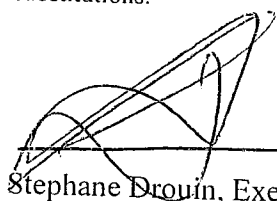
The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:



Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 5th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Director Ejecutivo del Departamento de Patentes Europeas
mayor de edad y domiciliado
en Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Inglaterra
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

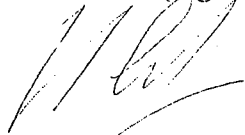
4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

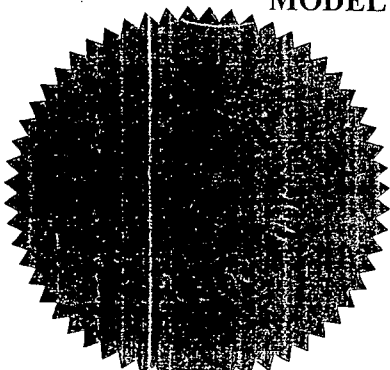
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



X

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **12 May 2006**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **H014598**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **S. Kemsley**



Sck

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/139287 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 205/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/397 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

(74) Agent: DROUIN, Stéphane; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/001070

(22) International Filing Date: 28 April 2008 (28.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/917,081 10 May 2007 (10.05.2007) US
61/013,030 12 December 2007 (12.12.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

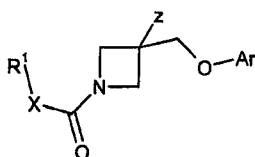
(75) Inventors/Applicants (for US only): **DACK, Kevin, Neil** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **YEAP, Siew, Kuen** [MY/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **SKERRATT, Sarah, Elizabeth** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: AZETIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROSTAGLANDIN E2 ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a class of EP2 antagonist azetidines of general formula (I) wherein the variables and substituents are as defined herein, and especially to EP2 antagonist compounds, to their use in medicine, particularly in the treatment of endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata) and to intermediates

useful in their synthesis and to compositions containing them.

WO 2008/139287 A1

g

AZETIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROSTAGLANDIN E₂ ANTAGONISTS

This present invention relates to a certain class of azetidine compounds, and their
5 pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof, to their use in
medicine, to compositions containing them, to processes for their preparation and to
intermediates used in such processes. The compounds are preferably antagonists at
the prostaglandin E₂ (PGE₂) receptor-2 (also known as the EP2 receptor). More
preferably the compounds are EP2 antagonists with selectivity over DP1
10 (prostaglandin D1 receptor) and/or EP4 (prostaglandin E₄ (PGE₄) receptor-4). Most
preferably the compounds are EP2 antagonists with selectivity over DP1 and EP4. In
particular the present invention relates to a class of azetidine compounds which should
be useful for the treatment of EP2-mediated conditions, such as endometriosis,
uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary
15 dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic
pain), chronic pelvic pain syndrome.

Endometriosis is a common gynaecological disease that affects 10-20% women of
reproductive age and manifests itself in the presence of functional ectopic endometrial
20 glands and stroma at locations outside the uterine cavity (reviewed in (Prentice 2001)).
Patients with endometriosis may present with many different symptoms and severity.
Most commonly this is dysmenorrhoea, but chronic pelvic pain, dyspareunia,
dyschezia, menorrhagia, lower abdominal or back pain, infertility, bloating and pain on
micturition are also part of the constellation of symptoms of endometriosis.

25

Originally described by Von Rokitansky in 1860 (Von Rokitansky 1860), the exact
pathogenesis of endometriosis is unclear (Witz 1999; Witz 2002), but the most widely
accepted theory is the implantation, or Sampson, theory (Sampson 1927). The
Sampson theory postulates that the development of endometriosis is a consequence
30 of retrograde dissemination and implantation of endometrial tissue into the peritoneal
cavity during menstruation. Following attachment, the fragments of endometrium
recruit a vascular supply and undergo cycles of proliferation and shedding under local
and systemic hormonal controls. In women with patent fallopian tubes, retrograde
menstruation appears to be a universal phenomenon (Liu & Hitchcock 1986). The

10

disease often manifests itself as rectovaginal endometriosis or adenomyosis, ovarian cystic endometriomas and, most commonly, peritoneal endometriosis. The major sites of attachment and lesion growth within the pelvis are the ovaries, broad and round ligaments, fallopian tubes, cervix, vagina, peritoneum and the pouch of Douglas. At its
5 most severe, endometriosis can cause profound structural modification to peritoneal cavity, including multiorgan adhesions and fibrosis.

Symptomatic endometriosis can be managed medically and surgically, where the intention is to remove the ectopic lesion tissue. Surgical intervention can be either
10 conservative, aiming to preserve the reproductive potential of the patient, or comparatively radical for severe disease, involving dissection of the urinary tract, bowel, and rectovaginal septum, or total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Medical pharmacological treatments such as the androgenic therapies, danazol and gestrinone, the constellation of GnRH agonists, buserelin,
15 goserelin, leuprolide, nafarelin and triptorelin, GnRH antagonists, cetrorelix and abarelix, as well as the progestogens, including medroxyprogesterone acetate, induce lesion atrophy by suppressing the production of estrogen. These approaches are not without unwanted side effects; danazol and gestrinone include weight gain, hirsutism, acne, mood changes and metabolic effects on the cardiovascular system. The group
20 of GnRH agonists and antagonists are found to cause a profound suppression of estrogen leading to vasomotor effects (hot flashes) and depletion of bone mineral density, which restricts their use to only six months of therapy.

Uterine leiomyomas (Walker 2002; Flake, *et al.* 2003), or fibroids, are the most
25 common benign tumours found in women and occur in the majority of women by the time they reach the menopause. Although uterine fibroids are the most frequent indication for hysterectomy in the United States, as with endometriosis, remarkably little is known about the underlying pathophysiology of the disease. As with endometriotic lesions, the presence of enlarged uterine fibroids is associated with
30 abnormal uterine bleeding, dysmenorrhoea, pelvic pain and infertility. Outside of surgical management, medical treatments commonly used for endometriosis, such as GnRH analogues or danazol, have been shown to suppress fibroid growth by inducing a reversible hypoestrogenic state (Chrisp & Goa 1990; Chrisp & Goa 1991; De Leo, *et al.* 2002; Ishihara, *et al.* 2003).

However, the future disease management of both uterine fibroids and endometriosis will rely on the development of more effective, well-tolerated and safer agents than those that are currently available. There are long term deleterious effects (principally altered sexual function, decreases in bone mineral density as well as increased risk of cardiovascular and thrombotic complications) of existing agents that completely suppress ovarian function and lead to decreases in bone mineral density, there is a motivation for developing non-hormonal mechanisms or approaches which modify the disease specifically at the level of the ectopic disease. One of these includes approaches includes agents which modify the cyclooxygenase-2 (COX-2) dependent PGE₂ signalling pathway (Boice & Rohrer 2005). PGE₂ mediates its effects through G protein-coupled receptors EP1, EP2, EP3 and EP4. Both the differential expression of EP receptors as well as their intracellular coupling pathways mediates the diverse biological functions of PGE₂ in different cell types (Narumiya, *et al.* 1999; Tilley, *et al.* 2001). The EP2 and EP4 receptors specifically couple to G proteins which activate adenylyl cyclase and lead to the production of cAMP. In the uterine endometrium, COX-2 expression increases on glandular epithelium in the proliferative phase and is accompanied by an increase in EP2 and EP4 receptor expression (reviewed by (Sales & Jabbour 2003; Jabbour, *et al.* 2006)). In pathological conditions of the endometrium, such as endometrial adenocarcinoma, adenomyosis and endometriosis, this pathway appears to be up regulated (Jabbour, *et al.* 2001; Ota, *et al.* 2001; Chishima, *et al.* 2002; Jabbour 2003; Matsuzaki, *et al.* 2004b; Buchweitz, *et al.* 2006). COX-2 plays an important role in ovulation, implantation, decidualisation and parturition (Sales & Jabbour 2003). Mice in which the EP2 receptor is deleted by homologous recombination have defects in embryo implantation and fertility (Hizaki, *et al.* 1999; Kennedy, *et al.* 1999; Tilley, *et al.* 1999), supporting the notion that COX-2 derived PGE₂ mediates effects on the uterine endometrium in part through the EP2 receptor. The expression of COX-2 is known to be greatly up regulated at ectopic sites of disease, in contrast to that on normal eutopic endometrium (Ota, *et al.* 2001; Chishima, *et al.* 2002; Matsuzaki, *et al.* 2004b; Buchweitz, *et al.* 2006) and PGE₂ induces the proliferation of endometrial epithelial cells in culture (Jabbour & Boddy 2003). In pre-clinical disease models of endometriosis, treatment with COX-2 selective agents, leads to the decrease in disease burden (Dogan, *et al.* 2004; Matsuzaki, *et al.* 2004a; Ozawa, *et al.* 2006; Laschke, *et al.* 2007). There is also one published clinical study (Cobellis, *et al.* 2004) which indicates that treatment of patients

12

with endometriosis with rofecoxib for 6 months leads to improvements in pain symptoms and outcomes compared with placebo.

The aberrant expression of COX-2 in patients with endometriosis appears to have a number of consequences (Sales & Jabbour 2003). Firstly, PGE₂ appears to augment the expression and activity of aromatase on ectopic endometrial stromal cells (Noble, *et al.* 1997; Zeitoun & Bulun 1999). It could be speculated that ectopic generation of aromatase by the lesion would lead to increased local estrogen production, driving lesion growth independently of ovarian control and the normal estrous cycle. That the effects of PGE₂ on aromatase expression *in vitro* can be mimicked by the selective EP2 receptor agonist, butaprost (Zeitoun & Bulun 1999), supports the notion that compounds of the present invention would have utility in the treatment of growth disorders which are driven ectopic aromatase expression, such as endometriosis, adenomyomas, uterine fibroids as well as uterine and breast carcinoma.

There are other possible mechanisms by which a selective EP2 antagonist might inhibit cell growth. The observed effects of COX-2 inhibitors, such as celecoxib, in preventing intestinal polyp formation (Arber, *et al.* 2006) and the protection from adenoma formation in a mouse model (Δ^{76} APC mouse) of familial adenomatous polyposis complex by deletion of COX-2 (Oshima, *et al.* 1996; Oshima, *et al.* 2001), implies that the PGE₂ pathway also has a key role in promoting carcinoma growth. That polyp and adenoma formation in the Δ^{76} APC mouse model can also be inhibited by crossing these by additional germline deletion of the EP2 receptor, is consistent with the view that PGE₂ mediates effects on cell differentiation and growth through the EP2 receptor (Sonoshita, *et al.* 2001; Seno, *et al.* 2002). Furthermore, the emerging knowledge of the downstream signalling pathway from the EP2 receptor is consistent with EP2 playing a key role in early G1 events in cell cycle control, such as the regulation of β -catenin (Castellone, *et al.* 2005; Castellone, *et al.* 2006) and MAP kinase pathways (Jabbour & Boddy 2003).

Angiogenesis, the sprouting of capillaries from pre-existing vasculature, occurs during embryo development, wound repair and tumour growth. The increased COX-2 expression and vascular densities which accompany the development of adenomas in

3

the $\Delta^{7/6}$ APC mouse, are also consistently observed in clinical specimens and pre-clinical models of endometriosis and malignant conditions of, including but not limited to, ovarian, dermal, prostate, gastric, colorectal and breast cancer (Subbaramaiah, *et al.* 2002; Hull, *et al.* 2003; Kamiyama, *et al.* 2006). The involvement of the COX-2 pathway in this process has been supported by a number of observations (Liu, *et al.* 2001; Leahy, *et al.* 2002; Chang, *et al.* 2004; Ozawa, *et al.* 2006). The peritoneal fluid of women with endometriosis appears to display greater angiogenic activity than women without endometriosis (Gazvani & Templeton 2002; Bourlev, *et al.* 2006) and PGE₂ has been shown to promote the transcription of angiogenic factors such as VEGF and angiopoietins (reviewed in (Gately & Li 2004)). Recent data that indicate the specific contribution of EP2 receptors in the stimulation of endothelial cell growth and migration (Kamiyama, *et al.* 2006) as well as response to hypoxia (Critchley, *et al.* 2006), is consistent with and supports the notion that compounds of the present invention would have utility in the treatment of angiogenic disorders including, but not limited to, endometriosis, adenomyosis, leiomyoma, menorrhagia, macular degeneration, rheumatoid arthritis and cancer.

Both uterine nerve ablation and pre-sacral neurectomy surgical techniques are used to manage the painful symptoms of primary and secondary dysmenorrhoea (Proctor, *et al.* 2005). As PGE₂ is generated from PGH₂ by the action of COX-1 and COX-2 on arachadonic acid, elevated PGE₂ would have direct, pain-sensitizing effects on sensory afferent fibres that innervate the peritoneum and ectopic lesions (Tulandi, *et al.* 2001; Al-Fozan, *et al.* 2004; Berkley, *et al.* 2004; Quinn & Armstrong 2004; Tokushige, *et al.* 2006a; Tokushige, *et al.* 2006b). That elevated COX-2 expression correlates with non-menstrual chronic pelvic pain (Buchweitz, *et al.* 2006) is consistent with this notion. A number of lines of evidence from studies in mouse models suggest that one of the modes of action of PGE₂ on pain and nociception is mediated by the EP2 receptor (Ahmadi, *et al.* 2002; Reinold, *et al.* 2005; Hosl, *et al.* 2006). As such compounds of the present invention would have utility in the treatment of pain disorders including, but not limited to, dysmenorrhoea, dyschezia, dyspareunia, irritable bowel syndrome, endometriosis, adenomyosis, leiomyomata, CPP, interstitial cystitis, inflammatory and neuropathic pain conditions.

14

- During the development of endometriosis activated inflammatory cells appear to be recruited into the peritoneal cavity. Peritoneal macrophages from women with endometriosis release more PGE₂ than those without endometriosis (Karck, *et al.* 1996; Wu, *et al.* 2005). One of the effects of elevated levels PGE₂ on peritoneal
- 5 macrophages is to inhibit MMP-9 expression and thereby attenuate macrophage phagocytic function (Wu, *et al.* 2005), leading to the prolonged accumulation of endometrial tissue in the peritoneum. As such by restoring macrophage function, these findings give further support to the use of compounds of the present invention in the treatment of endometriosis and cancer.
- 10 Known EP2 antagonists include AH6809, (Pelletier, *et al.* 2001), but both its potency and selectivity fall short of being suitable for medical therapy.
- 15 S. Ahmadi, S. Lippross, W. L. Neuhuber & H. U. Zeilhofer. PGE₂ selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* 5, 34-40 (2002).
- H. Al-Fozan, S. Bakare, M.-F. Chen & T. Tulandi. Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas. *Fertil Steril* 82, 230-1 (2004).
- 20 N. Arber, C. J. Eagle, J. Spicak, I. Racz, P. Dite, J. Hajer, M. Zavoral, M. J. Lechuga, P. Gerletti, J. Tang, R. B. Rosenstein, K. Macdonald, P. Bhadra, R. Fowler, J. Wittes, A. G. Zauber, S. D. Solomon & B. Levin. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 355, 885-95. (2006).
- 25 K. J. Berkley, N. Dmitrieva, K. S. Curtis & R. E. Papka. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *PNAS* 101, 11094-8 (2004).
- 30 J. A. Boice & S. Rohrer 2005 Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of endometriosis 2004-US19441 2005000238
- 35 V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, N. Lets, A. Larsson & M. Olovsson. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction* 132, 501-09 (2006).
- 40 O. Buchweitz, A. Staebler, P. Wuelfing, E. Hauzman, R. Greb & L. Kiesel. COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with non-menstrual chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124, 216-21 (2006).
- M. D. Castellone, H. Teramoto, B. O. Williams, K. M. Druey & J. S. Gutkind. Prostaglandin E₂ promotes colon cancer cell growth Through a Gs-axin-b-catenin signaling axis. *Science (Washington, DC, United States)* 310, 1504-10 (2005).

5

- M. D. Castellone, H. Teramoto & J. S. Gutkind. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: The beta-catenin connection. *Cancer Research* 66, 11085-88 (2006).
- 5 S.-H. Chang, C. H. Liu, R. Conway, D. K. Han, K. Nithipatikorn, O. C. Trifan, T. F. Lane & T. Hla. From the Cover: Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 101, 591-96 (2004).
- 10 F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita, N. Kinukawa, S. Aleemuzzaman, N. Nemoto, T. Yamamoto & M. Honda. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 48, 50-6 (2002).
- 15 P. Chrisp & K. L. Goa. Nafarelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. *Review* 74 refs. *Drugs* 39, 523-51 (1990).
- P. Chrisp & K. L. Goa. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. *Review* 155 refs. *Drugs* 41, 254-88 (1991).
- 20 L. Cobellis, S. Razzi, S. De Simone, A. Sartini, A. Fava, S. Danero, W. Gioffre, M. Mazzini & F. Petraglia. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 116, 100-02 (2004).
- 25 H. O. D. Critchley, J. Osei, T. A. Henderson, L. Boswell, K. J. Sales, H. N. Jabbour & N. Hirani. Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Expression in Human Endometrium and Its Regulation by Prostaglandin E-Series Prostanoid Receptor 2 (EP2). *Endocrinology* 147, 744-53 (2006).
- 30 V. De Leo, G. Morgante, A. La Marca, M. C. Musacchio, M. Sorace, C. Cavicchioli & F. Petraglia. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Safety* 25, 759-79 (2002).
- 35 E. Dogan, U. Saygili, C. Posaci, B. Tuna, S. Caliskan, S. Altunyurt & B. Saatli. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril*. 82 Suppl 3, 1115-20. (2004).
- 40 G. P. Flake, J. Andersen & D. Dixon. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-54 (2003).
- S. Gately & W. W. Li. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Seminars in Oncology* 31, 2-11 (2004).
- 45 R. Gazvani & A. Templeton. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 123, 217-26 (2002).
- H. Hizaki, E. Segi, Y. Sugimoto, M. Hirose, T. Saji, F. Ushikubi, T. Matsuoka, Y. Noda, T. Tanaka, N. Yoshida, S. Narumiya & A. Ichikawa. Abortive expansion of the cumulus

16

- and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP2. PNAS 96, 10501-06 (1999).
- 5 K. Hosl, H. Reinold, R. J. Harvey, U. Muller, S. Narumiya & H. U. Zeilhofer. Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor [alpha]3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection. Pain 126, 46-53 (2006).
- 10 M. L. Hull, D. S. Charnock-Jones, C. L. K. Chan, K. L. Brunier-Tran, K. G. Osteen, B. D. M. Tom, T.-P. D. Fan & S. K. Smith. Antiangiogenic Agents Are Effective Inhibitors of Endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 88, 2889-99 (2003).
- 15 H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, S. Fushiki & H. Honjo. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. Fertility & Sterility 79, 735-42 (2003).
- 20 H. N. Jabbour, S. A. Milne, A. R. Williams, R. A. Anderson & S. C. Boddy. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. Br J Cancer. 85, 1023-31. (2001).
- 25 H. N. Jabbour 2003 Use of prostaglandin E synthase inhibitors, or EP2 or EP4 receptor antagonists, in the treatment of a pathological condition of the uterus 2002-GB4549 2003030911
- 30 H. N. Jabbour & S. C. Boddy. Prostaglandin E2 Induces Proliferation of Glandular Epithelial Cells of the Human Endometrium via Extracellular Regulated Kinase 1/2-Mediated Pathway. J Clin Endocrinol Metab 88, 4481-87 (2003).
- 35 H. N. Jabbour, K. J. Sales, O. P. Smith, S. Battersby & S. C. Boddy. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. Mol Cell Endocrinol. 252, 191-200 (2006).
- 40 M. Kamiyama, A. Pozzi, L. Yang, L. M. DeBusk, R. M. Breyer & P. C. Lin. EP2, a receptor for PGE2, regulates tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell motility and survival. Oncogene 25, 7019-28 (2006).
- 45 U. Karck, F. Reister, W. Schafer, H. P. Zahradnik & M. Breckwoldt. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. Prostaglandins. 51, 49-60. (1996).
- C. R. J. Kennedy, Y. Zhang, S. Brandon, Y. Guan, K. Coffee, C. D. Funk, M. A. Magnuson, J. A. Oates, M. D. Breyer & R. M. Breyer. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor. Nat Med 5, 217-20 (1999).
- M. W. Laschke, A. Elitzsch, C. Scheuer, B. Vollmar & M. D. Menger. Selective cyclooxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-

- regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertility and Sterility* 87, 163-71 (2007).
- 5 K. M. Leahy, R. L. Ormberg, Y. Wang, B. S. Zweifel, A. T. Koki & J. L. Masferrer. Cyclooxygenase-2 Inhibition by Celecoxib Reduces Proliferation and Induces Apoptosis in Angiogenic Endothelial Cells in Vivo. *Cancer Res* 62, 625-31 (2002).
- 10 C. H. Liu, S.-H. Chang, K. Narko, O. C. Trifan, M.-T. Wu, E. Smith, C. Haudenschild, T. F. Lane & T. Hla. Overexpression of Cyclooxygenase-2 Is Sufficient to Induce Tumorigenesis in Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* 276, 18563-69 (2001).
- 15 D. T. Liu & A. Hitchcock. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-62 (1986).
- S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, R. Dallel, K. Okamura & G. Mage. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertility and Sterility* 82, 1609-15 (2004a).
- 20 S. Matsuzaki, M. Canis, J.-L. Pouly, A. Wattiez, K. Okamura & G. Mage. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertility and Sterility* 82, 1309-15 (2004b).
- 25 S. Narumiya, Y. Sugimoto & F. Ushikubi. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 79, 1193-226. (1999).
- 30 L. S. Noble, K. Takayama, K. M. Zeitoun, J. M. Putman, D. A. Johns, M. M. Hinshelwood, V. R. Agarwal, Y. Zhao, B. R. Carr & S. E. Bulun. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 600-06 (1997).
- 35 M. Oshima, J. E. Dinchuk, S. L. Kargman, H. Oshima, B. Hancock, E. Kwong, J. M. Trzaskos, J. F. Evans & M. M. Taketo. Suppression of intestinal polyposis in Apc D716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 87, 803-9 (1996).
- M. Oshima, N. Murai, S. Kargman, M. Arguello, P. Luk, E. Kwong, M. M. Taketo & J. F. Evans. Chemoprevention of intestinal polyposis in the ApcD716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 61, 1733-40 (2001).
- 40 H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki & T. Tanaka. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 16, 561-6. (2001).
- 45 Y. Ozawa, T. Murakami, M. Tamura, Y. Terada, N. Yaegashi & K. Okamura. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertility and Sterility* 86, 1146-51 (2006).
- 50 S. Pelletier, J. Dube, A. Villeneuve, F. Gobeil, Q. Yang, B. Battistini, G. Guillemette & P. Sirois. Prostaglandin E2 increases cyclic AMP and inhibits endothelin-1

18

production/secretion by guinea-pig tracheal epithelial cells through EP4 receptors. *Br J Pharmacol* 132, 999-1008 (2001).

- 5 A. Prentice. Regular review: Endometriosis. *BMJ* 323, 93-5 (2001).
- 5 M. L. Proctor, P. M. Latthe, C. M. Farquhar, K. S. Khan & N. P. Johnson. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* CD001896 (2005).
- 10 M. Quinn & G. Armstrong. 932-3 (Department of Obstetrics and Gynaecology, Hope Hospital, Manchester, UK., England: United Kingdom, 2004).
- 15 H. Reinold, S. Ahmadi, U. B. Depner, B. Layh, C. Heindl, M. Hamza, A. Pahl, K. Brunè, S. Narumiya, U. Muller & H. U. Zeilhofer. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. *J. Clin. Invest.* 115, 673-79 (2005).
- 20 K. J. Sales & H. N. Jabbour. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 126, 559-67 (2003).
- J. A. Sampson. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 14, 422-9 (1927).
- 25 H. Seno, M. Oshima, T.-O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S. Narumiya & M. M. Taketo. Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in *ApcD716* mouse intestinal polyps. *Cancer Research* 62, 506-11 (2002).
- 30 M. Sonoshita, K. Takaku, N. Sasaki, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, S. Narumiya, M. Oshima & M. M. Taketo. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in *ApcD716* knockout mice. *Nature Medicine* (New York, NY, United States) 7, 1048-51 (2001).
- 35 K. Subbaramaiah, L. Norton, W. Gerald & A. J. Dannenberg. Cyclooxygenase-2 Is Overexpressed in HER-2/neu-positive Breast Cancer. EVIDENCE FOR INVOLVEMENT OF AP-1 AND PEA3. *J. Biol. Chem.* 277, 18649-57 (2002).
- 40 S. L. Tilley, L. P. Audoly, E. H. Hicks, H.-S. Kim, P. J. Flannery, T. M. Coffman & B. H. Koller. Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor. *J. Clin. Invest.* 103, 1539-45 (1999).
- 45 S. L. Tilley, T. M. Coffman & B. H. Koller. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest.* 108, 15-23. (2001).
- N. Tokushigè, R. Markham, P. Russell & I. S. Fraser. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Human Reproduction* 21, 3001-07 (2006a).
- 50

19

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell & I. S. Fraser. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 21, 782-7 (2006b).

- 5 T. Tulandi, A. Felemban & M. F. Chen. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8, 95-8 (2001).
- C. Von Rokitsansky. Ueber uterusdruesen-neubildung in uterus und ovarial sarcomen. *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-81 (1860).
- 10 C. L. Walker. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma. *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-94 (2002).
- 15 C. A. Witz. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 42, 566-85 (1999).
- C. A. Witz. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecologic & Obstetric Investigation* 53, 52-62 (2002).
- 20 M. H. Wu, Y. Shoji, M. C. Wu, P. C. Chuang, C. C. Lin, M. F. Huang & S. J. Tsai. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol.* 167, 1061-9. (2005).
- 25 K. M. Zeitoun & S. E. Bulun. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertility and Sterility* 72, 961-69 (1999).

The compounds of the present invention have been found to have potentially useful
30 pharmaceutical properties. Their potential use includes, but is not limited to, EP2 antagonist properties, which should be useful in the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata) and menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, precocious puberty, cervical ripening, breast
35 carcinoma, colon carcinoma, familial adenomatous polyposis, colorectal adenomas, endometrial carcinoma, prostate carcinoma, pulmonary carcinoma, testicular carcinoma, gastric carcinoma, macular degeneration, inflammatory and neuropathic pain conditions, cancer pain.

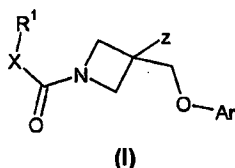
- 40 Particularly of interest are the following diseases or disorders: endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome.

In particular, the compounds and derivatives of the present invention exhibit activity as prostaglandin E₂ (PGE₂) receptor-2 (EP2) antagonists and may be useful for treatment where EP2 receptor antagonism is indicated.

- 5 More particularly, the compounds and derivatives of the present invention may be useful for treating endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata).

The terms "treating", "treat", or "treatment" as used herein are intended to embrace both prevention and control i.e., prophylactic, and palliative treatment of the indicated
10 conditions.

The present invention provides for compounds of formula (I):

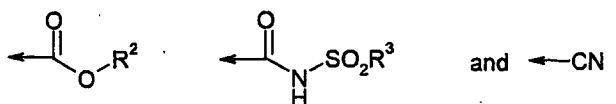


wherein

- 15 R¹ is a phenyl group (optionally substituted by one or two substituents independently selected from F, Cl, Br, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylthio and C₁₋₄ alkoxy, per-fluoro-C₁₋₆ alkyl and perfluoro-C₁₋₆ alkoxy), or a tetrahydropyranyl group;

X represents a direct link or NH;

Z is selected from



20

R² and R³ are H or C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by 1 to 3 fluorine atoms);

Ar is an aromatic group consisting of 1, 2 or 3 aromatic rings, which aromatic rings are independently selected from phenyl and a 5- or 6- membered heteroaromatic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from N, O and S;

- 25 and which aromatic rings, if there are 2 or more, can be fused or linked by one or more covalent bond, and which aromatic rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from F, Cl, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylthio, per-fluoro-C₁₋₆ alkyl, perfluoro-C₁₋₆ alkylthio, perfluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ and NHCOR¹²;

30

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ and R^{12} are each independently H or C_{1-6} alkyl (optionally substituted by 1 to 3 fluorine atoms);

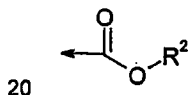
and the pharmaceutically acceptable salts, solvates (including hydrates), and prodrugs thereof.

- 5 Preferably R^1 is a phenyl group (optionally substituted by one or two substituents independently selected from F, Cl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio and C_{1-4} alkoxy) or a tetrahydropyranyl group. More preferably R^1 is a phenyl group (optionally substituted by F, Cl, methoxy or ethoxy) or a tetrahydropyranyl group. Yet more preferably R^1 is
- 10 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, phenyl, 3-chlorophenyl, 2-ethoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 4-methoxyphenyl or 4-ethoxyphenyl. Yet more preferably R^1 is 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl. Most preferably R^1 is 4-fluorophenyl.

- In an alternative embodiment R^1 is selected from the values associated with the
- 15 Examples below.

Preferably X represents a direct link.

Preferably Z is



More preferably Z is CO_2H .

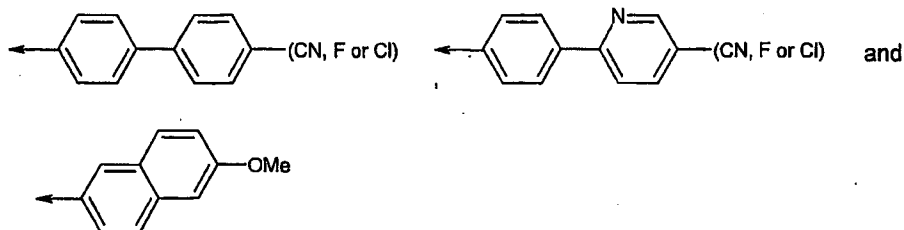
- Preferably Ar is a biphenyl, pyridinylphenyl, or naphthyl group, optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from F, Cl, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio, per-fluoro- C_{1-6} alkyl, perfluoro- C_{1-6} alkylthio, perfluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy, SO_2R^4 , NR^5R^6 , $NHSO_2R^7$, $SO_2NR^8R^9$, $CONR^{10}R^{11}$ and $NHCOR^{12}$.
- 25

More preferably Ar is a biphenyl, pyridinylphenyl, or naphthyl group, optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from F, Cl, CN, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy.

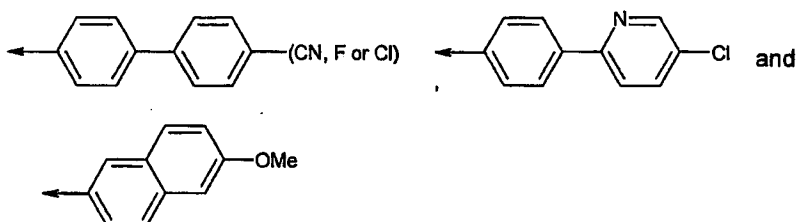
- 30 Yet more preferably Ar is a biphenyl, pyridinylphenyl, or naphthyl group, substituted by F, Cl, CN, methoxy or ethoxy.

14

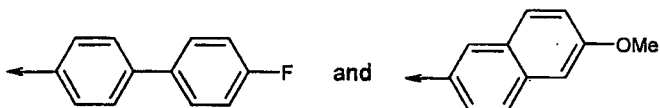
Further more preferably Ar is selected from



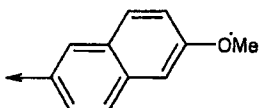
Further yet more preferably Ar is selected from



5 Further yet more preferably Ar is selected from



Most preferably Ar is represented by



In an alternative embodiment Ar is selected from the values associated with the

10 Examples below.

A preferred group of compounds, salts, solvates and prodrugs are those wherein R^1 , Z and Ar have the values associated with the compounds of the Examples below.

15 A more preferred group of compounds, salts, solvates and prodrugs are the compounds of the Examples below (especially Examples 2, 5, 6, 10, 14 and 16; more especially Examples 2 and 14); and their salts, solvates and prodrugs.

Pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of formula (I) according to
20 the invention include salts, solvates, complexes, polymorphs, prodrugs, stereoisomers,



geometric isomers, tautomeric forms, and isotopic variations of compounds of formula (I). Preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) comprise salts, solvates, esters and amides of the compounds of formula (I). More preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) are salts, solvates and prodrugs. More preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) are salts and solvates.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

10

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

20

Suitable base salts are formed from bases that form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

25

Hemi-salts of acids and bases may also be formed, for example, hemi-sulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

30

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- 5 (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

10 All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The routes below, including those mentioned in the Examples and Preparations, 15 illustrate methods of synthesising the compounds of formula (I). The skilled person will appreciate that the compounds of the invention, and intermediates thereof, could be made by methods other than those specifically described herein, for example by adaptation of the described methods or by methods known in the art. Examples of suitable guides to synthesis, functional group interconversions, use of protecting 20 groups, etc., are:

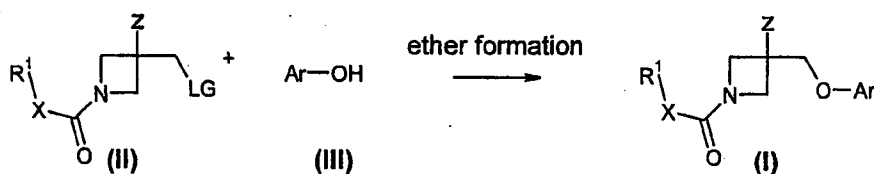
"Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis – The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to 25 Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); and "Protecting Groups" by PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); and any updated versions of said standard works.

30 In the general synthetic methods below, unless otherwise specified, the substituents R¹, X, Z and Ar are as defined with reference to the compounds of formula (I) above.

The routes below illustrate methods of synthesising the compounds of formula (I). The skilled person will appreciate that other methods may be equally as viable..

Scheme 1 illustrates the preparation of the compounds of formula (I) via ether formation from intermediates (II) and (III), where LG in (II) is a suitable leaving group. If necessary a suitable base (such as potassium carbonate) and/or additive (such as sodium iodide), and a suitable solvent can be added.

- 5 Suitable leaving groups include Cl, Br, I, mesylate, tosylate, etc.

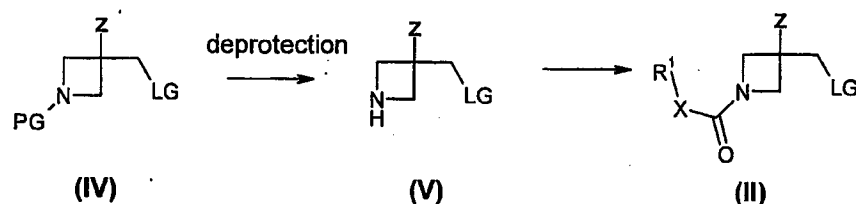


Scheme 1.

- Typical conditions that may be employed involve stirring the azetidine of formula (II) and the hydroxy-aryl compound of formula (III) together with potassium carbonate, cesium carbonate or 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in dimethyl sulphoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF) or acetonitrile, at a temperature of from 60°C up to the reflux temperature of the solvent. A suitable alternative is to use an additive (such as sodium iodide or tetrabutyl ammonium iodide) as well as a base. Any suitable high boiling point solvent may be used in place of those mentioned above. At least one equivalent of the intermediate hydroxyaryl compound (III) and at least one equivalent of the base should be used. An excess of one or both may be used if desired. When Z represents C(O)O(C₁₋₆ alkyl) in intermediate (II) and it is desirable for Z to represent CO₂H in the compound of formula (I), the hydrolysis can be done *in situ*, by adding a suitable base, or water, to the reaction mixture after the ether formation has taken place. Suitable bases for this hydrolysis include lithium hydroxide, or sodium hydroxide.

- Scheme 2** illustrates the route used for the preparation of the azetidine intermediates of formula (II) from protected intermediates of formula (IV), wherein PG is a suitable N-protecting group. Any suitable nitrogen protecting group may be used (as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3rd edition T.W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Common nitrogen protecting groups (PG) suitable for use include tert-butoxycarbonyl (t-Boc) (which is readily removed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid, or hydrogen chloride in an organic solvent, such as

dichloromethane, or 1,4-dioxane), and benzyl (which is readily removed by hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, or by treatment with 1-chloroethyl chloroformate).



Scheme 2.

Compounds of formula (IV) can be made by methods well-known to those skilled in the art, for example with reference to literature precedents and/or the Preparations described herein, or by routine adaptation thereof.

The compound of formula (V) can be made by removal of the N-protecting group (PG).

- For example if PG is a benzyl group, it can be readily removed by hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, or by treatment with 1-chloroethyl chloroformate. When X represents a direct link, the C(O)R¹ group may be introduced by acylation of the intermediate compounds of formula (V) using standard acylation chemistry, such as with a suitable (activated) acid (for example an acid chloride R¹COCl or anhydride (R¹CO)₂O) to provide the compounds of formula (II). The acylation is preferably carried out using the acid chloride with a suitable base, such as triethylamine, in a solvent, such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran. Acid chlorides R¹COCl are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

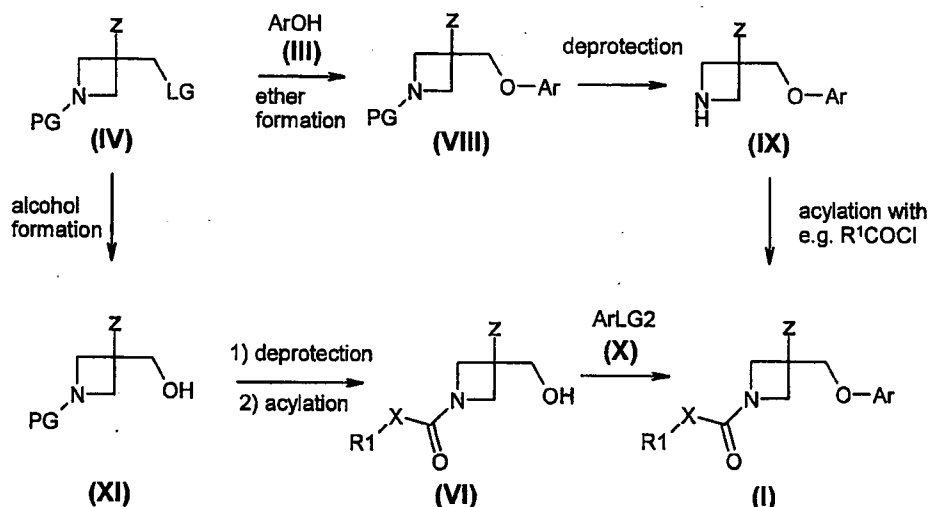
- When X represents -NH-, the C(O)NHR¹ group may be introduced by reaction of the intermediates of formula (V) with a suitable isocyanate R¹NCO to provide the compounds of formula (II). The urea formation is preferably carried out using the isocyanate with a suitable base, such as triethylamine, in a solvent, such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran. Isocyanates R¹NCO are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

- When X represents -O- standard carbamate chemistry may be used to introduce the C(O)OR¹ group. The carbamate formation is preferably carried out using the appropriate chlorocarbonate, R¹O(CO)Cl, and intermediates of formula (V) with a suitable base, such as sodium hydrogen carbonate, in a solvent, such as

dichloromethane or 1,2 dichloroethane. Chlorocarbonates $R^1O(CO)Cl$ are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

The reagents and intermediates of formula (III) are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and/or the Preparations described herein.

Scheme 3 illustrates two alternative routes for the preparation of compounds of formula (I), where the azetidine nitrogen is protected, and $C(O)XR^1$ is introduced in the final step, or by utilising intermediate alcohol (VI).



Scheme 3.

In Scheme 3, the intermediates of formula (IV) and (III) are reacted in an etherification reaction, as previously described in Scheme 1, to provide a protected intermediate (VIII), from which the nitrogen protecting group can be removed using standard deprotection strategies, to furnish an intermediate of formula (IX). Any suitable nitrogen protecting group may be used (as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3rd edition T.W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Common nitrogen protecting groups (PG) suitable for use include tert-butoxycarbonyl (t-Boc) (which is readily removed by treatment with an acid, such as trifluoroacetic acid, or hydrogen chloride, in an organic solvent, such as dichloromethane, or 1,4-dioxane), and benzyl (which is readily removed by hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, or by treatment with 1-chloroethyl chloroformate).

The C(O)XR¹ group may be introduced by acylation of the deprotected intermediate (IX), as per **Scheme 2**. This can be done, preferably, via an acid chloride with a suitable base, such as triethylamine, in a solvent, such as dichloromethane, 1,1 dichloroethane, or tetrahydrofuran.

5

Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared from an alcohol of formula (VI), where the Ar group may be introduced by displacement of a suitable leaving group, for example, from an aromatic precursor of formula (X) where LG2 is a suitable leaving group. Suitable leaving groups include F, Cl, Br and I. The displacement reaction involves stirring the alcohol (VI) and a suitable base, preferably sodium hydride, in a suitable solvent, preferably dimethyl sulphoxide, then adding the intermediate (X) and stirring at room temperature. The intermediates of formula (X) are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

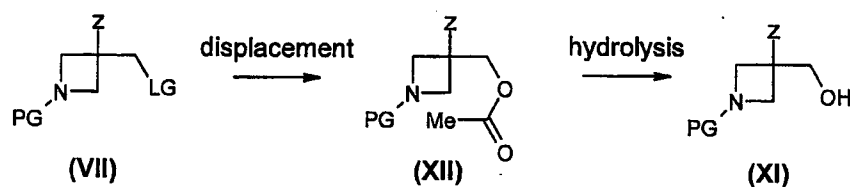
15

Intermediates of formula (VII) can be made from intermediates of formula (V) described in **Scheme 2**, where the azetidine can be protected with a suitable nitrogen protecting group (PG) as mentioned above. The preferred protecting groups are t-Boc or benzyl.

20

Compounds of formula (VI) can be prepared from intermediates of formula (XI), in a similar manner to the preparation described for intermediates of formula (II), where deprotection followed by acylation provides the product.

25 **Scheme 4** illustrates a route for preparation of the alcohol intermediate (XI) from the azetidine intermediate of formula (IV), via acetate (XII).



Scheme 4.

Intermediates of formula (VII) can be converted into acetates of formula (XII) by stirring
30 compounds of formula (VII) with a suitable metal acetate in order to displace the

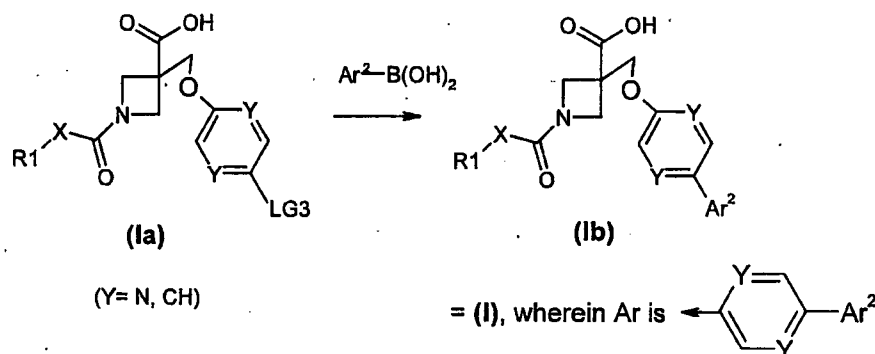
leaving group (LG). The preferred method is to use cesium acetate, with sodium iodide as an additive, in dimethyl sulphoxide, with heating. Intermediates (XII) can be converted into alcohols (XI) by hydrolysis of the acetates, using a suitable base in a polar organic solvent, preferably potassium carbonate in ethanol.

5

Alternatively, compounds of formula (I), having particular Ar groups, may be converted into other compounds of formula (I). For example:

- i) Compounds of formula (Ia), where Ar contains a suitable leaving group LG3, such as bromo or chloro, can be converted into compounds of formula (Ib), as shown in **Scheme 5**, e.g. by Suzuki coupling with an appropriate "Ar²-boronic acid" under standard Suzuki coupling conditions.

10



Scheme 5.

- ii) Certain compounds of formula (I) can be converted into certain other compounds of formula (I) by functional group transformations, for example by transformation of the "Z" moiety (**Scheme 6**)

15

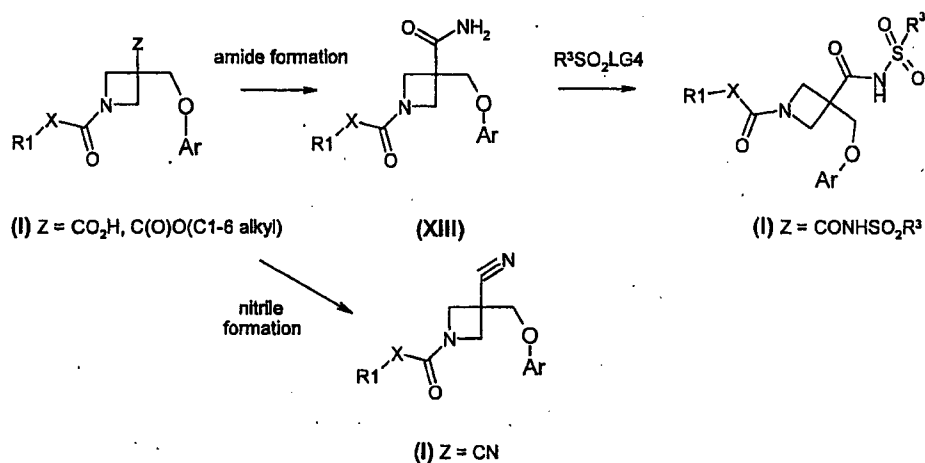
For example, compounds of formula (I), where Z is CO₂H can be converted into acyl sulphonamides (where Z is CONHSO₂R³), via amides (XIII). The acid is suitably activated, then ammonia is added in order to provide an amide (XIII). Activation with ethyl chloroformate in a suitable solvent, such as dichloromethane, is preferred. The amide is then stirred with a suitable base, at a low temperature, then treated with the appropriate sulphonyl compound R³SO₂LG4 (where LG4 is a suitable leaving group such as Cl) to obtain the acyl sulphonamide. Preferred conditions are sodium bis(trimethylsilyl)amide as the base, in tetrahydrofuran as the preferred solvent.

20

25

20

22



Scheme 6.

Alternatively compounds of formula (I), where Z is CN, can be prepared from the same acid using a suitable coupling reagent and base with ammonium chloride. Preferred conditions are 1-propyl phosphonic acid cyclic anhydride as the coupling reagent with triethylamine in tetrahydrofuran at reflux.

According to a further embodiment the present invention provides novel intermediate compounds of general formula (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII) and (XIII).

10

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is

5 water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995).

10 Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

15 When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

20

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are

25 typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a

30 general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is

intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

10

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

15 As indicated above, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I), which may have little or no pharmacological activity themselves, can be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example by hydrolytic cleavage, when administered into, or onto, the body. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

25 Prodrugs in accordance with the invention can be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

30 Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality ($-\text{OH}$), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol

functionality of the compound of formula (I) is replaced by (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and

- (ii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Thus within the scope of the invention are envisaged the metabolites of the compounds of formula (I) when formed *in vivo*.

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counter ion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include
5 chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable
10 optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization, and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well
15 known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or
20 hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one
25 homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical
30 properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

5 Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, 10 such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , 15 are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, 20 increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate 25 receptor occupancy. Isotopically-labelled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

30 Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

5

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

10

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof).

15

The compounds of the present invention may be administered in combination with PDE5 inhibitors. Thus in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing an EP2 antagonist and one or more PDEV inhibitors as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

20

PDEV inhibitors useful for combining with compounds of the present invention include, but are not limited to:

- (i) Preferably 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil, e.g. as sold as Viagra®) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756); 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 98/49166); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-

25

30

27

ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy) pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-[5-[4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl]-2-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy]pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-7-one (see WO99/54333); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxy ethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-[6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl]-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8); 5-[2-iso-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15); 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66); 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis®), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8; 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil, LEVITRA®) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433; the compound of example 11 of published international application WO93/07124 (EISA); compounds 3 and 14 from Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-chlorobenzyl)amino-6,7,8-trimethoxyquinazoline; N-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-4-propoxyphenyl]sulfonyl]-1-methyl-2-pyrrolidine propanamide ["DA-8159" (Example 68 of WO00/27848)]; and 7,8-dihydro-8-oxo-6-[2-propoxyphenyl]-1H-imidazo[4,5-g]quinazoline and 1-[3-[1-[(4-fluorophenyl) methyl]-7,8-dihydro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-yl]-4-propoxyphenyl]

30

carboxamide; 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl) pyrimidine-5-carboxamide (TA-1790); 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzene sulfonamide (DA 8159) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

(ii) 4-bromo-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl)-propoxy]-3(2H)pyridazinone; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidine-carboxylic acid, mono-sodium salt; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-methyl-cyclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)one; furazlocillin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8, 9,9a- octahydrocyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-one; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl indole-6- carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridylmethylamino)-6-(3-(4-chlorophenyl) propoxy)-3- (2H)pyridazinone; 1-methyl-5(5-morpholinoacetyl-2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro- 7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-7-one; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2- quinazolinyl]-4-piperidinecarboxylic acid, monosodium salt; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO 96/26940); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 and FR226807 (Fujisawa); and Sch-51866.

25 Preferably the PDEV inhibitor is selected from sildenafil, tadalafil, vardenafil, DA-8159 and 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one. Most preferably the PDE5 inhibitor is sildenafil and pharmaceutically acceptable salts thereof. Sildenafil citrate is a preferred salt.

30

The compounds of the present invention may be administered in combination with a V1a antagonist. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing an EP2 receptor antagonist and one or more V1a

39

antagonists as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

A suitable vasopressin V1a receptor antagonist is, for example, (4-[4-Benzyl-5-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl), which is Example 26 in WO 2004/37809. A further example of a suitable vasopressin V1a receptor antagonist is 8-chloro-5-Methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraazobenzo[e]azulene, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is Example 5 in WO 04/074291.

Further examples of vasopressin V1a receptor antagonists for use with the invention are: SR49049 (Relcovaptan), atosiban (Tractocile[®]), conivaptan (YM-087), VPA-985, CL-385004, Vasotocin and OPC21268. Additionally, the V1a receptor antagonists described in WO 01/58880 are suitable for use in the invention.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an agent which lowers estrogen levels, or which antagonises the estrogen receptor. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more agents which lower estrogen levels, or antagonise the estrogen receptor, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

Agents which lower estrogen levels include gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists, GnRH antagonists and estrogen synthesis inhibitors. Agents which antagonise the estrogen receptor, i.e. estrogen receptor antagonists, include anti-estrogens.

GnRH agonists suitable for the present invention include leuprorelin (Prostap - Wyeth), buserelin (Suprefact - Shire), goserelin (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelin (Decapeptyl - Ipsen), nafarelin (Synarel - Searle), deslorelin (Somagard - Shire), and histrelin/supprelin (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).

GnRH antagonists suitable for the present invention include teverelix (also known as antarelix), abarelix (Plenaxis – Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetrorelix (Cetrotide – ASTA Medica), and ganirelix (Orgalutran – Organon).

- 5 Anti-estrogens suitable for the present invention include tamoxifen, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifene (see Coombes et al. (1995) Cancer Res. 55, 1070-1074), raloxifene or EM-652 (Labrie, F et al, (2001) J steroid Biochem Mol Biol, 79, 213).

- 10 Estrogen synthesis inhibitors suitable for the present invention include aromatase inhibitors. Examples of aromatase inhibitors include Formestane (4-OH androstenedione), Exemestane, Anastrozole (Arimidex) and Letroxole.

- 15 The compounds of the present invention may be administered in combination with an alpha-2-delta ligand. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more alpha-2-delta ligands, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

- Examples of alpha-2-delta ligands for use in the present invention are those
20 compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, generally or specifically disclosed in US4024175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO-A-99/31075, particularly 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO-A-99/21824, particularly (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-
30 5-methyl-octanoic acid, WO-A-03/082807, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, WO-A-2004/039367, particularly (2S,4S)-4-(3-fluorophenoxymethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-

fluorobenzyl)proline, EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 and WO-A-02/28881, all of which are incorporated herein by reference.

5

Preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention include: gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

Further preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are (3S,5R)-3-amino-5-methyloctanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methylnonanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethylheptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyloctanoic acid, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

Particularly preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are selected from gabapentin, pregabalin, (3S,5R)-3-amino-5-methyloctanoic acid, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or pharmaceutically acceptable salts thereof.

25

The compounds of the present invention may be administered in combination with an oxytocin receptor antagonist. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and one or more oxytocin antagonists, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

30

Examples of oxytocin receptor antagonists suitable for the present invention are atosiban (Ferring AB), barusiban (Ferring AB), TT-235 (Northwestern University), and AS-602305 (Serono SA).

- 5 The contents of the published patent applications mentioned above, and in particular the general formulae of the therapeutically active compounds of the claims and exemplified compounds therein, are incorporated herein in their entirety by reference thereto.
- 10 The compounds of the present invention may also be administered in combination with any one or more of the following
- (i) Aromatase inhibitor;
 - (ii) Nuclear hormone receptor modulator;
 - (iii) Angiogenesis inhibitor;
 - 15 (iv) VEGF inhibitor;
 - (v) Kinase inhibitor;
 - (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
 - (vii) Prostanoid receptor antagonist;
 - (viii) Prostaglandin synthetase inhibitor;
 - 20 (ix) Bioflavanoid;
 - (x) Alkylating agent;
 - (xi) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
 - (xii) Topoisomerase I inhibitor;
 - (xiii) Protease inhibitor;
 - 25 (xiv) Chemokine receptor antagonist; or
 - (xv) Neuroendocrine receptor modulators.

Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing a progesterone receptor antagonist and any one or more of the following

- 30 (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Nuclear hormone receptor modulator;
 - (iii) Angiogenesis inhibitor;
 - (iv) VEGF inhibitor;
 - (v) Kinase inhibitor;

- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Prostanoid receptor antagonist;
- (viii) Prostaglandin synthetase inhibitor;
- (ix) Bioflavanoid;
- 5 (x) Alkylating agent;
- (xi) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
- (xii) Topoisomerase I inhibitor;
- (xiii) Protease inhibitor;
- (xiv) Chemokine receptor antagonist; or
- 10 (xv) Neuroendocrine receptor modulators.

as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis.

Generally, compounds of the invention will be administered as a formulation in
15 association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term
'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the
invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the
particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability,
and the nature of the dosage form.

20

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present
invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in
the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for
example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing
25 Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may
involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or
buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood
30 stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid
systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates,
liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing
dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a
5 suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-
10 disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of
15 the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally,
20 the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol,
25 natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

30 Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

5

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents

46

(including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of
5 thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or
10 modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as
15 high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood
20 stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

25 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle
30 such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

- 5 Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active
10 compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-co-glycolic) acid (PLGA) microspheres.

- The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or
15 transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and
20 propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

- Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g.
25 Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

30

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol.

spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise
5 a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or
10 extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be
15 achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters
20 and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol,
25 fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical
30 formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

VH

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

- 5 Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 10 The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

- Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, 15 pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste- 20 masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

- Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes 25 may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

30

Inasmuch as it may desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least

one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical
5 compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

10 The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

15 For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range <1mg to 1000 mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from <1 mg to 1000 mg, while an intravenous dose may only require from <1 mg to
20 500 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects
25 whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

As used herein, the terms "treating" and "to treat", mean to alleviate symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms. The term "treatment" includes alleviation,
30 elimination of causation (either on a temporary or permanent basis) of, or prevention of symptoms and disorders associated with endometriosis and/or uterine leiomyoma. The treatment may be a pre-treatment as well as a treatment at the on-set of symptoms.

The compounds of the present invention should be useful for the treatment of gynaecological symptoms of painful menstruation (dysmenorrhoea), painful intercourse (dyspareunia), painful defaecation (dyschezia) or micturition (dysuria) provoked by menstruation, chronic pelvic pain (constant or cyclic painful symptoms present for more than six months), excessive menstrual blood loss (menorrhagia), frequent periods (polymenorrhagia) or infrequent or irregular periods (oligoamenorrhoea or amenorrhoea) either occurring in the absence of specific pathology (dysfunctional uterine bleeding and/or primary dysmenorrhoea), or in association with endometriosis, adenomyosis, polycystic ovarian syndrome, or uterine fibroids (leiomyomata).

It is intended that the term treatment encompasses not only the management of the pain symptoms associated with the abovementioned conditions, but also modification of the disease progression itself, i.e. a clinically meaningful benefit to the patients is achieved. Modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain. More preferably, modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain, and prolonged intervals to symptom onset. Even more preferably, modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain, prolonged intervals to symptom onset, and reduction in the need of surgery. Most preferably, modification of disease progression may result in reduction or elimination of pain, prolonged intervals to symptom onset, a reduction in the need of surgery, and preserved and/or improved fertility.

The compounds of formula (I) of the present invention have utility as EP2 antagonists in the treatment of various disease states. Preferably said EP2 antagonists exhibit a functional potency at the EP2 receptor expressed as a K_i , lower than about 1000nM, more preferably lower than 500nM, yet more preferably lower than about 100nM and more preferably still lower than about 50nM wherein said K_i measurement of EP2 functional potency can be carried out using Protocol 1 below: Using this assay, compounds according to the present invention exhibit a functional potency at the EP2 receptor expressed as a K_i lower than 1000nM.

Using this assay, compounds according to the present invention exhibit a functional potency at the EP2 receptor expressed as a K_i lower than 1000nM.

Preferred compounds herein exhibit functional potency at the EP2 receptor as defined herein before and are selective for EP2 over DP1. Preferably said EP2 antagonists have a selectivity for EP2 over DP1 wherein said EP2 receptor antagonists are at least about 10-times, preferably at least about 20-times, more preferably at least about 30-
5 times, even more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 500-times and especially at least about 1000-times more functionally selective for an EP2 receptor as compared with the DP1 receptor wherein said relative selectivity assessments are based on the measurement of DP1 and EP2 functional potencies which can be carried out using the
10 assays described herein. DP1 activity is measured using Protocol 2 below.

Preferably said EP2 antagonists have a selectivity for EP2 over EP4 wherein said EP2 receptor antagonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-
15 times, even more preferably still at least about 500-times and especially at least about 1000-times more functionally selective for an EP2 receptor as compared with the EP4 receptor wherein said relative selectivity assessments are based on the measurement of EP4 and EP2 functional potencies which can be carried out using the assays as described herein. EP4 activity is measured using Protocol 3 below.

20

Most preferred are EP2 antagonists have a selectivity for EP2 over DP1 and EP4 wherein said EP2 receptors antagonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 1000-times more functionally
25 selective for an EP2 receptor as compared with the DP1 and EP4 receptors.

The compounds of the present invention may be tested in the screens set out below.

**1.0 Measurement of in vitro antagonist potency (IC_{50}) of compounds against
30 recombinant human Prostaglandin E2 receptor in CHO cells**

The prostaglandin E2 (EP-2) receptor is G_s coupled and agonism of the receptor by PGE2 results in activation of intracellular adenylate cyclase enzymes that synthesise the second messenger signalling molecule, adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP). CHO cells expressing the recombinant human EP-2 receptor are stimulated

with PGE2 (5nM) equivalent to approximately EC50 values to give the maximal cAMP signal. Decreases in cAMP levels following treatment of stimulated recombinant EP-2 cells with potential antagonist compounds were measured and potency (IC_{50}) calculated as follows.

- 5 A Chinese hamster ovary (CHO) cell line stably transfected with full length cDNA encoding human Prostaglandin E2 was established using standard molecular biology methods. Test compounds were dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) at 4mM. 11 point half log unit increment dilution series of test compound were prepared in DMSO then diluted 1 in 40 in a buffer comprised of phosphate buffered saline (PBS) and
- 10 0.05% pluronic F-127 surfactant. Freshly cultured cells at 80-90% confluence were harvested and re-suspended in 90% growth media/10% DMSO. The cells were frozen using a planar freezer and stored in frozen aliquots in cryovials in liquid nitrogen until the day of the experiment. A vial of cells was defrosted in a 37°C water bath for 2 min, then transferred to 10ml of Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM). The cells
- 15 were then centrifuged for 5 min at 1000g and the pellet re-suspended at 1,000,000 cells/ml in DMEM. 5,000 cells (5ul) were added to 5ul of the compound dilution series in a 384 well assay plate and pre-incubated for 30 min at 37°C. 5ul of agonist (15nM PGE2 in PBS to give 5nM FAC) was added and plates further incubated for 90 min at 37°C. The relative cAMP concentration in each well was then measured using a β -
- 20 galactosidase enzyme fragment complementation method purchased in kit form as the Discoverx cAMP II kit from GE Healthcare, UK. The luminescence readings taken from each assay well were converted into percent effect relative to maximum control wells corresponding to a 30uM of S-5751 (Shionogi, see e.g. US Patent 6693203) demonstrated to give a maximal effect. Sigmoidal curves were fitted to plots of $\log_{10}$
- 25 inhibitor concentration vs. percent effect. IC_{50} estimates were determined as the concentration of test compound giving an effect half way between the bottom and top asymptotes of the sigmoidal dose response curve. Each experiment included an IC_{50} determination for the literature compound as a standard to track assay consistency and allow fair comparison between values obtained in different experiments. The
- 30 EC50 of PGE2 is used in combination with the ligand concentration in the assay to determine K_i values for antagonist dose responses using the Cheng-Prusoff equation. Consequently an agonist dose response curve is carried out for each experiment using the same incubation as the antagonist plate.

2.0 Measurement of In vitro antagonist potency (IC_{50}) of compounds against recombinant human Prostaglandin D1 receptor in CHO cells

The prostaglandin D1 (DP-1) receptor is Gs coupled and agonism of the receptor by PGE2 results in activation of intracellular adenylate cyclase enzymes that synthesise the second messenger signalling molecule, adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP). CHO cells expressing the recombinant human DP-1 receptor are stimulated with BW245C (10nM) equivalent to approximately EC70 values to give the maximal cAMP signal. Decreases in cAMP levels following treatment of stimulated recombinant DP-1 cells with potential antagonist compounds were measured and potency (IC_{50}) calculated as follows.

A Chinese hamster ovary (CHO) cell line stably transfected with full length cDNA encoding human Prostaglandin D1 was established using standard molecular biology methods. Test compounds were dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) at 4mM. 11 point half log unit increment dilution series of test compound were prepared in DMSO then diluted 1 in 40 in a buffer comprised of phosphate buffered saline (PBS) and 0.05% pluronic F-127 surfactant. Freshly cultured cells at 80-90% confluence were harvested and re-suspended in 90% growth media/10% DMSO. The cells were frozen using a planar freezer and stored in frozen aliquots in cryovials in liquid nitrogen until the day of the experiment: A vial of cells was defrosted in a 37°C water bath for 2 min, then transferred to 10ml of Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM). The cells were then centrifuged for 5 min at 1000g and the pellet re-suspended at 1,000,000 cells/ml in DMEM. 5,000 cells (5ul) were added to 5ul of the compound dilution series in a 384 well assay plate and pre-incubated for 30 min at 37°C. 5ul of agonist (30nM BW245C in PBS to give 10nM FAC) was added and plates further incubated for 90 min at 37°C. The relative cAMP concentration in each well was then measured using a β -galactosidase enzyme fragment complementation method purchased in kit form as the Discoverx cAMP II kit from GE Healthcare, UK. The luminescence readings taken from each assay well were converted into percent effect relative to maximum control wells corresponding to a 30uM of S-5751, demonstrated to give a maximal effect. Sigmoidal curves were fitted to plots of $\log_{10}$ inhibitor concentration vs. percent effect. IC_{50} estimates were determined as the concentration of test compound giving an effect half way between the bottom and top asymptotes of the sigmoidal dose response curve. Each experiment included an IC_{50} determination for the literature compound as a standard to track assay consistency and allow fair comparison

between values obtained in different experiments. The EC70 of BW245C is used in combination with the ligand concentration in the assay to determine Ki values for antagonist dose responses using the Cheng-Prusoff equation. Consequently an agonist dose response curve is carried out for each experiment using the same incubation as the antagonist plate.

3.0 Measurement of in vitro antagonist potency (IC_{50}) of compounds against recombinant human Prostaglandin E4 receptor in CHO cells

The prostaglandin E4 (EP-4) receptor is Gs coupled and agonism of the receptor by PGE2 results in activation of intracellular adenylate cyclase enzymes that synthesise the second messenger signalling molecule, adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP). CHO cells expressing the recombinant human EP-4 receptor are stimulated with PGE2 (6nM) equivalent to approximately EC50 values to give the maximal cAMP signal. Decreases in cAMP levels following treatment of stimulated recombinant EP-2 cells with potential antagonist compounds were measured and potency (IC_{50}) calculated as follows.

A Chinese hamster ovary (CHO) cell line stably transfected with full length cDNA encoding human Prostaglandin E4 was established using standard molecular biology methods. Test compounds were dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) at 4mM. 11 point half log unit increment dilution series of test compound were prepared in DMSO then diluted 1 in 40 in a buffer comprised of phosphate buffered saline (PBS) and 0.05% pluronic F-127 surfactant. Freshly cultured cells at 80-90% confluence were harvested and re-suspended in 90% growth media/10% DMSO. The cells were frozen using a planar freezer and stored in frozen aliquots in cryovials in liquid nitrogen until the day of the experiment. A vial of cells was defrosted in a 37°C water bath for 2 min, then transferred to 10ml of Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM). The cells were then centrifuged for 5 min at 1000g and the pellet re-suspended at 1,000,000 cells/ml in DMEM. 5,000 cells (5ul) were added to 5ul of the compound dilution series in a 384 well assay plate and pre-incubated for 30 min at 37°C. 5ul of agonist (6nM PGE2 in PBS to give 2nM FAC) was added and plates further incubated for 90 min at 37°C. The relative cAMP concentration in each well was then measured using a β -galactosidase enzyme fragment complementation method purchased in kit form as the Discoverx cAMP II kit from GE Healthcare, UK. The luminescence readings taken from each assay well were converted into percent effect relative to maximum control wells

5b

corresponding to a 30uM of 4-((S)-1-[5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzoylamino]-ethyl)-benzoic acid (WO2005105733), demonstrated to give a maximal effect. Sigmoidal curves were fitted to plots of $\log_{10}$ inhibitor concentration vs. percent effect. IC_{50} estimates were determined as the concentration of test compound giving an effect

5 half way between the bottom and top asymptotes of the sigmoidal dose response curve. Each experiment included an IC_{50} determination for the literature compound as a standard to track assay consistency and allow fair comparison between values obtained in different experiments. The EC_{50} of PGE2 is used in combination with the ligand concentration in the assay to determine K_i values for antagonist dose

10 responses using the Cheng-Prusoff equation. Consequently an agonist dose response curve is carried out for each experiment using the same incubation as the antagonist plate.

In-vitro Biological Data

Example number	EP2 Ki (nM)
1	0.9
2	1.1
3	0.7
4	1.6
5	1.9
6	2.3
7	1.4
8	2.3
9	6.6
10	3.1
11	10.5
12	3.3
13	6.0
14	6.5
15	7.0
16	7.5
17	19.5
18	19.7
19	21.2
20	24.4
21	27.7
22	53.9
23	101.0
24	103.0
25	122.0
26	125.0
27	146.0
28	175.0
29	196.0
30	206.0
31	233.0
32	271.0
33	304.0
34	338.0
35	525.0
36	705.0
37	752.0
38	31.4
39	22.5
40	2.0
41	4.9
42	5.0
43	5.2
44	5.6
45	56.7

Example number	EP2 Ki (nM)
46	37.2
47	69.3
48	79.7
49	114.0
50	776.0
51	333.0
52	182.0
53	615.0
54	10.9
55	24.7
56	71.3
57	192.0
58	388.0
59	824.0
60	268.0
61	4.6
62	12.4
63	50.6
64	7.5
65	55.6
66	102.0
67	110.0
68	603.0
69	560.0
70	707.0
71	587.0
72	748.0

The invention includes all polymorphs of the compounds of formula (I) and crystal habits thereof.

The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity, are more stable, have fewer side effects or are more selective, or have other more useful properties than the compounds of the prior art.

Thus the invention provides:

- 10 (i) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- (iii) a pharmaceutical composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent, carrier or adjuvant;
- 15 (iv) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use as a medicament;
- (v) a compound of formula (I) for use as a medicament for the treatment of a disorder which would benefit from EP2 antagonism.
- 20 (vi) the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and / or secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome;
- 25 (vii) a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use in treating of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and / or secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome;
- 30 (viii) use as in (vi) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);

59

- (ix) a compound as in (viii) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- (x) a method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof;
- (xi) a method as in (x) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- (xii) novel intermediates as described herein;
- (xiii) a combination as described herein.
- (xiv) a compound, salt, solvate, prodrug, process, method of treatment, combination therapy, intermediate or pharmaceutical composition, substantially as described herein.

Other aspects of the invention will be apparent from the claims.

The Preparations and Examples that follow illustrate the invention but do not limit the invention in any way. All starting materials are available commercially or described in the literature. All temperatures are in °C. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (9385). Thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 plates (5729). "R_f" represents the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate.

Melting points were determined using a Gallenkamp MPD350 apparatus and are uncorrected. NMR was carried out using a Varian-Unity Inova 400MHz NMR spectrometer or a Varian Mercury 400MHz NMR spectrometer. Mass spectroscopy was carried out using a Finnigan Navigator single quadrupole electrospray mass spectrometer or a Finnigan aQa APCI mass spectrometer.

Where it is stated that compounds were prepared in the manner described for an earlier Preparation or Example, the skilled person will appreciate that reaction times, number of equivalents of reagents and reaction temperatures may have been modified

60

for each specific reaction, and that it may nevertheless be necessary, or desirable, to employ different work-up or purification conditions.

The invention is illustrated by the following non-limiting Examples in which the following abbreviations and definitions are used:

APCI	atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrum
Arbocel	filter agent
br	broad
Celite®	filter agent
δ	chemical shift
d	doublet
ES	electrospray ionisation
HPLC	high pressure liquid chromatography
LRMS	low resolution mass spectrum
m	multiplet
m/z	mass spectrum peak
NMR	nuclear magnetic resonance
Prep	preparation
psi	pounds per square inch
q	quartet
Rt	retention time
s	singlet
t	triplet
tlc	thin layer chromatography
UV	ultraviolet

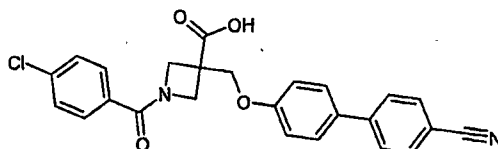
For the avoidance of doubt, named compounds used herein have been named using ACD Labs Name Software v7.11™.

10 Where compounds are purified by HPLC, there are three methods used, shown below.

	Method a	Method b
Column	Sunfire C18 4.6 x 50 mm id	Xterra 4.6 x 50 mm id
Temperature	Ambient	Ambient
Mobile Phase A	0.05% formic acid in water	0.05% ammonia in water
	0.05% formic acid in	0.05% ammonia in
Mobile Phase B	acetonitrile	acetonitrile
Gradient - Initial	5% B	5% B
Time 0 mins	5% B	5% B
Time 3 mins	98% B	98% B
Time 4 mins	98% B	98% B
Time 4.1 mins	5% B	5% B
Time 5 mins	5% B	5% B
Flow rate	1.5 ml / min	1.5 ml / min
Injection volume	5 ul	5 ul

	Method c
	Phenomenex
	Luna 10u C18(2)
	150 x 21.2 (mm) 10
Column	micron
Temperature	Ambient
Mobile Phase A	water
Mobile Phase B	Acetonitrile
Mobile Phase C	2% formic acid _(aq)
Gradient - Initial	A=90% B=5% C=5%
Time 0.6 mins	A=90% B=5% C=5%
Time 8.50 mins	A=5% B=90% C=5%
Time 11.50 mins	A=5% B=90% C=5%
Time 11.60 mins	A=90% B=5% C=5%
Time 14 mins	A=90% B=5% C=5%
Flow rate	25 ml/min

Example 1: 1-(4-Chlorobenzoyl)-3-[[4-(4'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]methyl] azetidine-3-carboxylic acid

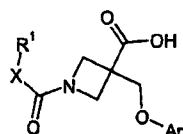


4'-Hydroxy-4-biphenylcarbonitrile (30.9 mg, 0.15 mmol) and potassium carbonate (109 mg, 0.79 mmol) were added to a stirred solution of ethyl 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate (50 mg, 0.15 mmol) (see Preparation 8) in dimethyl sulfoxide (3 ml). The resulting mixture was stirred at 130 °C for 0.25 hours. Water (1 mL) was then added and the resulting reaction mixture was heated at 80 °C for 10 mins. It was then allowed to cool before being partitioned between aqueous hydrochloric acid (2M, 5 mL) and dichloromethane (5 mL). The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residual brown oil was purified by HPLC (method a).

LCMS Rt 3.54 mins, ES m/z 446 [M+H]⁺

Examples 2 to 13 were prepared according to the method described above for

Example 1, starting from the appropriate halo compounds of formula (II) and the appropriate alcohols of formula (III):



Ex	R ¹	Ar	Data
2			¹ H NMR (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4.22 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (t, 4H), 7.75 (d, 2H). APCI MS m/z 440 [MH] ⁺
3 ^a			LCMS Rt 3.06 mins, ES m/z 457 [MH] ⁺ (Method a)

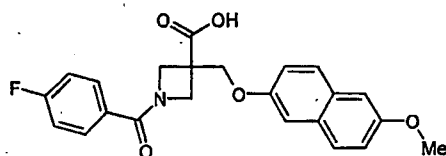
4			¹ H NMR (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4.23 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.75 (d, 2H). APCI MS m/z 456 [MH] ⁺
5 ^b			LCMS Rt 2.39 mins, ES m/z 457 [MH] ⁺ (Method a)
6 ^a			LCMS Rt 3.55 mins, ES m/z 429 [M-H] ⁻ (Method a)
7 ^a			LCMS Rt 3.38 mins, ES m/z 464 [MH] ⁺ (Method a)
8 ^a			LCMS Rt 3.13 mins, ES m/z 458 [MH] ⁺ (Method a)
9 ^a			¹ H NMR (400 MHz, DMSO d ₆) δ: 4.12 (bm, 1H), 4.27 (bm, 1H), 4.37 (bm, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.59 (bm, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.94 (s, 2H); LRMS APCI m/z 442 [MH] ⁺
10 ^a			¹ H NMR (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4.22 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (t, 4H), 7.81 (t, 2H). ESI MS m/z 438 [M-H] ⁻

11 ^{a,c}			LCMS Rt 3.58 mins, ES m/z 442 [MH] ⁺ (Method a)
12 ^{a,b}			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 4.43 (d, 1H) 4.42-4.49 (m, 4H), 4.66-4.72 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H), 7.94 (d, 2H), 8.54 (d, 1H); LRMS ES m/z 441 [MH] ⁺
13			LCMS Rt 2.76 mins, ES m/z 426 [MH] ⁺ (Method a)

a) refers back to Preparation 5
 b) refers back to Preparation 17
 c) refers back to Preparation 19

5

Example 14a: 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl] azetidine-3-carboxylic acid

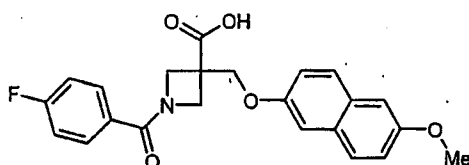


2-Hydroxy-6-methoxynaphthalene (32.3 g, 0.19 mol) and potassium carbonate (51.3 g, 0.37 mol) were added to a stirred solution of ethyl 1-(4-fluorobenzoyl)-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate (37.1 g, 0.12 mol) (see Preparation 5) in dimethyl sulfoxide (200 mL). The resulting mixture was stirred at 120 °C for 50 minutes. Water (50 mL) was added and the reaction mixture was heated at 80 °C for 1 hour and then allowed to cool, before being partitioned between aqueous hydrochloric acid (2M, 1.2 L) and ethyl acetate (1.5 L). The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residual brown solid was triturated with diethyl ether (1.5 L) and the resulting pink solid was collected by filtration. The pink solid was then purified by column chromatography on silica gel, eluting with 97.5/2.5/0.25 dichloromethane/methanol/acetic acid to afford the title compound as a pale pink solid in 77% yield, 39.3 g.



^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 3.84 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 2H); ES m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 **Example 14b:** 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl}azetidine-3-carboxylic acid

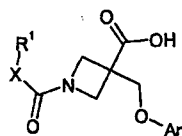


Ethyl 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl}azetidine-3-carboxylate (50.0g, 114 mmol) (see **Preparation 33**) was suspended in acetonitrile (500 ml) and sodium trimethylsilanolate (14.1g, 126 mmol) and water (2.05 mL, 114 mmol) were added. The suspension was stirred at ambient temperature for 4 hours. A 10% (v/v) aqueous phosphoric acid solution (100 mL, 171 mmol) was then added and the reaction mixture was allowed to stir for 1 hour at ambient temperature and then a further 2 hours at 0°C . The precipitate was collected and washed twice with water (2 x 250 mL) and dried under reduced pressure to afford the title compound as a white solid in 85% yield, 39.5g.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 3.84 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 2H); ES m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

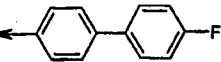
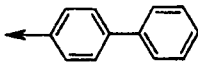
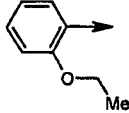
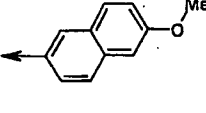
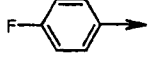
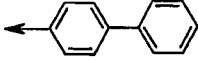
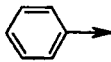
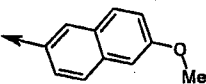
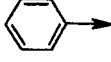
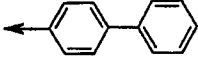
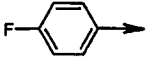
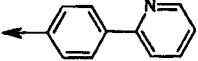
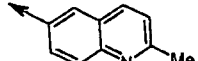
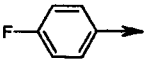
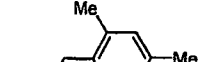
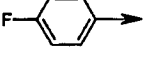
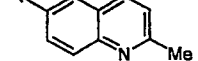
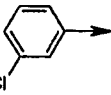
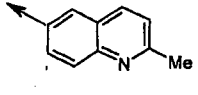
20

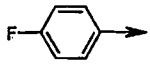
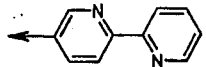
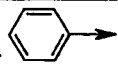
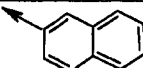
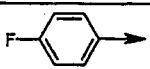
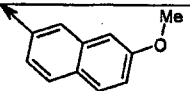
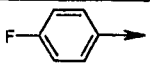
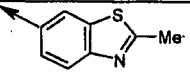
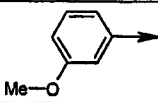
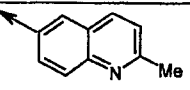
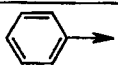
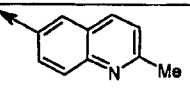
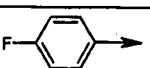
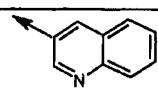
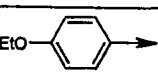
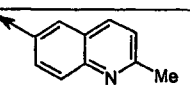
Examples 15 to 38 were prepared according to the method described above for **Example 14**, starting from the appropriate halo compounds of formula (II) and the appropriate alcohols of formula (III):



Ex	-X-R'	A	Data
15			LCMS Rt 3.76 mins, ES m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Method b)

66

16			¹ H NMR (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4.22 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.50-4.60 (3, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.17-7.30 (m, 4H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.82 (t, 2H). ESI MS m/z 422 [M-H] ⁻
17 ^a			LCMS Rt 2.54 mins (Method a)
18 ^b			LCMS Rt 2.30 mins, ES m/z 436 [MH] ⁺ (Method a)
19			LCMS Rt 4.32 mins, ES m/z 404 [MH] ⁺ (Method a)
20 ^c			LCMS Rt 4.32 mins, ES m/z 392 [MH] ⁺ (Method a)
21 ^c			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.12 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.40 – 7.70 (m, 11H); LRMS APCI m/z 388 [MH] ⁺
22			LCMS Rt 2.52 mins, ES m/z 407 [MH] ⁺ (Method a)
23 ^a			LCMS Rt 2.47 mins, ES m/z 411 [MH] ⁺ (Method a)
24			LCMS Rt 2.14 mins, ES m/z 409 [MH] ⁺ (Method a)
25			LCMS Rt 2.09 mins, ES m/z 395 [MH] ⁺ (Method a)
26 ^d			LCMS Rt 2.17 mins, ES m/z 411 [MH] ⁺ (Method a)

27			LCMS Rt 2.44 mins, ES m/z 408 [MH] ⁺ (Method a)
28 ^c			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 4.30 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.65 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.25-7.76 (m, 11H); LRMS APCI m/z 362 [MH] ⁺
29			LCMS Rt 2.99 mins, ES m/z 410 [MH] ⁺ (Method a)
30			LCMS Rt 2.99 mins, ES m/z 401 [MH] ⁺ (Method a)
31 ^e			LCMS Rt 2.09 mins, ES m/z 407 [MH] ⁺ (Method a)
32 ^c			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.61 (s, 3H), 4.14 (bm, 1H), 4.29 (bm, 1H), 4.36 (bm, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.58 (bm, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.12 (d, 1H); LRMS APCI m/z 377 [MH] ⁺
33			LCMS Rt 2.92 mins, ES m/z 381 [MH] ⁺ (Method b)
34 ^f			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.12 (bm, 1H), 4.27 (bm, 1H), 4.39 (bm, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.60 (bm, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.13 (d, 1H); LRMS APCI m/z 421 [MH] ⁺

35 ^a			LCMS Rt 2.44 mins, ES m/z 422 [MH] ⁺ (Method a)
36 ^c			LCMS Rt 2.37 mins, ES m/z 388 [MH] ⁺ (Method a)
37			LCMS Rt 2.38 mins, ES m/z 406 [MH] ⁺ (Method a)
38 ^a			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 0.96 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.50 (m, 3H), 4.55 (d, 1H), 6.83 (s, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 13.5 (br s, 1H); LRMS APCI m/z 404 [MH] ⁺

a) refers back to Preparation 8

d) refers back to Preparation 22

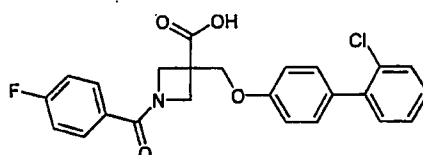
b) refers back to Preparation 23

e) refers back to Preparation 21

c) refers back to Preparation 6

f) refers back to Preparation 7

Example 39 : 3-[(2'-Chlorobiphenyl-4-yl)oxy]methyl]-1-(4-fluorobenzoyl) azetidine-3-carboxylic acid



- 10 2-Chlorophenylboronic acid (23 mg, 0.147 mmol), cesium carbonate (50 mg, 0.147 mmol) and then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (8.5 mg, 0.007 mmol) were added to a stirred solution of 3-[(4-bromophenoxy)methyl]-1-(4-fluorobenzoyl)azetidine-3-carboxylic acid (30 mg, 0.07 mmol) (see Preparation 9) in 1,4-dioxane and water (1:1, 3 mL). The mixture was heated to 100 °C for 0.5 hours.
- 15 The reaction mixture was then allowed to cool before being partitioned between diethyl ether (15 mL) and 2M sodium hydroxide (10 mL). The aqueous layer was made acidic with aqueous hydrochloric acid (2N, 15 mL) and extracted with diethyl ether (15 mL). The diethyl ether layer was dried over sodium sulphate and was concentrated under

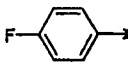
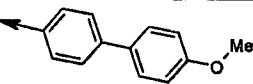
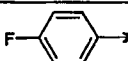
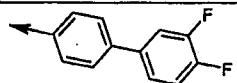
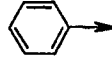
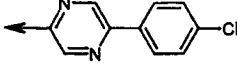
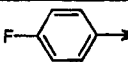
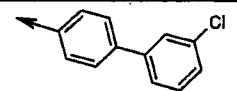
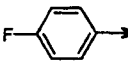
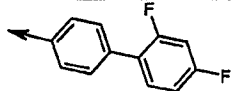
reduced pressure. The resulting residue was triturated with diethyl ether/pentane (1:1) to afford the title compound as an off-white solid in 71% yield (22 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.12 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.25-7.41 (m, 7H), 7.54 (d, 1H), 7.76 (m, 2H); LRMS

5 APCI m/z 440 $[\text{MH}]^+$

Examples 40 to 44 were prepared according to the method described above for Example 39, starting from the appropriate aryl halides and the appropriate boronic acids.

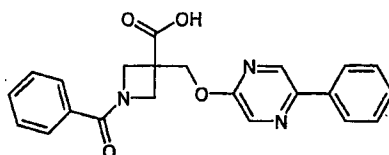
10

Ex	-X-R ¹	Ar	Data
40			LCMS Rt 3.48 mins, ES m/z 434 $[\text{MH}]^+$ (Method a)
41			LCMS Rt 3.69 mins, ES m/z 441 $[\text{MH}]^+$ (Method a)
42 ^a			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.37 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.79 (m, 3H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.67 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); LRMS APCI m/z 424 $[\text{MH}]^+$
43			LCMS Rt 3.81 mins, ES m/z 440 $[\text{MH}]^+$ (Method a)
44			LCMS Rt 3.67 mins, ES m/z 442 $[\text{MH}]^+$ (Method a)

a) refers back to Preparation 10

20

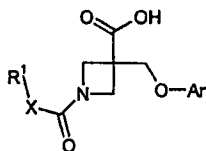
Example 45: 1-Benzoyl-3-[(5-phenylpyrazin-2-yl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxylic acid

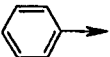
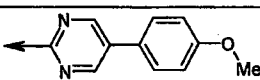
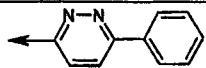
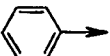
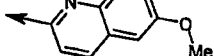
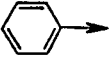
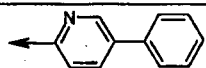


Sodium hydride (11 mg, 0.28 mmol) was added to anhydrous dimethyl sulphoxide (1 mL) at room temperature and stirred, under a nitrogen atmosphere, for 30 minutes. A solution of 1-benzoyl-3-(hydroxymethyl) azetidine-3-carboxylic acid (30 mg, 0.13 mmol) (see **Preparation 15**) in dimethyl sulphoxide (1 mL), was then added drop-wise and the resulting mixture was stirred, at room temperature, for 15 minutes. 2-Chloro-5-phenylpyrazine (27 mg, 0.14 mmol) was then added and the mixture was stirred, at room temperature, for 4 hours. The reaction mixture was then diluted with water (15 mL) and washed with diethyl ether (2 x 15 mL). The aqueous layer was made acidic with aqueous hydrochloric acid (2N, 2 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 15 mL). These combined diethyl ether layers were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol:acetic acid (95:5:1) to give the title compound, after being crystallised from hot diethyl ether, as a white solid in 60% yield (30 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 4.16 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.4-7.56 (m, 6H), 7.68 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 13.3 (br s, 1H); LRMS APCI m/z 390 [MH]⁺

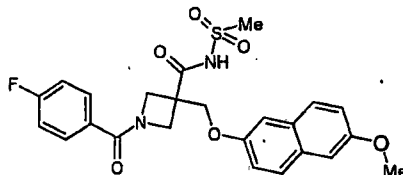
Examples 46 to 49 were prepared according to the method described above for **Example 45**, starting from the appropriate alcohols of formula (VI) and the appropriate chlorides.



Ex	-X-R1	Ar	Data
46			LCMS Rt 2.69 min, ES m/z 420 [MH] ⁺ (Method a)
47 ^a			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.37 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.00 (d, 2H); LRMS APCI m/z 424 [MH] ⁺
48			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.91 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.92 (d, 1H); LRMS APCI m/z 393 [MH] ⁺
49			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.37 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.37-7.57 (m, 8H), 7.68 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.39 (d, 1H); LRMS APCI m/z 389 [MH] ⁺

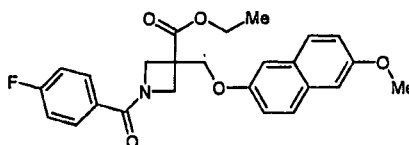
a) refers back to Preparation 16

Example 50 : 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]-N-(methylsulfonyl)azetidine-3-carboxamide



Sodium bis(trimethylsilyl)amide (130 μ L of a 1.0M solution in tetrahydrofuran, 0.13 mmol) was added dropwise to a solution of 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-3-carboxamide (55 mg, 0.13 mmol) (see Preparation 20) in tetrahydrofuran (3 mL) at -60°C under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was allowed to warm to -40°C and methane sulfonyl chloride (10.4 μ L, 0.13 mmol) was then added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (1 mL). The mixture was partitioned between diethyl ether (25 mL) and ammonia solution (0.880) (25 mL). The aqueous layer was acidified to pH1 with 6M HCl and extracted with ethyl acetate (25 mL). The organic extracts were washed with water (20 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC (method a).
LCMS RT 3.55 min, m/z 485 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

Example 51 : Ethyl 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-3-carboxylate

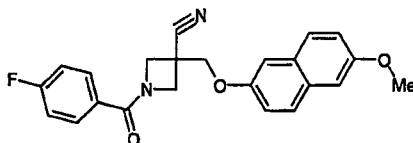


Ethyl chloroformate (38 μ L, 0.40 mmol) was added to a stirred suspension of 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-3-carboxylic acid (150 mg, 0.36 mmol) (see Example 14) in dichloromethane (3 mL). The mixture was stirred for 16 hours. Ammonia solution (0.880) (29 μ L, 0.44 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred for a further 2 hours. It was then partitioned with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a gradient of heptane:ethyl acetate (80:20 to 0:100) to afford the title compound as a clear oil in 63% yield (102 mg).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.44 (m, 6H),
5 7.12 (m, 6H), 7.64 (m, 2H), 7.72 (m, 2H); LRMS ES m/z 438 $[\text{MH}]^+$

Example 52 : 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl} azetidine-3-carbonitrile

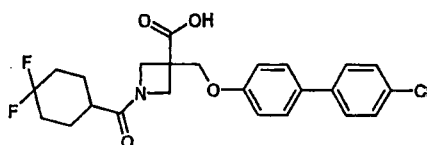


10 Triethylamine (238 μL , 1.71 mmol), ammonium chloride (39 mg, 0.73 mmol) and then 1-propyl phosphonic acid cyclic anhydride (50% by wt. in ethyl acetate, 466 mg, 0.73 mmol) were added to 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl} azetidine-3-carboxylic acid (100 mg, 0.24 mmol) (see Example 14) in tetrahydrofuran (4 mL). The resulting mixture was heated at reflux for 18 hours. After cooling to room
15 temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic extracts were then washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether (15 mL). The liquid was decanted and the remaining solid dried under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid in
20 94% yield (90 mg).

LRMS ES 391 $[\text{MH}]^+$; R_f 0.75; DCM/MeOH 95:5.

NB Example 53 is mentioned below as Preparation 9.

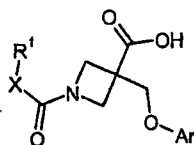
25 **Example 54 : 3-[[4-(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)oxy]methyl]-1-[(4,4-difluorocyclohexyl) carbonyl]azetidine-3-carboxylic acid**



The title compound was prepared according to the method described in **Example 1**, using ethyl 3-(chloromethyl)-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)carbonyl]azetidine-3-carboxylate (22 mg, 0.07 mmol) (see **Preparation 24**) and 4-chloro-4'-hydroxybiphenyl (14 mg, 0.07 mmol) to afford the title compound after HPLC purification..

5 LCMS Rt 2.51mins, ES m/z 463 [MH]⁺ (Method a)

Examples 55 to 59 were prepared according to the method described above for **Example 54**, starting from the appropriate halo compounds of formula (II) and the appropriate alcohols of formula (III).

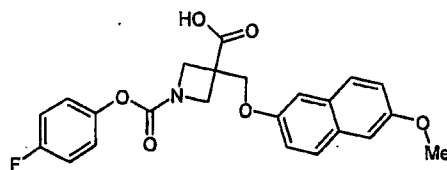


10

Ex	-X-R ¹	Ar	Data
55			LCMS Rt 2.44mins, ES m/z 454 [MH] ⁺ (Method a)
56			LCMS Rt 2.46 mins, ES m/z 447 [MH] ⁺ (Method a)
57			LCMS Rt 2.61 mins, ES m/z 464 [MH] ⁺ (Method a)
58 ^a			LCMS Rt 2.22 mins, ES m/z 420 [MH] ⁺ (Method b)
59 ^a			LCMS Rt 2.44 mins, ES m/z 429 [MH] ⁺ (Method a)

a) refers back to Preparation 25

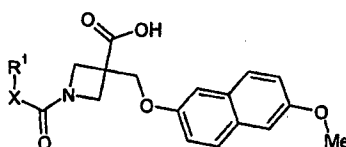
Example 60 : 1-[(4-Fluorophenoxy)carbonyl]-3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxylic acid



Sodium hydrogen carbonate (43.1 mg, 0.513 mmol) and 4-fluorophenyl chlorocarbonate (19.7 mg, 0.113 mmol) were added to a stirred solution of ethyl 3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxylate tosylate (50 mg, 0.10 mmol) (see **Preparation 28**) in dichloromethane (2 mL). The resulting mixture was stirred for 17 hours. It was then diluted with dichloromethane (2 mL) and washed with water (2 mL). The layers were separated using a phase separation cartridge and the organic layer was concentrated under reduced pressure to give a colourless oil. The resulting oil was dissolved in ethanol (2 mL) and 1M NaOH (0.10 mmol) was added. The reaction was heated at 70°C for 1 hour and then maintained at room temperature overnight. The solution was acidified with 2M HCl and extracted with ethyl acetate (5 mL), the organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in DMSO (1 mL) and purified by HPLC.

LCMS Rt 2.97 mins, ES m/z 426 [MH]⁺ (Method a)

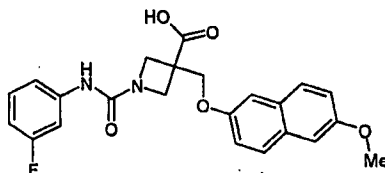
Examples 61 and 62 were prepared according to the method described above for **Example 60**, starting from the appropriate azetidines of formula (IX) and the appropriate chlorocarbonates.



20

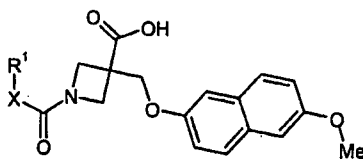
Ex	-X-R ¹	Data
61		LCMS Rt 2.39 mins, ES m/z 440 [MH] ⁺ (Method a)
62		LCMS Rt 2.29 mins, ES m/z 438 [MH] ⁺ (Method a)

Example 63 : 1-[[[3-Fluorophenyl]amino]carbonyl]-3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxylic acid

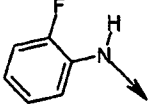


Triethylamine (44.3 μ L, 0.318 mmol) and then 1-fluoro-3-isocyanatobenzene (14.1 mg, 0.10 mmol) were added to ethyl 3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxylate tosylate (50 mg, 0.10 mmol) (see **Preparation 28**) in dichloromethane (1 mL). The resulting mixture was stirred under nitrogen for 17 hours. The reaction was diluted with dichloromethane (2 mL) and washed with water (2 mL). The layers were separated using a phase separation cartridge and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in ethanol (2 mL) and 5M NaOH (0.5 mL) was added. The reaction mixture was heated at 70°C for 1 hour and then stirred at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was then acidified with 2M HCl and extracted with ethyl acetate (2 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in DMSO (1 mL) then purified by HPLC. LCMS Rt 2.29 mins, ES m/z 425 $[MH]^+$ (Method a)

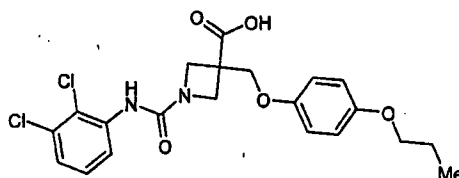
Examples 64 to 66 were prepared according to the method described above for **Example 63**, starting from the appropriate azetidines of formula (IX) and the appropriate isocyanates.



Ex	-X-R ¹	Data
64		LCMS Rt 2.36 mins, ES m/z 441 $[MH]^+$ (Method a)
65		LCMS Rt 3.37 mins, ES m/z 425 $[MH]^+$ (Method b)

66		LCMS Rt 2.24 mins, ES m/z 425 [MH] ⁺ (Method a)
----	---	--

Example 67 : 1-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]carbonyl]-3-[(4-propoxyphenoxy)methyl] azetidine-3-carboxylic acid

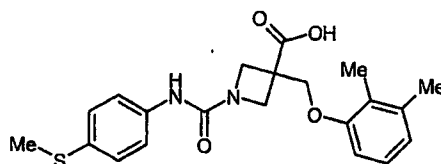


- 5 Sodium iodide (33 mg, 0.219 mmol), 4-propoxyphenol (67 mg, 0.438 mmol) and Cs₂CO₃ (360 mg, 1.09 mmol) were added to a stirred solution of ethyl 3-(chloromethyl)-1-[(2,3-dichlorophenyl)amino]carbonylazetidine-3-carboxylate (80 mg, 0.219 mmol) (see Preparation 29) in DMF (2 ml). The resulting mixture was stirred at 90°C for 18 hours. Water (5 ml) and methanol (5 ml) were added and the
- 10 resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 2M HCl (1.5 ml) was then added and the resulting oily suspension was partitioned between water (20 ml) and dichloromethane (20 ml). The dichloromethane layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to give a dark red oil. The oil was purified by flash chromatography (dichloromethane:methanol:acetic acid 100:0:0
- 15 increasing to 90:10:1 as eluant) to give the title compound as a red oil. The oil was purified by HPLC (method c) to give the title compound as an off-white solid in 4% yield (4 mg).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.03 (t, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 6.83-6.92 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.65 (m, 1H);

20 LRMS ESI m/z 453 [M-H]⁻

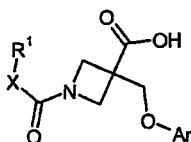
Example 68 : 3-[(2,3-Dimethylphenoxy)methyl]-1-[(4-(methylthio)phenyl) amino] carbonyl)azetidine-3-carboxylic acid



To a solution of ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (600 μ L, 150 μ mol of a 0.25M solution in 1,2-dichloroethane) (see **Preparation 4**) was added triethylamine (1300 μ L of a 0.25M solution in 1,2-dichloroethane) and 1-isocyanato-4-(methylthio)benzene (650 μ L of a 0.25M solution in 1,2-dichloroethane). The vial was capped and vortexed at room temperature for 16 hours. Water (2 mL) was added and the vial was then vortexed and centrifuged. The aqueous layer (1.8 mL) was removed and additional saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) was added to the organic layer. This was then vortexed and centrifuged again. The organic layer (1.8 mL) was transferred to a collection vial. 1,2-Dichloroethane (2 mL) was added to the aqueous layer and this was then vortexed and centrifuged again. The organic layer (2 mL) was transferred to the collection vial, combining the organic layers. The solvent was removed under reduced pressure.

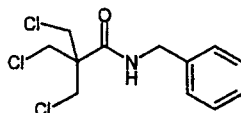
Anhydrous DMF (600 μ L) was added to the resulting residue, followed by cesium carbonate (150 mg), sodium iodide solution (600 μ L, 150 μ mol of a 0.25M solution in anhydrous DMF), and 2,3-dimethylphenol (600 μ L, 300 μ mol of a 0.5M solution in anhydrous DMF), the vial was capped and shaken at a temperature of 80°C for 20 hours. The solvent was removed under reduced pressure. Tetrahydrofuran (1000 μ L) was added to the vial, followed by methanol (1500 μ L) and lithium hydroxide solution (400 μ L of a 0.5 M solution in water). The vial was capped and shaken at room temperature for 12 hours. 2M HCl (300 μ L) was then added and the vial was vortexed. The reaction was then concentrated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in methanol (800 μ L) and water (400 μ L) for purification. LRMS ES m/z 401 $[\text{MH}]^+$

Examples 69 to 72 were prepared according to the method described above for **Example 68**, starting from the appropriate azetidines of formula (V) and the appropriate isocyanates, followed by the appropriate phenols of formula (III).

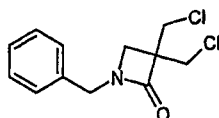


Ex	-X-R ¹	Ar	Data
69			LRMS ES m/z 397 [MH] ⁺
70			LRMS ES m/z 430 [MH] ⁺
71			LRMS ES m/z 413 [MH] ⁺
72			LRMS ES m/z 427 [MH] ⁺

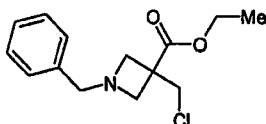
Preparation 1 : N-Benzyl-3-chloro-2,2-bis(chloromethyl)propanamide



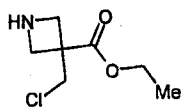
- 5 Thionyl chloride (20.5 mL, 283.0 mmol) was added to a solution of 3-chloro-2,2-dichloromethyl propionic acid (48.4 g, 236.0 mmol) in toluene (240 mL). The mixture was stirred at reflux for 17 hours, after which time it was concentrated under reduced pressure and azeotroped with dichloromethane to afford the acid chloride as a cream coloured solid.
 - 10 Triethylamine (49.0 mL, 352.0 mmol) and benzylamine (28.1 mL, 258.0 mmol) were added to a solution of the acid chloride (52.5 g, 234.0 mmol) in toluene (340 mL) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, after which time it was partially concentrated, under reduced pressure, and then the solid, which was collected by filtration, was washed with toluene (100 mL), followed by water (500 mL),
 - 15 to afford the title compound as a white solid in 83.1% yield, 57.4 g.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.92 (s, 6H), 4.52 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.33 (m, 5H); LRMS APCI m/z 294 [MH]⁺

Preparation 2 : 1-Benzyl-3,3-bis(chloromethyl)azetidin-2-one

- Aqueous sodium hydroxide (10M, 58.5 mL, 585.0 mmol) was added to *N*-benzyl-3-chloro-2,2-bis(chloromethyl)propanamide (57.4 g, 195.0 mmol) (see Preparation 1) and tetrabutylammonium bromide (12.6 g, 39.0 mmol) in dichloromethane (230 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then partitioned between water (500 mL) and dichloromethane (200 mL). The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (50 mL) and the combined organic extracts were washed with water, dried over magnesium sulfate and then concentrated under reduced pressure.
- The residue was then purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to afford the title compound as a brown oil in 100% yield, 50.5 g.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.24 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); LRMS APCI m/z 258 [MH]⁺

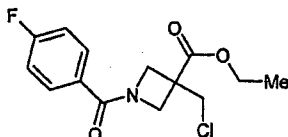
Preparation 3 : Ethyl 1-benzyl-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride

- A solution of sodium ethoxide (21% wt. in ethanol, 66.3 mL, 205.0 mmol) in ethanol (70 mL) was added to a solution of 1-benzyl-3,3-bis(chloromethyl)azetidin-2-one (50.4 g, 195.0 mmol) (see Preparation 2) in ethanol (210 mL) at 0°C. The mixture was stirred at reflux for 20 hours and then partitioned between water (200 mL) and dichloromethane (300 mL). The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (100 mL) and the combined organic solution was then dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford an orange oil. A solution of the oil in dichloromethane (100 mL) was treated with a solution of hydrogen chloride in diethyl ether (1M, 250 mL) and the resulting gummy precipitate was triturated with ethyl acetate to afford the title compound as a white solid in 73.2% yield, 43.5 g.
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.32 (t, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.31 (m, 4H), 4.47 (m, 4H), 7.51 (m, 5H); LRMS APCI m/z 268 [MH]⁺

Preparation 4: Ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride

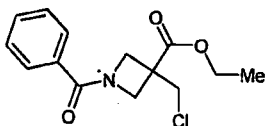
Palladium hydroxide (20% on carbon, 5.7 g) was added to ethyl 1-benzyl-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (57.0 g, 187.4 mmol) (see Preparation 3) in ethanol (200 mL) and hydrogenated (30 psi, 60°C) for 3 hours. The reaction mixture was filtered through ArbocelTM then the filtrate was concentrated under reduced pressure. Trituration of the residue with diethyl ether (100 mL) afforded the title compound as a white solid in 96.0% yield, 38.5 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (t, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.30 (q, 2H); LRMS APCI m/z 178 [MH]⁺

Preparation 5: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-(4-fluorobenzoyl)azetidine-3-carboxylate

4-Fluorobenzoyl chloride (27.9 g, 176.0 mmol) and triethylamine (53.9 mL, 380.0 mmol) were added to ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (37.7 g, 176.1 mmol) (see Preparation 4) in tetrahydrofuran (300 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 hours, after which time, diethyl ether (200 mL) was added. The mixture was then concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a red oil in 99.8% yield, 52.7 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (t, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.67 (m, 2H)

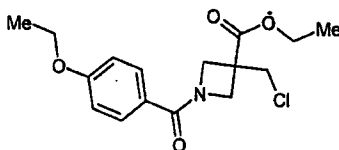
Preparation 6: Ethyl 1-benzoyl-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate

The title compound was prepared according to the method of Preparation 5 using ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (2.00g, 7.73 mmol) (see

Preparation 4) and benzoyl chloride (1.20g, 8.51 mmol) to afford the title compound as a clear oil in 64% yield, 1.43 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (t, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.65 (d, 2H); LRMS APCI
5 m/z 282 [MH]⁺

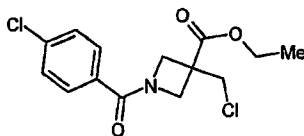
Preparation 7: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-(4-ethoxybenzoyl)azetidine-3-carboxylate



The title compound was prepared according to the method of Preparation 5 using ethyl
10 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (300 mg, 1.16 mmol) (see
Preparation 4) and 4-ethoxybenzoyl chloride (214 mg, 1.16 mmol) to afford the title
compound as a brown oil in 100% yield, 378 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.84 – 4.24 (m, 6H), 4.27 (q,
2H), 4.40 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.62 (d, 2H); LRMS APCI m/z 326
15 [MH]⁺

Preparation 8: Ethyl 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate



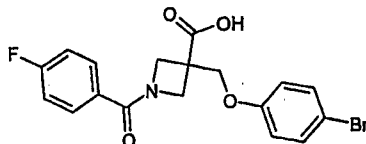
The title compound was prepared according to the method of Preparation 5 using
20 ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (600 mg, 2.32 mmol) (see
Preparation 4) and 4-chlorobenzoyl chloride (447 mg, 2.55 mmol) to afford the title
compound as a clear oil in 76% yield, 558 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (t, 3H), 3.85-4.05 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.50 (q,
2H), 4.60 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS APCI m/z 316 [MH]⁺

f3

75

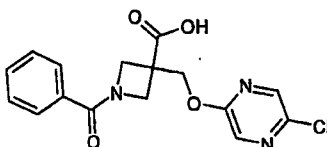
Preparation 9 (Example 53): 3-[(4-Bromophenoxy)methyl]-1-(4-fluorobenzoyl)azetidine-3-carboxylic acid



The title compound was prepared according to the method described for **Example 1** using ethyl 3-(chloromethyl)-1-(4-fluorobenzoyl)azetidine-3-carboxylate (670 mg, 2.23 mmol) (see **Preparation 5**) and 4-bromophenol (967 mg, 5.59 mmol) to afford the title compound as a pink solid in 55% yield, 503 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.04 (bm, 1H), 4.21 (bm, 1H), 4.25-4.36 (bm, 3H), 4.53 (bm, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.24 (bm, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.70 (bm, 2H); LRMS APCI m/z 410 [MH]⁺

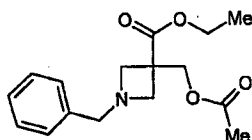
Preparation 10: 1-Benzoyl-3-[(5-chloropyrazin-2-yl)oxy]methylazetidine-3-carboxylic acid



Sodium hydride (95 mg, 2.38 mmol) was added to anhydrous dimethyl sulphoxide (4 mL) at room temperature and stirred, under a nitrogen atmosphere, for 30 minutes. 1-Benzoyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylic acid (255 mg, 1.08 mmol) (see **Preparation 15**) in dimethyl sulphoxide (1 mL) was then added drop-wise and the resulting mixture was stirred, at room temperature, for 15 minutes. 2,5-Dichloropyrazine (194 mg, 1.3 mmol) was then added and the mixture was stirred, at room temperature, for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water (15 mL) and washed with diethyl ether (2 x 15 mL). The aqueous layer was made acidic with aqueous hydrochloric acid (2M, 2 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 15 mL). The combined dichloromethane layers were dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol:acetic acid (95:5:1) to give the title compound, as a colourless gum in 80% yield, 305 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.32 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.75 (m, 3H), 7.4-7.56 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H); LRMS APCI m/z 348 [MH]⁺

Preparation 11: Ethyl 3-[(acetyloxy)methyl]-1-benzylazetidine-3-carboxylate

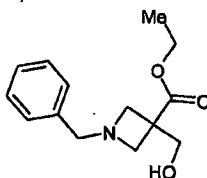


5

A mixture of acetic acid (163 mL, 2.84 mol) and water (200 mL) was added to a solution of cesium carbonate (307.8 g, 0.945 mol) in water (1 L) under cooling with an ice bath and stirring. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature, then it was concentrated under reduced pressure and azeotroped with 1,4-dioxane (3 x 300 mL). The residue was dried under high vacuum to give cesium acetate (263.5 g, 1.888 mol) as a white powder. A mixture of this product, ethyl 1-benzyl-3-(chloromethyl) azetidine-3-carboxylate hydrochloride (63.0 g, 0.236 mol) (see **Preparation 3**), and sodium iodide (70.8 g, 0.472 mol) in dimethyl sulphoxide (1 L) was stirred at 95–100 °C for 8 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature. Water (1 L) was added, and the product was extracted with hexane/EtOAc mixture (1:1, 5 x 500 mL). The organic layers were washed with brine, combined, dried with anhydrous sodium sulphate, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with hexane/EtOAc 100:0→50:50 to give the title compound as a light yellow oil in 73% yield, 50.0 g. (R_f 0.16; EtOAc/hexane 1:3).

20

Preparation 12: Ethyl 1-benzyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylate



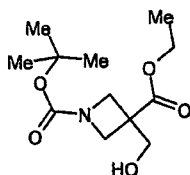
Ethyl 3-[(acetyloxy)methyl]-1-benzylazetidine-3-carboxylate (50.0 g, 172 mmol) (see **Preparation 11**) and potassium carbonate (23.8 g, 172 mmol), in ethanol (1 L), was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between water (800 mL) and

25



chloroform (800 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was re-extracted with chloroform (2 x 300 mL). The organic layers were combined, dried with anhydrous sodium sulphate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with hexane/EtOAc 90:10→50:50 to give the title compound as a light-yellow oil in 50% yield, 21.4 g. (R_f 0.1; EtOAc/hexane 1:1).

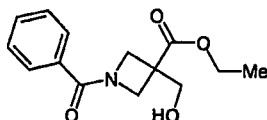
Preparation 13: 1-Tert-butyl 3-ethyl 3-(hydroxymethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate



10 Palladium (5% on carbon, 9.2 g) was added to ethyl 1-benzyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylate (21.4 g, 85.8 mmol) (see Preparation 12) and di-tert-butyl dicarbonate (19.7 g, 90.0 mmol), in tetrahydrofuran (200 mL). The reaction mixture was hydrogenated (15 psi) for 16 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite® and washed with ethanol (5 x 100 mL). The filtrate was
15 evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with hexane/EtOAc 100:0→75:25 to afford the title compound as a light yellow oil in 67% yield, 15.0 g.
(R_f 0.33; EtOAc/hexane 1:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1.20 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.70 (d, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 5.20 (t, 1H)

20

Preparation 14: 1-Benzoyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylic acid ethyl ester



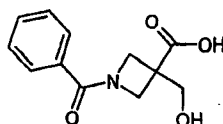
1-Tert-butyl 3-ethyl 3-(hydroxymethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate (1.60 g, 6.17 mmol) (see Preparation 13) was dissolved in 4M hydrogen chloride in 1,4-dioxane (10 mL)
25 and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure, azeotroped with 1,4-dioxane (15 mL) and the resulting residue was dissolved in dichloromethane (15 mL) and triethylamine (1.89 mL, 13.6 mmol) was added. To this mixture was slowly added benzoyl chloride (0.72

78

mL, 6.17 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 hours before being concentrated under reduced pressure. The resulting residue was partitioned between diethyl ether (200 mL) and water (100 mL). The organic layer was washed with 1M aqueous hydrochloric acid (50 mL) followed by 2M aqueous sodium hydrogen carbonate (50 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a colourless oil in 86% yield, 1.4 g.

LRMS APCI m/z 264 [MH]⁺.

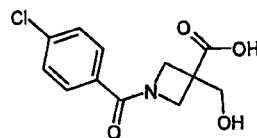
10 **Preparation 15: 1-Benzoyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylic acid**



Aqueous sodium hydroxide (2M, 5 mL) was added to 1-benzoyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylic acid ethyl ester (1.4 g, 5.3 mmol) (see Preparation 14) in methanol (15 mL). The mixture was heated to reflux for 3 hours, cooled and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in water (10 mL) and washed with diethyl ether (10 mL). The aqueous layer was made acidic with 2M aqueous hydrochloric acid (6 mL) and extracted with ethyl acetate (5 x 10 mL). The combined ethyl acetate extracts were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether (5 mL) and filtered to give the title compound as a white solid in 34% yield, 500 mg.

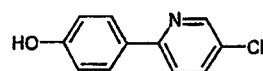
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.35 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.98 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.20 (br s, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.60 (d, 2H); LRMS APCI m/z 236 [MH]⁺.

25

Preparation 16: 1-(4-Chlorobenzoyl)-3-(hydroxymethyl)azetidine-3-carboxylic acid

4-Propoxy-phenol (660 mg, 4.35 mmol) was added to ethyl 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate (550 mg, 1.74 mmol) (see Preparation 8) and cesium carbonate (2.83 g, 8.70 mmol) in dimethylformamide (5 mL). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 6 hours. Water (5 mL) was then added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 30 minutes and then allowed to cool before being partitioned between water (30 mL) and ethyl acetate (30 mL). The aqueous layer was made acidic with 2M hydrochloric acid and then extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (40 g) eluting with a gradient of dichloromethane:methanol:acetic acid (90:10:1) in dichloro-methane (0% to 100%) to give the title compound as a brown solid in 47% yield, 220 mg.

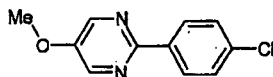
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 3.70 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.20 (br s, 1H), 7.51(d, 2H), 7.65 (d, 2H), 12.8 (br s, 1H); LRMS APCI m/z 270 [MH]⁺

Preparation 17: 4-(5-Chloropyridin-2-yl)phenol

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (4.7 g, 4.05 mmol) was added to a stirred suspension of 2,5-dichloropyridine (12.0 g, 81.1 mmol), 4-hydroxybenzene boronic acid (11.2 g, 81.1 mmol) and potassium carbonate (11.2 g, 81.1 mmol) in dioxane (100 mL) and water (100 mL). The resulting mixture was heated at reflux for 2 hours.

The mixture was partitioned between diethyl ether (250 mL) and water (250 mL). The organic phase was washed with brine (150 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol (96:4) to afford the title compound as an off-white solid in 81.1% yield, 15.5g.

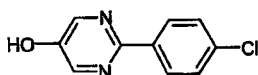
LRMS ES m/z 204 [M-H]⁻

Preparation 18: 2-(4-Chlorophenyl)-5-methoxypyrimidine

4-Chlorobenzeneboronic acid (7.25 g, 46.35 mmol) was added to a stirred solution of 2-chloro-5-methoxypyrimidine (6.70 g, 46.35 mmol) in 1,4-dioxane (66 mL) and water
5 (33 mL). Potassium carbonate (6.41 g, 46.35 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (2.68 g, 46.35 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at 100°C for 50 minutes. The mixture was partitioned between diethyl ether (350 mL) and aqueous sodium hydroxide solution (1M, 200 mL). The aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic extracts were dried
10 over sodium sulphate, filtered through a plug of silica and concentrated under reduced pressure to afford the title compound, after trituration with diethyl ether (100 mL), as a white solid in 39.6% yield, 4.05 g.

LRMS ES m/z 221 [MH]⁺

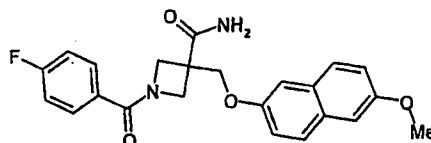
15

Preparation 19: 2-(4-Chlorophenyl)pyrimidin-5-ol

2-(4-Chlorophenyl)-5-methoxypyrimidine (100 mg, 0.453 mmol) (see Preparation 18) was dissolved in hydrogen bromide, 30 wt. % in glacial acetic acid (3 mL) and brought to reflux for 3 hours. The mixture was partitioned between diethyl ether (100 mL) and
20 saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 mL). The organic layer was extracted and washed with water (100 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was trituated with pentane (60 mL) to afford the title compound as an off-white solid in 88.0% yield, 82 mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.45 (s, 2H).

25

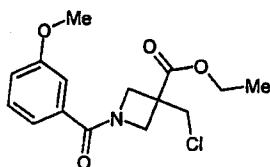
Preparation 20: 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxamide



Ethyl chloroformate (38 μ L, 0.40 mmol) was added to 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl]azetidine-3-carboxylic acid (150 mg, 0.36 mmol) (see **Example 14**) in dichloromethane (3 mL). The mixture was stirred for 16 hours. Ammonia solution (0.880) (29 μ L, 0.44 mmol) was then added and the mixture was stirred for 2 hours. It was then partitioned with water (20 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a gradient of heptane:ethyl acetate (80:20 to 0:100) to give the title compound as a white solid in 42% yield, 63 mg.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.81 (s, 3H), 4.13 (d, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.64-7.75 (m, 4H); LRMS ES m/z 409 $[\text{MH}]^+$

Preparation 21: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-(3-methoxybenzoyl)azetidine-3-carboxylate

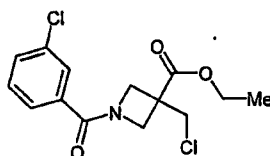


The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 5** using ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (see **Preparation 4**) and 3-methoxybenzoyl chloride to afford the title compound..

LRMS ES m/z 313 $[\text{MH}]^+$.

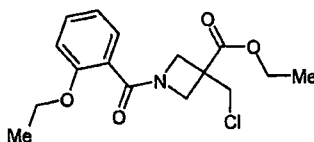
90

82

Preparation 22: Ethyl 1-(3-chlorobenzoyl)-3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate

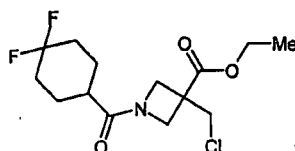
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 5** to give the desired compound.

5 LRMS ES m/z 316 $[MH]^+$.

Preparation 23: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-(2-ethoxybenzoyl)azetidine-3-carboxylate

The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 5** using ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (see **Preparation 4**) and 3-chlorobenzoyl chloride to afford the title compound.

LRMS ES m/z 326 $[MH]^+$.

Preparation 24: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)carbonyl] azetidine-3-carboxylate

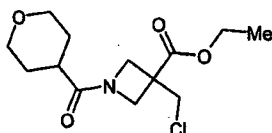
15 N-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (89.5 mg, 0.467 mmol), 4,4-difluorocyclohexanecarboxylic acid (76.7 mg, 0.467 mmol) and then triethylamine (195 μ L, 1.4 mmol) was added to ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (100 mg, 0.467 mmol) (see **Preparation 4**) in 20 dichloromethane (5 mL). The reaction was stirred for 1 hour at room temperature and then water (5 mL) was added. The resulting mixture was stirred vigorously for 5 minutes. The layers were then separated. The organic layer was washed again with 25 water (5 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting gum was purified by passing through an Isolute Flash SCX-2

cartridge, eluting with methanol to give the title compound as a white solid in 59% yield, 89 mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (t, 3H), 1.62-1.95 (m, 6H), 2.13-2.30 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.12 (bd, 2H), 4.18 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.54 (bd, 1H); LRMS

5 APCI m/z 324/326 [MH]⁺

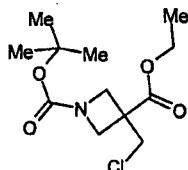
Preparation 25: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl) azetidine-3-carboxylate



10 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 24** to using ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (100 mg, 0.47 mmol) (see **Preparation 4**) and tetrahydropyran-4-yl carboxylic acid (50 mg, 0.38 mmol) to afford the title compound as a white solid in 51% yield, 57 mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (t, 3H), 1.55 (bd, 2H), 2.86 (qd, 2H), 2.39 (m, 1H),
15 3.39 (td, 2H), 3.83 (bd, 1H), 3.88-4.02 (m, 4H), 4.09 (bd, 1H), 4.14 (bd, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.52 (bd, 1H); LRMS APCI m/z 290/292 [MH]⁺

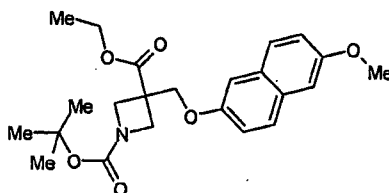
Preparation 26: 1-Tert-butyl 3-ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate



20 Ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (4.0 g, 18.68 mmol) (see **Preparation 4**) was suspended in ethyl acetate (60 mL) and triethylamine (5.21 mL, 37.4 mmol) was added, followed by di-tert-butyl dicarbonate (4.49 g, 20.6 mmol). The reaction mixture was then stirred under nitrogen for 18 hours. Ethyl acetate (60 ml) was added, and then the mixture was washed with water (100 ml), followed by brine
25 (100 ml). The organic phase was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale yellow oil in 97% yield, 5.01 g.

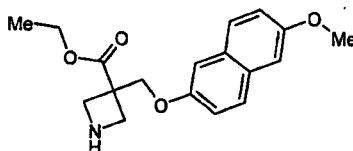
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.81 (d, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.24 (q, 2H); LRMS ES m/z 278 $[\text{MH}]^+$

Preparation 27: 1-Tert-butyl 3-ethyl 3-[[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl] azetidine-1,3-dicarboxylate



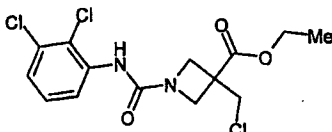
1-Tert-butyl 3-ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate (200 mg, 0.720 mmol) (see Preparation 26) was dissolved in DMSO (5 mL). Potassium carbonate (200 mg, 1.44 mmol), sodium iodide (162 mg, 1.08 mmol) and 6-methoxy-2-naphthol (151 mg, 0.86 mmol) were added and the mixture was heated at 80°C for 22 hours. The reaction mixture was partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL). The organic layer was collected and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (10 mL x 2). The combined organic extracts were washed with 1M NaOH (10 mL x 2) and water (10 mL x 3), dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a dark brown oil in 75% yield, 226 mg. LRMS ES m/z 316 $[\text{MH-Boc}]^+$

Preparation 28: Ethyl 3-[[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-3-carboxylate tosylate



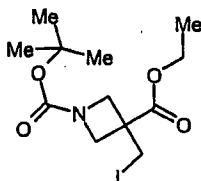
Methanesulphonic acid (308 mg, 3.21 mmol) was added to 1-tert-butyl 3-ethyl 3-[[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-1,3-dicarboxylate (1.11 g, 2.67 mmol) (see Preparation 27) in isopropyl acetate (15 mL). The reaction mixture was heated at 40°C for 18 hours and then concentrated under reduced pressure to give the title compound as a red oil in quantitative yield. LRMS ES m/z 316 $[\text{MH}]^+$

Preparation 29: Ethyl 3-(chloromethyl)-1-[[[(2,3-dichlorophenyl)amino]carbonyl]azetidine-3-carboxylate



- 1,2-Dichloro-3-isocyanatobenzene (102 μ L, 0.774 mmol), in dichloromethane (2 mL),
5 was added dropwise to ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-3-carboxylate hydrochloride (200 mg, 0.774 mmol) (see Preparation 4) and triethylamine (226 μ L, 1.62 mmol), in dichloromethane (3 mL), at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then diluted with dichloromethane (20 mL) and water (20 mL). The slight suspension was filtered and the layers were separated. The aqueous
10 layer was extracted further with dichloromethane (20 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate:heptane 10:90 increasing to 70:30 as eluant) to give the title compound as a clear oil in 74% yield, 210 mg.
15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (t, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.31 (q, 2H), 4.41 (d, 2H), 6.70 (bs, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 8.20 (m, 1H); LRMS ES m/z 365,367 [MH]⁺

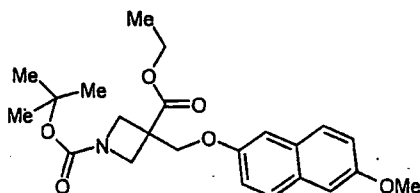
Preparation 30: 1-tert-butyl 3-ethyl 3-(iodomethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate



- 20 A mixture of 1-tert-butyl 3-ethyl 3-(chloromethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate (45.6 g, 164 mmol) (see Preparation 26) and sodium iodide (73.8 g, 492 mmol), in acetonitrile (230 mL), was stirred at 80°C for 18 hours. It was allowed to cool and then partitioned between water (180 mL) and ethyl acetate (450 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer was washed with sodium thiosulfate (23 g, 146 mmol)
25 in water (180 mL), followed by water (180 mL). The organic phase was reduced in volume at atmospheric pressure to afford the title compound as a light-yellow solution in acetonitrile in quantitative yield, 50.4 g in 90 mL acetonitrile.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.84 (d, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.26 (q, 2H)

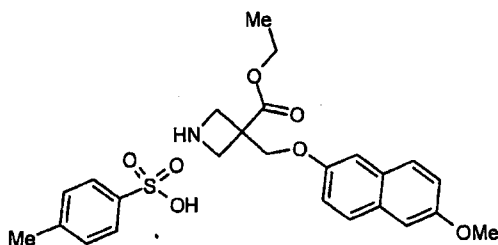
Preparation 31: 1-tert-butyl 3-ethyl 3-[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl} azetidine-1,3-dicarboxylate



Dimethyl sulfoxide (250 mL), potassium carbonate (37.73 g, 274 mmol) and 6-methoxy-2-naphthol (24.96 g, 143 mmol) were added to a solution of 1-tert-butyl 3-ethyl 3-(iodomethyl)azetidine-1,3-dicarboxylate (50.4 g, 137 mmol) in acetonitrile (90 mL) (see Preparation 30). The reaction mixture was then heated at 80 °C for 4 hours, after which time it was allowed to cool before being partitioned between water (500 mL) and ethyl acetate (500 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer was washed twice with water (2 x 500 mL). The acetonitrile was removed at atmospheric pressure and replaced with fresh ethyl acetate (500 mL) to afford the title compound as a solution in ethyl acetate in assumed quantitative yield, 57.0g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 4.24-4.30 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.65 (m, 2H)

Preparation 32: ethyl 3-[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl}azetidine-3-carboxylate tosylate

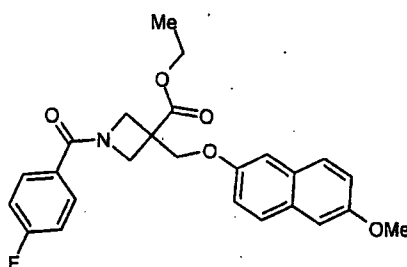


To a solution of 1-tert-butyl 3-ethyl 3-[(6-methoxy-2-naphthyl)oxy]methyl} azetidine-1,3-dicarboxylate (57.0g, 137 mmol) in ethyl acetate (500 mL) (see Preparation 31) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (32.0g, 160 mmol). The reaction was heated and stirred at 60 °C for 5.5 hours, after which time it was cooled to 0 °C and

granulated for 1 hour. The precipitate was collected and washed twice with ethyl acetate (2 x 500 mL). It was then dried under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid in 73% yield, 49.0g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.76 (t, 3H)

Preparation 33: ethyl 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-3-carboxylate



10

Ethyl 3-[[6-methoxy-2-naphthyl]oxy]methyl]azetidine-3-carboxylate tosylate (200.0 g, 410 mmol) (see Preparation 32) was suspended in ethyl acetate (2800 mL) and then triethylamine (114.3 mL, 820 mmol) was added. The reaction mixture was cooled to 0°C and 4-fluorobenzoyl chloride was added. The reaction mixture was allowed to stir for 1 hour, after which time 1M citric acid (1000 ml) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with 5% w/w aqueous potassium carbonate solution (1000 mL) and twice with water (2 x 1000mL). The ethyl acetate was removed under atmospheric pressure and replaced with isopropanol. The precipitate was collected and washed twice with cold isopropanol (2 x 500 mL). The solid was then dried under reduced pressure to afford the title compound as a white solid in 90% yield, 161.2g.

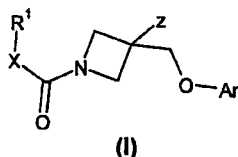
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.27-4.47 (m, 7H), 4.74 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 6H), 7.63-7.74 (m, 4H)

88

CLAIMS

1. A compound of formula (I):

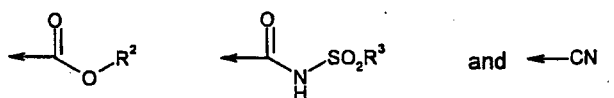


- 5 wherein

R^1 is a phenyl group (optionally substituted by one or two substituents independently selected from F, Cl, Br, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio and C_{1-4} alkoxy, per-fluoro- C_{1-8} alkyl and perfluoro- C_{1-8} alkoxy) or a tetrahydropyranyl group;

X represents a direct link or NH;

- 10 Z is selected from



R^2 and R^3 , R^4 and R^5 are H or C_{1-6} alkyl (optionally substituted by 1 to 3 fluorine atoms);

- Ar is an aromatic group consisting of 1, 2 or 3 aromatic rings, which aromatic
 15 rings are independently selected from phenyl and a 5- or 6- membered heteroaromatic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from N, O and S;
 and which aromatic rings, if there are 2 or more, can be fused or linked by one or more covalent bond, and which aromatic rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from F, Cl, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio, per-fluoro- C_{1-8} alkyl, perfluoro- C_{1-8} alkylthio, perfluoro- C_{1-8} alkoxy, C_{1-6} alkoxy, SO_2R^4 ,
 20 NR^5R^6 , $NHSO_2R^7$, $SO_2NR^8R^9$, $CONR^{10}R^{11}$, $NHCOR^{12}$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} and R^{12} are H or C_{1-6} alkyl (optionally substituted by 1 to 3 fluorine atoms);

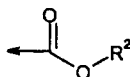
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

25

2. A compound of claim 1 wherein R^1 is a phenyl group (optionally substituted by one or two substituents independently selected from F, Cl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio and C_{1-4} alkoxy) or a tetrahydropyranyl group, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

3. A compound of claim 1 or 2 wherein X is a direct link, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

5 4. A compound of claims 1 to 3 wherein Z is



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

5. A compound of claims 1 to 4, wherein Ar is a biphenyl, pyridinylphenyl, or naphthyl group, optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from F, Cl, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylthio, per-fluoro-C₁₋₆ alkyl, perfluoro-C₁₋₆ alkylthio, perfluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹, NHCOR¹², or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

15 6. A compound of claims 1 to 5, or a salt, solvate or prodrug thereof wherein R¹, Z, X and Ar have the values associated with the compounds of the Examples herein.

7. A compound of claim 6, selected from those of the Examples herein, or a salt, solvate or prodrug thereof.

20

8. A compound selected from Example 2 or 14, or a salt, solvate or prodrug thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent, carrier or adjuvant.

10. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, for use as a medicament.

30

11. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, for use as a medicament for the treatment of a disorder which would benefit from EP2 antagonism.
- 5 12. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, for as the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and / or secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain
10 syndrome.
13. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, for use in treating endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary
15 and / or secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), or chronic pelvic pain syndrome.
14. A compound of formula (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII) or (XIII) as described herein.
- 20 15. A compound, salt, solvate, prodrug, process, method of treatment, combination therapy, intermediate or pharmaceutical composition, substantially as described herein.

AZETIDINAS

Esta presente invención se refiere a una cierta clase de compuestos de azetidina y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación y a productos intermedios usados en tales procedimientos. Los compuestos son preferentemente antagonistas en el receptor-2 de prostaglandina E_2 (PGE_2) (también conocido como el receptor EP2). Más preferentemente, los compuestos son antagonistas de EP2 con selectividad respecto a DP1 (receptor de prostaglandina $D1$) y/o EP4 (receptor-4 de prostaglandina E_4 (PGE_4)). Lo más preferido, los compuestos son antagonistas de EP2 con selectividad respecto a DP1 y EP4. En particular, la presente invención se refiere a una clase de compuestos de azetidina que debería ser útil para el tratamiento de afecciones mediadas por EP2, tales como endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico.

La endometriosis es una enfermedad ginecológica común que afecta al 10-20% de mujeres en edad reproductiva y se manifiesta en presencia de glándulas endometriales ectópicas funcionales y estroma en localizaciones fuera de la cavidad uterina (revisado en (Prentice 2001)). Las pacientes con endometriosis pueden presentar muchos síntomas y gravedad diferentes. Lo más común es dismenorrea, pero también son parte de la constelación de síntomas de la endometriosis dolor pélvico crónico, dispareunia, disquexia, menorragia, dolor en el bajo vientre o de la espalda baja, infertilidad,

100

meteorismo y dolor en la micción.

Originariamente descrito por Von Rokitansky en 1860 (Von Rokitansky 1860), la patogénesis exacta de la endometriosis no está clara (Witz 1999; Witz 2002), pero la teoría más ampliamente aceptada es la teoría de implantación o de Sampson (Sampson 1927). La teoría de Sampson postula que el desarrollo de la endometriosis es una consecuencia de diseminación retrógrada e implantación de tejido endometrial en la cavidad peritoneal durante la menstruación. Tras la unión, los fragmentos del endometrio incorporan un aporte vascular y experimentan ciclos de proliferación y desprendimiento bajo controles hormonales locales y sistémicos. En mujeres con trompas de Falopio permeables, la menstruación retrógrada parece ser un fenómeno universal (Liu y Hitchcock 1986). La enfermedad se manifiesta frecuentemente como endometriosis rectovaginal o adenomiosis, endometriomas de quistes ováricos y, lo más común, endometriosis peritoneal. Los sitios principales de unión y crecimiento de la lesión dentro de la pelvis son los ovarios, ligamentos anchos y redondos, trompas de Falopio, cuello uterino, vagina, peritoneo y el fondo de saco rectouterino. En su grado más grave, la endometriosis puede producir modificación estructural profunda a la cavidad peritoneal, que incluye adhesiones multiorgánicas y fibrosis.

La endometriosis sintomática puede controlarse médica y quirúrgicamente, siendo la intención eliminar el tejido de lesión ectópica. La intervención quirúrgica puede ser o farmacológica, apuntando a preservar el potencial reproductor de la paciente, o comparativamente radical para enfermedad grave, implicando la disección del tracto urinario, intestino y tabique rectovaginal, o histerectomía abdominal total y ovariectomía

5 bilateral. Los tratamientos farmacológicos médicos tales como las terapias androgénicas, danazol y gestrinona, la constelación de agonistas de GnRH, buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina y triptorelina, antagonistas de GnRH, cetorelix y abarelix, además de los progestágenos, que incluyen acetato de medroxiprogesterona, inducen atrofia de la lesión suprimiendo la producción de estrógeno. Estas aproximaciones no son sin efectos secundarios no deseados; danazol y gestrinona incluyen aumento de peso, hirsutismo, acné, cambios de humor y efectos metabólicos en el sistema cardiovascular. Se encuentra que el grupo de agonistas y antagonistas de GnRH produce una

10 profunda supresión de estrógeno que lleva a efectos vasomotores (sofocos) y reducción de la densidad mineral ósea, que restringe su uso a sólo seis meses de terapia.

Los leiomiomas uterinos (Walker 2002; Flake y col. 2003), o miomas, son los tumores benignos más comunes encontrados en las mujeres y se producen en la mayoría de las mujeres para cuando alcanzan la menopausia.

15 Aunque los miomas uterinos son la indicación más frecuente de histerectomía en los Estados Unidos, al igual que con la endometriosis, se sabe extraordinariamente poco sobre la patofisiología subyacente de la enfermedad. Al igual que con las lesiones endometriósicas, la presencia de miomas uterinos

20 alargados está asociada con hemorragia uterina anómala, dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad. Aparte del manejo quirúrgico se ha mostrado que los tratamientos médicos comúnmente usados para endometriosis, tales como análogos de GnRH o danazol, suprimen el crecimiento de miomas induciendo un estado hipoestrogénico reversible (Chrisp y Goa 1990, Chrisp y Goa 1991; De Leo y col. 2002; Ishihara y col. 2003).

25

102

Sin embargo, el futuro manejo de la enfermedad de tanto los miomas uterinos como la endometriosis se basará en el desarrollo de agentes más eficaces, bien tolerados y más seguros que aquellos que están actualmente disponibles. Hay efectos nocivos a largo plazo (principalmente alteración de la función sexual, disminución de la densidad mineral ósea, además de aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y trombóticas) de los agentes existentes que suprimen completamente la función ovárica y llevan a disminuciones en la densidad mineral ósea, hay una motivación para desarrollar mecanismos no hormonales o aproximaciones que modifiquen la enfermedad específicamente en el nivel de la enfermedad ectópica. Una de estas aproximaciones incluye agentes que modifican la ruta de señalización de PGE₂ dependiente de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Boice y Rohrer 2005): PGE₂ logra sus efectos a través de los receptores EP1, EP2, EP3 y EP4 acoplados a la proteína G. Tanto la expresión diferencial de los receptores EP como sus rutas de acoplamiento intracelular logran las diversas funciones biológicas de PGE₂ en diferentes tipos de células (Narumiya y col. 1999; Tilley y col. 2001). Los receptores EP2 y EP4 se acoplan específicamente a proteínas G que activan adenilato-ciclasa y llevan a la producción de AMPc. En el endometrio uterino, la expresión de COX-2 aumenta en el epitelio glandular en la fase proliferativa y va acompañada de un aumento en la expresión de los receptores EP2 y EP4 (revisado por (Sales y Jabbour 2003; Jabbour y col. 2006)). En afecciones patológicas del endometrio, tales como adenocarcinoma endometrial, adenomiosis y endometriosis, parece que esta ruta está regulada por incremento (Jabbour y col. 2001; Ota y col. 2001; Chishima y col. 2002; Jabbour 2003; Matsuzaki y col. 2004b; Buchweitz y col. 2006). COX-2

desempeña una función importante en la ovulación, implantación, deciduización y parto (Sales y Jabbour 2003). Los ratones en los que se ha eliminado el receptor EP2 por recombinación homóloga tienen defectos en la implantación embrionaria y fertilidad (Hizaki y col. 1999; Kennedy y col. 1999; 5 Tilley y col. 1999), apoyando la idea de que la PGE₂ derivada de COX-2 logra efectos en el endometrio uterino en parte por el receptor EP2. Se sabe que la expresión de COX-2 está enormemente regulada por incremento en sitios ectópicos de enfermedad, a diferencia de aquella en endometrio eutópico normal (Ota y col. 2001; Chishima y col. 2002; Matsuzaki y col. 2004b; 10 Buchweitz y col. 2006) y PGE₂ induce la proliferación de células epiteliales endometriales en cultivo (Jabbour y Boddy 2003). En modelos de enfermedad preclínica de endometriosis, el tratamiento con agentes selectivos de COX-2 lleva a una disminución en la carga de la enfermedad (Dogan y col. 2004; Matsuzaki y col. 2004a; Ozawa y col., 2006; Laschke y col. 2007). También hay 15 un estudio clínico publicado (Cobellis y col. 2004) que indica que el tratamiento de pacientes con endometriosis con rofecoxib durante 6 meses lleva a mejoras en los síntomas y resultados de dolor en comparación con placebo.

La expresión anómala de COX-2 en pacientes con endometriosis parece que tiene varias consecuencias (Sales y Jabbour 2003). En primer lugar, PGE₂ 20 parece aumentar la expresión y actividad de aromatasa en células estromales de endometrio ectópico (Noble y col. 1997; Zeitoun y Bulun 1999). Podría especularse que la generación ectópica de aromatasa por la lesión llevaría a un aumento de la producción de estrógeno local, impulsando el crecimiento de la lesión independientemente del control ovárico y del ciclo estral normal. Que los 25 efectos de PGE₂ en la expresión de aromatasa *in vitro* puedan imitarse por el

agonista del receptor EP2 selectivo, butaprost (Zeitoun y Bulun 1999) apoya la idea de que los compuestos de la presente invención tendrían utilidad en el tratamiento de trastornos del crecimiento que están impulsados por la expresión de aromatasa ectópica, tales como endometriosis, adenomiomas, 5 miomas uterinos, además de carcinoma uterino y de mama.

Hay otros mecanismos posibles por los que un antagonista de EP2 selectivo podría inhibir el crecimiento celular. Los efectos observados de los inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, en la prevención de la formación de pólipos intestinales (Arber y col. 2006) y la protección de la formación de adenoma en un modelo de ratón (ratón Δ^{716} APC) de complejo de poliposis adenomatosa familiar mediante delección de COX-2 (Oshima y col. 1996; 10 Oshima y col., 2001) implican que la ruta de PGE_2 también desempeña una función clave en la promoción del crecimiento de carcinoma. Que la formación de pólipos y adenomas en el modelo de ratón Δ^{716} APC también pueda 15 inhibirse cruzando éstos mediante delección adicional de la línea germinal del receptor EP2 concuerda con la opinión de que PGE_2 logra efectos en la diferenciación y el crecimiento celular mediante el receptor EP2 (Sonoshita y col. 2001; Seno y col. 2002). Además, el conocimiento emergente de la ruta de señalización aguas abajo del receptor EP2 concuerda con que EP2 desempeña 20 una función clave en acontecimientos de G1 temprana en el control del ciclo celular, tales como la regulación de β -catenina (Castellone y col. 2005; Castellone y col. 2006) y rutas de cinasas MAP (Jabbour y Boddy 2003).

La angiogénesis, la aparición de capilares de vasculatura preexistente, se produce durante el desarrollo embrionario, cicatrización y crecimiento 25 tumoral. El aumento de la expresión de COX-2 y densidades vasculares que

acompañan el desarrollo de adenomas en el ratón Δ^{716} APC también se observan sistemáticamente en muestras clínicas y modelos preclínicos de endometriosis y afecciones malignas que incluyen, pero no se limitan a, cáncer ovárico, dérmico, de próstata, gástrico, colorrectal y de mama (Subbaramaiah y col. 2002; Hull y col. 2003; Kamiyama y col. 2006). La implicación de la ruta de COX-2 en este procedimiento ha sido apoyada por varias observaciones (Liu y col. 2001; Leahy y col. 2002; Chang y col., 2004; Ozawa y col. 2006). El líquido peritoneal de mujeres con endometriosis parece mostrar mayor actividad angiogénica que las mujeres sin endometriosis (Gazvani y Templeton 2002; Bourlev y col., 2006) y se ha mostrado que PGE_2 promueve la transcripción de factores angiogénicos tales como VEGF y angiopoyetinas (revisado en (Gately y Li 2004)). Datos recientes que indican la contribución específica de receptores EP2 a la estimulación del crecimiento y migración de células endoteliales (Kamiyama y col. 2006), además de respuesta a hipoxia (Critchley y col. 2006), concuerdan con y apoyan la idea de que los compuestos de la presente invención tendrían utilidad en el tratamiento de trastornos angiogénicos que incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, adenomiosis, leiomioma, menorragia, degeneración macular, artritis reumatoide y cáncer.

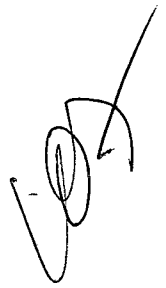
Tanto la ablación del nervio uterino como las técnicas quirúrgicas de neurectomía presacra se usan para tratar los síntomas dolorosos de dismenorrea primaria y secundaria (Proctor y col. 2005). Como PGE_2 se genera a partir de PGH_2 mediante la acción de COX-1 y COX-2 en ácido araquidónico, altos niveles de PGE_2 tendrían efectos directos sensibilizadores del dolor en fibras aferentes sensoriales que inervan el peritoneo y las lesiones ectópicas (Tulandi y col. 2001; Al-Fozan y col. 2004; Berkley y col. 2004; Quinn y

Armstrong 2004; Tokushige y col. 2006a; Tokushige y col. 2006b). Que la elevada expresión de COX-2 guarde relación con dolor pélvico crónico no menstrual (Buchweitz y col. 2006) concuerda con esta idea. Varias líneas de pruebas de estudios en modelos de ratón sugieren que uno de los modos de acción de PGE₂ en el dolor y la nocicepción está mediado por el receptor EP2 (Ahmadi y col. 2002; Reinold y col. 2005; Hosl y col, 2006). Como tales, los compuestos de la presente invención tendrían utilidad en el tratamiento de trastornos del dolor que incluyen, pero no se limitan a, dismenorrea, disquecia, dispareunia, síndrome del intestino irritable, endometriosis, adenomiosis, leiomioma, DPC, cistitis intersticial, afecciones de dolor inflamatorio y neuropático.

Durante el desarrollo de endometriosis parece que las células inflamatorias activadas se incorporan en la cavidad peritoneal. Los macrófagos peritoneales de mujeres con endometriosis liberan más PGE₂ que aquellos sin endometriosis (Karck y col. 1996; Wu y col. 2005). Uno de los efectos de niveles elevados de PGE₂ en macrófagos peritoneales es inhibir la expresión de MMP-9 y así atenuar la función fagocítica de macrófagos (Wu y col. 2005), llevando a la acumulación prolongada de tejido endometrial en el peritoneo. Como tal, mediante la restauración de la función macrófaga, estos hallazgos dan apoyo adicional al uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de endometriosis y cáncer.

Los antagonistas de EP2 conocidos incluyen AH6809, (Pelletier y col. 2001), pero tanto su potencia como su selectividad se quedan cortas para ser adecuados para terapia médica.

S. Ahmadi, S. Lippross, W. L. Neuhuber y H. U. Zeilhofer. PGE₂



selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* 5, 34-40 (2002)

H. Al-Fozan, S. Bakare, M.-F. Chen y T. Tulandi. Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas. *Fertil Steril* 82, 230-1 (2004).

- 5 N. Arber, C. J. Eagle, J. Spicak, I. Racz, P. Dite, J. Hajer, M. Zavoral, M. J. Lechuga, P. Gerletti, J. Tang, R. B. Rosenstein, K. Macdonald, P. Bhadra, R. Fowler, J. Wittes, A. G. Zauber, S. D. Solomon y B. Levin. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 355, 885-95. (2006).

- 10 K. J. Berkley, N. Dmitrieva, K. S. Curtis y R. E. Papka. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *PNAS* 101, 11094-8 (2004).

J. A. Boice y S. Rohrer 2005. Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of endometriosis 2004-US19441 2005000238

- 15 V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, N. Lets, A. Larsson y M. Olovsson. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction* 132, 501-09 (2006).

- 20 O. Buchweitz, A. Staebler, P. Wuelfing, E. Hauzman, R. Greb y L. Kiesel. COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with non-menstrual chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124, 216-21 (2006).

- 25 M. D. Castellone, H. Teramoto, B. O. Williams, K. M. Druey y J. S. Gutkind. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth Through a Gs- α - β -catenin signaling axis. *Science* (Washington, DC, Estados Unidos) 310,

109

1504-10 (2005).

M. D. Castellone, H. Teramoto y J. S. Gutkind. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: The beta-catenin connection. *Cancer Research* 66, 11085-88 (2006).

- 5 S.-H. Chang, C. H., Liu, R. Conway, D. K. Han, K. Nithipatikom, O. C. Trifan, T. F. Lane y T. Hla. From the Cover: Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 101, 591-96 (2004).

- 10 F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita, N. Kinukawa, S. Aleemuzzaman, N. Nemoto, T. Yamamoto y M. Honda. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 48, 50-6 (2002)

- P. Chrisp y K. L. Goa. Nafarelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. *Revisión de 74 ref. Drugs* 39, 523-51 (1990).

P. Chrisp y K. L. Goa. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions *Revisión de 155 ref. Drugs* 41, 254-88 (1991).

- 20 L. Cobellis, S. Razzi, S. De Simone, A. Sartini, A. Fava, S. Danero, W. Gioffre, M. Mazzini y F. Petraglia. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 116, 100-02 (2004).

- 25 H. O. D. Critchley, J. Osei, T. A. Henderson, L. Boswell, K. J. Sales, H. N. Jabbour y N. Hirani. Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Expression in Human

104

Endometrium and Its Regulation by Prostaglandin E-Series Prostanoid Receptor 2 (EP2). *Endocrinology* 147,744-53(2006).

- 5 V. De Leo, G. Morgante, A. La Marca, M. C. Musacchio, M. Sorace, C. Cavicchioli y F. Petraglia. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Safety* 25, 759-79 (2002).

E. Dogan, U. Saygili, C. Posaci, B. Tuna, S. Caliskan, S. Altunyurt y B. Saatli. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril* 82, suplemento 3, 1115-20. (2004).

- 10 G. P. Flake, J. Andersen y D. Dixon. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-54 (2003).

S. Gately y W. W. Li. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Seminars in Oncology* 31, 2-11 (2004).

- 15 R. Gazvani y A. Templeton. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 123, 217-26 (2002).

- 20 H. Hizaki, E. Segi, Y. Sugimoto, M. Hirose, T. Saji, F. Ushikubi, T. Matsuoka, Y. Noda, T. Tanaka, N. Yoshida, S. Narumiya y A. Ichikawa. Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP2. *PNAS* 96, 10501-06(1999).

- 25 K. Hosl, H. Reinold, R. J. Harvey, U. Muller, S. Narumiya y H. U. Zeilhofer. Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor [alpha]3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection. *Pain*

100

126, 46-53 (2006).

M. L. Hull, D. S. Charnock-Jones, C. L. K. Chan, K. L. Bruner-Tran, K. G. Osteen, B. D. M. Tom, T.-P. D. Fan y S. K. Smith. Antiangiogenic Agents Are Effective Inhibitors of Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2889-99 (2003).

H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, S. Fushiki y H. Honjo. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertility & Sterility* 79, 735-42 (2003).

H. N. Jabbour, S. A. Milne, A. R. Williams, R. A. Anderson y S. C. Boddy. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer* 85, 1023-31. (2001).

H. N. Jabbour 2003 Use of prostaglandin E synthase inhibitors, or EP2 or EP4 receptor antagonists, in the treatment of a pathological condition of the uterus 2002-GB4549 2003030911

H. N. Jabbour y S. C. Boddy. Prostaglandin E2 Induces Proliferation of Glandular Epithelial Cells of the Human Endometrium via Extracellular Regulated Kinase 1/2-Mediated Pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 4481-87 (2003).

H. N. Jabbour, K. J. Sales, O. P. Smith, S. Battersby y S. C. Boddy. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol*. 252, 191-200 (2006).

M. Kamiyama, A. Pozzi, L. Yang, L. M. DeBusk, R. M. Breyer y P. C. Lin. EP2, a receptor for PGE2, regulates tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell motility and survival. *Oncogene* 25, 7019-28 (2006).

U. Karck, F. Reister, W. Schafer, H. P. Zahradnik y M. Breckwoldt. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins*. 51, 49-60 (1996).

C. R. J. Kennedy, Y. Zhang, S. Brandon, Y. Guan, K. Coffee, C. D. Funk, M. A. Magnuson, J. A. Oates, M. D. Breyer y R. M. Breyer. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor. *Nat Med* 5, 217-20 (1999).

M. W. Laschke, A. Elitzsch, C. Scheuer, B. Vollmar y M. D. Menger. Selective cyclooxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertility and Sterility* 87, 163-71 (2007).

K. M. Leahy, R. L. Ornberg, Y. Wang, B. S. Zweifel, A. T. Koki y J. L. Masferrer. Cyclooxygenase-2 Inhibition by Celecoxib Reduces Proliferation and Induces Apoptosis in Angiogenic Endothelial Cells in Vivo. *Cancer Res* 62, 625-31 (2002).

C. H. Liu, S.-H. Chang, K. Narko, O. C. Trifan, M.-T. Wu, E. Smith, C. Haudenschild, T. F. Lane y T. Hla. Overexpression of Cyclooxygenase-2 Is Sufficient to Induce Tumorigenesis in Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* 276, 18563-69 (2001).

D. T. Liu y A. Hitchcock. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *British Journal of Obstetrics*

112

& Gynaecology 93, 859-62(1986).

S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, R. Dallel, K. Okamura y G. Mage. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertility and Sterility* 82, 1609-15 (2004a).

- 5 S. Matsuzaki, M. Canis, J.-L. Pouly, A. Wattiez, K. Okamura y G. Mage. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertility and Sterility* 82, 1309-15 (2004b).

S. Narumiya, Y. Sugimoto y F. Ushikubi. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 79, 1193-226. (1999).

- 10 L. S. Noble, K. Takayama, K. M. Zeitoun, J. M. Putman, D. A. Johns, M. M. Hinshelwood, V. R. Agarwal, Y. Zhao, B. R. Carr y S. E. Bulun. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 600-06 (1997).

- 15 M. Oshima, J. E. Dinchuk, S. L. Kargman, H. Oshima, B. Hancock, E. Kwong, J. M. Trzaskos, J. F. Evans y M. M. Taketo. Suppression of intestinal polyposis in Ape D716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 87, 803-9 (1996).

- 20 M. Oshima, N. Murai, S. Kargman, M. Arguello, P. Luk, E. Kwong, M. M. Taketo y J. F. Evans. Chemoprevention of intestinal polyposis in the ApcD716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 61, 1733-40 (2001).

- 25 H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki y T. Tanaka. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 16, 561-6 (2001).



Y. Ozawa, T. Murakami, M. Tamura, Y. Terada, N. Yaegashi y K. Okamura. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertility and Sterility* 86, 1146-51 (2006).

- 5 S. Pelletier, J. Dube, A. Villeneuve, F. Gobeil, Q. Yang, B. Battistini, G. Guillemette y P. Sirois. Prostaglandin E2 increases cyclic AMP and inhibits endothelin-1 production/secretion by guinea-pig tracheal epithelial cells through EP4 receptors. *Br J Pharmacol* 132, 999-1008 (2001).

A. Prentice. Regular review: Endometriosis. *BMJ* 323, 93-5 (2001).

- 10 M. L. Proctor, P. M. Latthe, C. M. Farquhar, K. S. Khan y N. P. Jonson. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* CD001896 (2005).

M. Quinn y G. Armstrong, 932-3 (Departamento de Obstetricia y Ginecología, hospital Hope, Manchester, RU, Inglaterra: Reino Unido, 2004).

- 15 H. Reinold, S. Ahmadi, U. B. Depner, B. Layh, C. Heindl, M. Hamza, A. Pahl, K. Brune, S. Narumiya, U. Muller y H. U. Zeilhofer. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. *J. Clin. Invest.* 115, 673-79 (2005).

- 20 K. J. Sales y H. N. Jabbour. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 126, 559-67 (2003)

J. A. Sampson. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 14, 422-9 (1927).

- 25 H. Seno, M. Oshima, T.-O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S.

114

Narumiya y M. M. Taketo. Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in ApcD716 mouse intestinal polyps. *Cancer Research* 62, 506-11 (2002).

- M. Sonoshita, K. Takaku, N. Sasaki, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, S. Narumiya, M. Oshima y M. M. Taketo. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in ApcD716 knockout mice. *Nature Medicine* (Nueva York, NY, Estados Unidos) 7, 1048-51 (2001).

- K. Subbaramaiah, L. Norton, W. Gerald y A. J. Dannenberg. Cyclooxygenase-2 Is Overexpressed in HER-2/neu-positive Breast Cancer. *EVIDENCE FOR INVOLVEMENT OF AP-1 AND PEA3*, *J. Biol. Chem.* 277, 18649-57 (2002).

- S. L. Tilley, L. P. Audoly, E. H. Hicks, H.-S. Kim, P. J. Flannery, T. M. Coffman y B. H. Koller. Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor. *J. Clin. Invest.* 103, 1539-45 (1999).

S. L. Tilley, T. M. Coffman y B. H. Koller. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest.* 108, 15-23.(2001).

- N. Tokushige, R. Markham, P. Russell y I. S. Fraser. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Human Reproduction* 21, 3001-07 (2006a).

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell y I. S. Fraser. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 21, 782-7 (2006b).

- T. Tulandi, A. Felemban y M. F. Chen. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8, 95-8

1/19

(2001).

C. Von Rokitansky. Ueber uterusdruesen-neubildung in uterus und ovarial carcomen. Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien 37, 577-81 (1860).

5 C. L. Walker. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma. Recent Progress in Hormone Research 57, 277-94 (2002).

C. A. Witz. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. Clinical Obstetrics & Gynecology 42, 566-85 (1999).

10 C. A. Witz. Pathogenesis of endometriosis. Gynecologic & Obstetric Investigation 53, 52-62 (2002).

M. H. Wu, Y. Shoji, M. C. Wu, P. C. Chuang, C. C, Lin, M. F. Huang y S. J. Tsai. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. Am J Pathol. 167, 1061-9. (2005).

15 K, M. Zeitoun y S. E. Bulun. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. Fertility and Sterility 72, 961-69 (1999).

20 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas potencialmente útiles. Su uso potencial incluye, pero no se limita a, propiedades de antagonistas de EP2, que deberían ser útiles en el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas) y menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico, pubertad precoz, maduración cervical, carcinoma de mama, 25 carcinoma de colon, poliposis adenomatosa familiar, adenomas colorrectales,

116

carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma pulmonar, carcinoma testicular, carcinoma gástrico, degeneración macular, afecciones de dolor inflamatorio y neuropático, dolor por cáncer.

Particularmente de interés son las siguientes enfermedades o trastornos:

- 5 endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico.

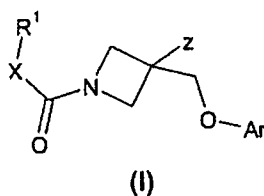
En particular, los compuestos y derivados de la presente invención presentan actividad como antagonistas del receptor-2 (EP2) de prostaglandina

- 10 E₂ (PGE₂) y pueden ser útiles para el tratamiento en el que esté indicado antagonismo del receptor EP2.

Más particularmente, los compuestos y derivados de la presente invención pueden ser útiles para tratar endometriosis y/o miomas uterinos (leiomiomas).

- 15 Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" como se usan en este documento pretenden englobar tanto la prevención como el control, es decir, tratamiento profiláctico y paliativo de las afecciones indicadas.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



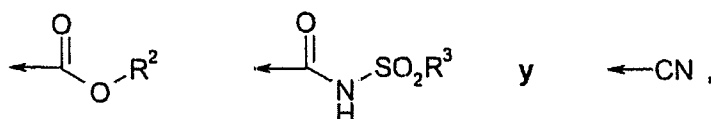
- 20 en la que

R¹ es un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄,

alquiltio C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₆ y perfluoroalcoxi C₁₋₆), o un grupo tetrahidropiraniilo;

X representa un enlace directo o NH;

Z se selecciona de



5

R² y R³ son H o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de flúor);

Ar es un grupo aromático que está constituido por 1, 2 ó 3 anillos aromáticos, anillos aromáticos que se seleccionan independientemente de fenilo y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

y cuyos anillos aromáticos, si hay 2 o más, pueden condensarse o ligarse mediante uno o más enlaces covalentes, y cuyos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, perfluoroalquiltio C₁₋₆, perfluoroalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NH₂SO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ y NHCOR¹²;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de flúor);

y las sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferentemente, R¹ es un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋

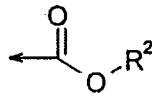
118

4, alquiltio C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o un grupo tetrahidropiraniilo. Más preferentemente, R¹ es un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con F, Cl, metoxi o etoxi) o un grupo tetrahidropiraniilo. Todavía más preferentemente, R¹ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, fenilo, 3-clorofenilo, 2-etoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-etoxifenilo. Todavía más preferentemente, R¹ es 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo. Lo más preferido, R¹ es 4-fluorofenilo.

En una realización alternativa, R¹ se selecciona de los valores asociados con los ejemplos de más adelante.

Preferentemente, X representa un enlace directo.

10 Preferentemente, Z es



Más preferentemente, Z es CO₂H.

Preferentemente, Ar es un grupo bifenilo, piridinilfenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, perfluoroalquiltio C₁₋₆, perfluoroalcoxi C₁₋₆, alcoxi, C₁₋₆, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NH₂SO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ y NHCOR¹².

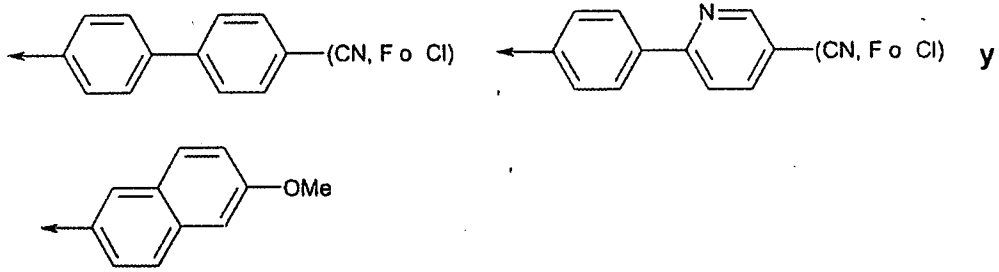
Más preferentemente, Ar es un grupo bifenilo, piridinilfenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

Todavía más preferentemente, Ar es un grupo bifenilo, piridinilfenilo o naftilo sustituido con F, Cl, CN, metoxi o etoxi.

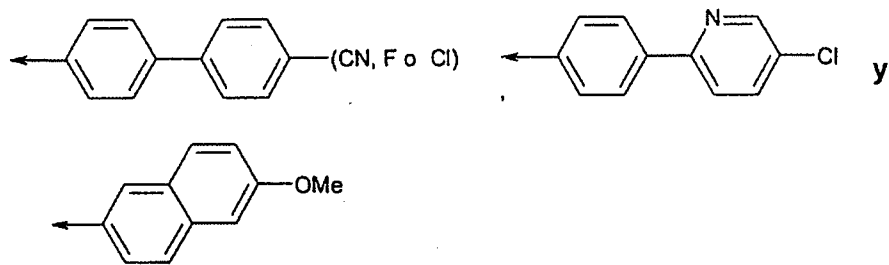
Todavía más preferentemente, Ar se selecciona de

119

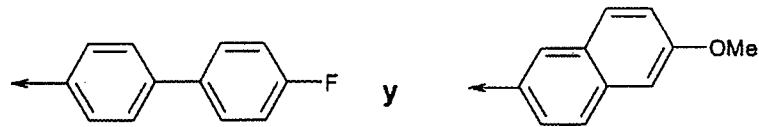
21



Aún todavía más preferentemente, Ar se selecciona de

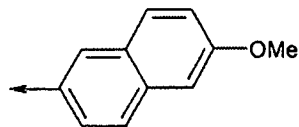


Aún todavía más preferentemente, Ar se selecciona de



5

Lo más preferido, Ar se representa por



En una realización alternativa, Ar se selecciona de los valores asociados con los ejemplos de más adelante.

10

Un grupo preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos son aquellos en los que R^1 , Z y Ar tienen los valores asociados con los compuestos de los ejemplos de más adelante.

Un grupo más preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos

son los compuestos de los ejemplos de más adelante (especialmente los ejemplos 2, 5, 6, 10, 14 y 16; más especialmente los ejemplos 2 y 14); y sus sales, solvatos y profármacos.

- Derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula
- 5 (I) según la invención incluyen sales, solvatos, complejos, polimorfos, profármacos, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas tautómeras y variaciones isotópicas de compuestos de fórmula (I). Preferentemente, derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) comprenden sales, solvatos, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula
- 10 (I). Más preferentemente, derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) son sales, solvatos y profármacos. Más preferentemente, derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) son sales y solvatos.

- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula
- 15 (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

- Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato,
- 20 gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato,
- 25 succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

121

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benztatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

- 5 También pueden formarse las hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;
- (ii) eliminando un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o
- 15 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.
- 20

Las tres reacciones se llevan a cabo normalmente en disolución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

- 25 Las rutas de más adelante, que incluyen aquellas mencionadas en los

ejemplos y preparaciones, ilustran procedimientos para sintetizar los compuestos de fórmula (I). El experto apreciará que los compuestos de la invención, y los productos intermedios de los mismos, podrían prepararse mediante procedimientos distintos de aquellos específicamente descritos en este documento, por ejemplo mediante adaptación de los procedimientos descritos o mediante procedimientos conocidos en la técnica. Ejemplos de guías adecuadas para la síntesis, interconversiones de grupos funcionales, uso de grupos protectores, etc., son:

“Comprehensive Organic Transformations” de RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); “Advanced Organic Chemistry” de J. March, Wiley Interscience (1985); “Designing Organic Synthesis” de S Warren, Wiley Interscience (1978); “Organic Synthesis -The Disconnection Approach” de S Warren, Wiley interscience (1982); “Guidebook to Organic Synthesis” de RK Mackie y DM Smith, Longman (1982); “Protective Groups in Organic Synthesis” de TW Greene y PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y “Protecting Groups” de PJ. Kocienski, editorial Georg Thieme (1994); y cualquier versión actualizada de dichas obras clásicas.

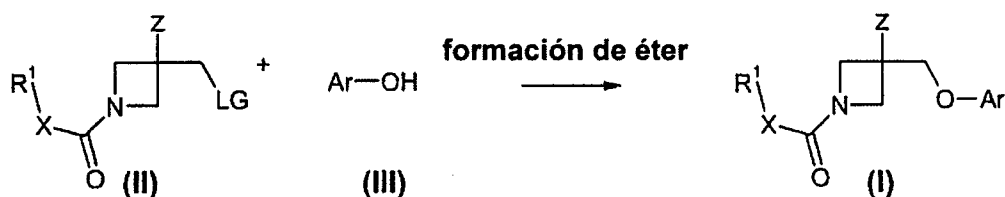
En los procedimientos de síntesis generales de más adelante, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes R^1 , X, Z y Ar son como se definen con referencia a los compuestos de la fórmula (I) anterior. Las rutas de más adelante ilustran procedimientos para sintetizar los compuestos de fórmula (I). El experto apreciará que otros procedimientos pueden ser igualmente de viables.

El **esquema 1** ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (I) mediante la formación de éter a partir de los productos intermedios (II) y (III), en

23

los que LG en (II) es un grupo saliente adecuado. Si fuera necesario puede añadirse una base adecuada (tal como carbonato de potasio) y/o aditivo (tal como yoduro de sodio) y un disolvente adecuado.

Grupos salientes adecuados incluyen Cl, Br, I, mesilato, tosilato, etc.



Esquema 1.

Condiciones normales que pueden emplearse implican agitar la azetidina de fórmula (II) y el compuesto de hidrox-arilo de fórmula (III) junto con carbonato de potasio, carbonato de cesio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo, a una temperatura de 60°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Una alternativa adecuada es usar un aditivo (tal como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio), además de una base. Puede usarse cualquier disolvente adecuado de alto punto de ebullición en lugar de aquellos mencionados anteriormente. Debería usarse al menos un equivalente del compuesto de hidroxiarilo intermedio (III) y al menos un equivalente de la base. Si se desea puede usarse un exceso de uno o ambos. Si Z representa C(O)O(alquilo C₁₋₆) en el producto intermedio (II) y se desea que Z represente CO₂H en el compuesto de fórmula (I), la hidrólisis puede realizarse *in situ* añadiendo una base adecuada, o agua, a la mezcla de reacción después de que haya tenido lugar la formación del éter. Bases adecuadas para esta hidrólisis incluyen

10

15

20

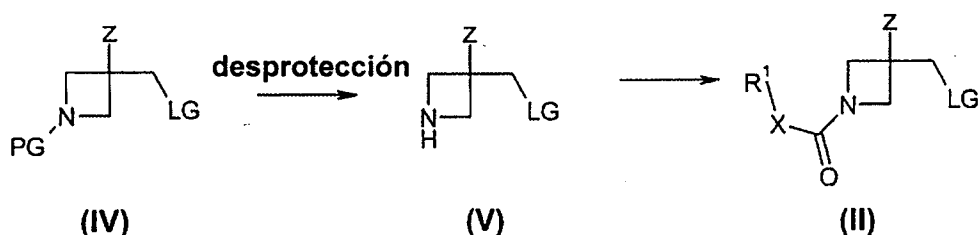
12d

hidróxido de litio o hidróxido sódico.

El **esquema 2** ilustra la ruta usada para la preparación de los productos intermedios de azetidina de fórmula (II) a partir de productos intermedios protegidos de fórmula (IV), en los que PG es un grupo protector de N

5 adecuado. Puede usarse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describen en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª edición T.W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Grupos protectores de nitrógeno (PG) comunes adecuados para uso incluyen terc-butoxicarbonilo (t-Boc) (que se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como

10 ácido trifluoroacético, o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico, tal como diclorometano o 1,4-dioxano) y bencilo (que se elimina fácilmente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, o mediante tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo).



Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo con referencia a precedentes bibliográficos y/o las preparaciones descritas en este documento, o mediante adaptación rutinaria de los mismos.

El compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante eliminación del grupo protector de N (PG). Por ejemplo, si el PG es un grupo bencilo, puede

eliminarse fácilmente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, o mediante tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo. Si X representa un enlace directo, el grupo $C(O)R^1$ puede introducirse mediante acilación de los compuestos intermedios de fórmula (V) usando química de acilación habitual, tal como con un ácido (activado) adecuado (por ejemplo un cloruro R^1COCl o anhídrido $(R^1CO)_2O$ de ácido) para proporcionar los compuestos de fórmula (II). La acilación se lleva a cabo preferentemente usando el cloruro de ácido con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano. Los cloruros de ácido R^1COCl están o comercialmente disponibles o serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos.

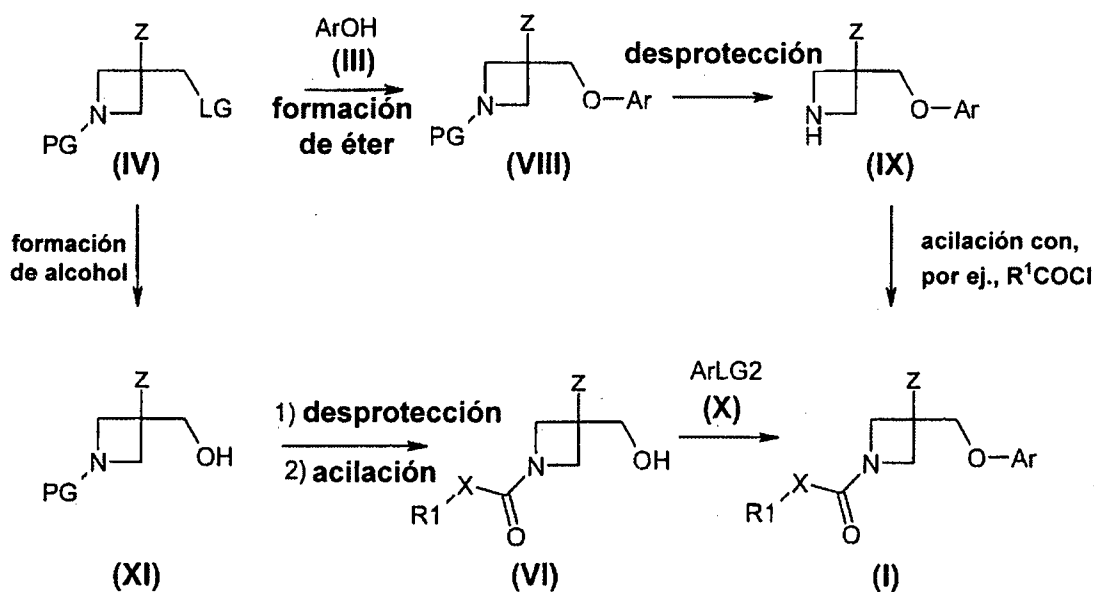
Si X representa $-NH-$, el grupo $C(O)NHR^1$ puede introducirse haciendo reaccionar los productos intermedios de fórmula (V) con un isocianato adecuado R^1NCO para proporcionar los compuestos de fórmula (II). La formación de urea se lleva a cabo preferentemente usando el isocianato con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano. Los isocianatos R^1NCO están o comercialmente disponibles o serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos.

Si X representa $-O-$ puede usarse química de carbamatos habitual para introducir el grupo $C(O)OR^1$. La formación del carbamato se lleva a cabo preferentemente usando el clorocarbonato apropiado, $R^1O(CO)Cl$, y productos intermedios de fórmula (V) con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente, tal como diclorometano o 1,2-

dicloroetano. Los clorocarbonatos $R^1O(CO)Cl$ están o comercialmente disponibles o serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos.

Los reactivos y productos intermedios de fórmula (III) están o
5 comercialmente disponibles o serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos y/o las preparaciones descritas en este documento.

El **esquema 3** ilustra dos rutas alternativas para la preparación de
10 compuestos de fórmula (I), en los que el nitrógeno de azetidina está protegido, y $C(O)XR^1$ se introduce en la etapa final, o utilizando alcohol intermedio (VI).



Esquema 3.

En el **esquema 3**, los productos intermedios de fórmula (IV) y (III) se
15 hacen reaccionar en una reacción de eterificación, como se describe previamente en el **esquema 1**, para proporcionar un producto intermedio protegido (VIII) del que puede eliminarse el grupo protector de nitrógeno

127

usando estrategias de desprotección habituales para proporcionar un producto intermedio de fórmula (IX). Puede usarse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describen en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª edición T.W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

5 Grupos protectores de nitrógeno (PG) comunes adecuados para uso incluyen terc-butoxicarbonilo (t-Boc) (que se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, o cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano o 1,4-dioxano) y bencilo (que se elimina fácilmente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador
10 adecuado, o mediante tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo). El grupo $C(O)XR^1$ puede introducirse mediante acilación del producto intermedio (IX) desprotegido, como por el **esquema 2**. Esto puede hacerse, preferentemente, mediante un cloruro de ácido con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, 1,1-dicloroetano o tetrahidrofurano

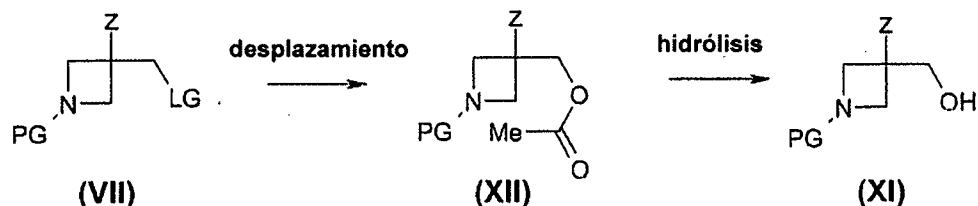
15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de un alcohol de fórmula (VI), en el que el grupo Ar puede introducirse mediante desplazamiento de un grupo saliente adecuado, por ejemplo, de un precursor aromático de fórmula (X) en la que LG2 es un grupo saliente adecuado. Grupos salientes adecuados incluyen F, Cl, Br y I. La reacción de
20 desplazamiento implica agitar el alcohol (VI) y una base adecuada, preferentemente hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, preferentemente dimetilsulfóxido, luego añadir el producto intermedio (X) y agitar a temperatura ambiente. Los productos intermedios de fórmula (X) están o comercialmente disponibles o serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia con
25 referencia a precedentes bibliográficos.

128

Los productos intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de los productos intermedios de fórmula (V) descritos en el **esquema 2**, en los que la azetidina puede protegerse con un grupo protector de nitrógeno (PG) adecuado como se menciona anteriormente. Los grupos protectores preferidos son t-Boc o bencilo.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de productos intermedios de fórmula (XI) de un modo similar a la preparación descrita para los productos intermedios de fórmula (II), en los que la desprotección seguida por la acilación proporciona el producto.

El **esquema 4** ilustra una ruta para la preparación del producto intermedio de alcohol (XI) a partir del producto intermedio de azetidina de fórmula (IV) por medio de acetato (XII).



Esquema 4.

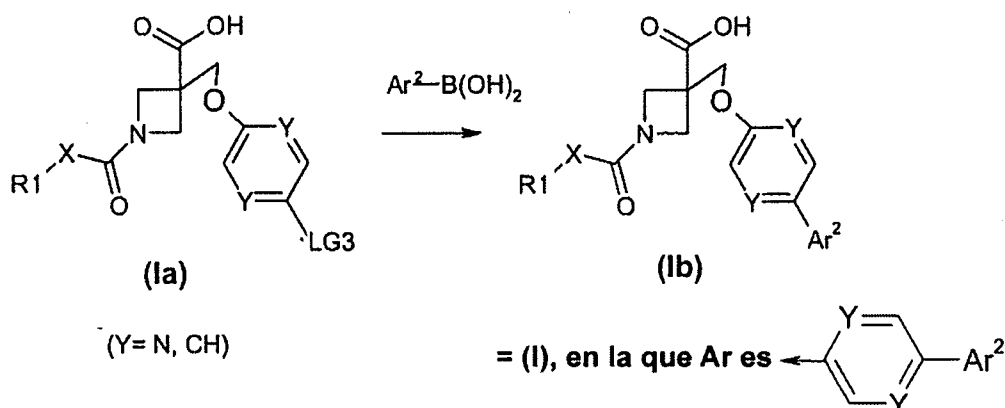
Los productos intermedios de fórmula (VII) pueden convertirse en acetatos de fórmula (XII) agitando compuestos de fórmula (VII) con un acetato metálico adecuado con el fin de desplazar el grupo saliente (LG). El procedimiento preferido es usar acetato de cesio, con yoduro de sodio como aditivo, en dimetilsulfóxido, con calentamiento. Los productos intermedios (XII) pueden convertirse en alcoholes (XI) mediante hidrólisis de los acetatos usando una base adecuada en un disolvente orgánico polar, preferentemente

19

carbonato de potasio en etanol.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), que tienen grupos Ar particulares, pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). Por ejemplo:

- 5 i) Los compuestos de fórmula (Ia), en los que Ar contiene un grupo saliente adecuado LG3, tal como bromo o cloro, pueden convertirse en compuestos de fórmula (Ib), como se muestra en el **esquema 5**, por ejemplo, mediante acoplamiento de Suzuki con un "ácido Ar²-bórico" apropiado bajo condiciones habituales de acoplamiento de Suzuki.



10

Esquema 5.

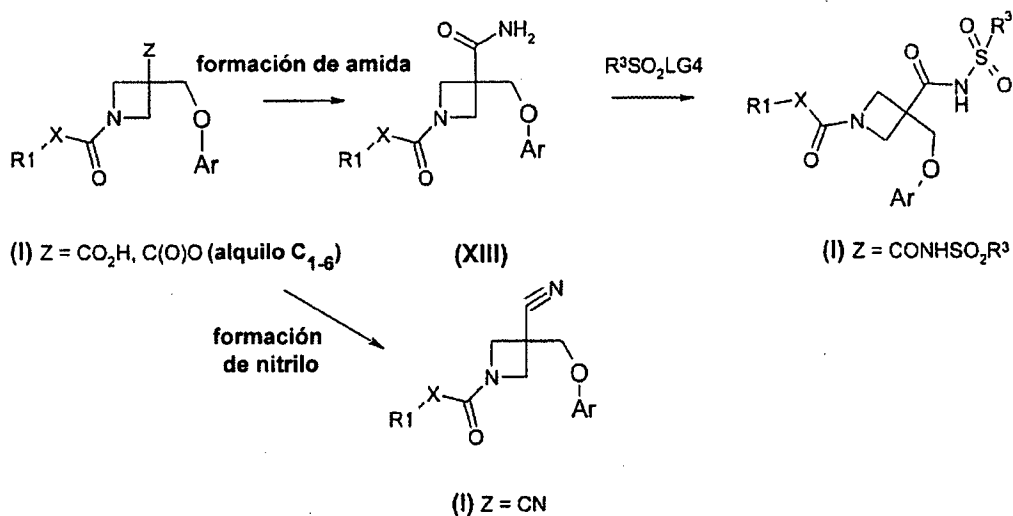
- ii) Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en ciertos otros compuestos de fórmula (I) mediante transformaciones de grupos funcionales, por ejemplo mediante la transformación del resto "Z" (**esquema 6**).

- 15 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en los que Z es CO₂H pueden convertirse en acilsulfonamidas (en las que Z es CONHSO₂R³) por medio de amidas (XIII). El ácido se activa adecuadamente, luego se añade amoníaco con el fin proporcionan una amida (XIII). Se prefiere la activación con cloroformiato de etilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

130

Entonces, la amida se agita con una base adecuada, a baja temperatura, luego se trata con el compuesto de sulfonilo apropiado R^3SO_2LG4 (en la que LG4 es un grupo saliente adecuado tal como Cl) para obtener la acilsulfonamida. Condiciones preferidas son bis(trimetilsilil)amiduro de sodio como base en tetrahidrofurano como el disolvente preferido.

5



Esquema 6.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la que Z es CN, pueden prepararse a partir del mismo ácido usando un reactivo de acoplamiento y base adecuados con cloruro de amonio. Condiciones preferidas son anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico como reactivo de acoplamiento con trietilamina en tetrahidrofurano a reflujo.

10

Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos intermedios novedosos de fórmula general (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII) y (XIII).

15

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que oscilan de completamente amorfos a completamente

32

cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Con el calentamiento se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular en el nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan suficientemente, también presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con iones metálicos – véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de

132

canal, las moléculas de agua están en canales reticulares en los que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Si el disolvente o agua está fuertemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, si el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, lo normal será la no estequiometría.

10 Dentro del alcance de la invención también están incluidos los complejos multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos se definen
15 normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos juntos mediante interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes juntos
20 – véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponentes véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones
25 adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino real

3

y el estado líquido real (o en estado fundido o disolución). El mesomorfismo que se produce como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el resultante de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que

5 tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y están constituidos por moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

10 Todas las referencias en lo sucesivo a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sales de los mismos.

Como se indica anteriormente, los denominados 'profármacos' de los

15 compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Por tanto, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I), que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo mediante escisión hidrolítica, cuando se administran a o sobre el cuerpo. Tales

20 derivados se denominan en lo sucesivo 'profármacos'. Más información sobre el uso de profármacos puede encontrarse en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

25 Los profármacos según la invención pueden producirse sustituyendo

134

funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos para aquellos expertos en la materia como 'prorrestos' como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

5 Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I) se reemplaza por alcanoiloxi (C₁-C₆)-metilo; y

10 (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR en la que R ≠ H), una amida de los mismos, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) está(n) reemplazado/s por alcanoil (C₁-
15 C₁₀).

Otros ejemplos de grupos de reemplazo según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos
20 como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Dentro del alcance de la invención también están incluidos metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Por tanto, dentro del alcance de la invención se prevén los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) cuando se forman *in*
25 *vivo*.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Si un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno son posibles los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. Si los isómeros estructurales pueden interconvertirse por medio de una barrera de baja energía puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tauomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De lo que se deduce que un

5

10

15

único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería. Incluido dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), que incluyen compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas sales de adición de ácidos o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales muy conocidas para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

20

La técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) x quiral.

25

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse

136

reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o
5 cristalización fraccionada y convertirse uno o ambos de los diastereoisómeros en el (los) enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) mediante medios muy conocidos para un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando
10 cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que está constituida por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, normalmente del 2% al 20% y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, normalmente el 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla
15 enriquecida.

Cuando cristaliza cualquier racemato son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real) aludido anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es
20 la mezcla racémica o conglomerado en la que se producen las dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero.

Aunque las dos formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades
25 físicas en comparación con el racemato real. Las mezclas racémicas pueden

137

separarse mediante técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

5 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

10 Ejemplos de isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

15 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

20 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y de aquí que puedan preferirse en algunas circunstancias.

25 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones

38

(PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los
5 ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

10 Los compuestos de fórmula (I) deberían evaluarse para sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en disolución (a lo largo del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma farmacéutica y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

15 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede usarse el secado por microondas
20 o radiofrecuencia.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o varios compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o varios fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos).

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en

13d

combinación con inhibidores de PDE5. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista de EP2 y uno o más inhibidores de PDEV como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de endometriosis.

Inhibidores de PDEV útiles para combinarlos con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- (i) Preferentemente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil, por ejemplo como se comercializa como Viagra[®]) también conocida como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756); 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO98/49166); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333); (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi}piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333); 5-

10

5 [2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-
2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida
como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-
pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (véase el
documento WO01/27113, ejemplo 8); 5-[2-iso-butoxi-5-(4-
etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-
dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento
WO01/27113, ejemplo 15); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-
ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-
10 d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO01/27113, ejemplo 66); 5-
(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-
dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento
WO01/27112, ejemplo 124); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-
(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona
15 (véase el documento WO01/27112, ejemplo 132); (6R,12aR)-
2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-
metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona
(tadalafilo, IC-351, Cialis®), es decir, el compuesto de los ejemplos
78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO95/19978, además
20 del compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8; 2-[2-etoxi-5-(4-etil-
piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-
f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo, LEVITRA®) también conocida
como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-
2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir, el compuesto de
25 los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada

12/1

WO99/24433; el compuesto del ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO93/07124 (EISAI); los compuestos 3 y 14 de Rotella D P, *J Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; N-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinopropanamida ["DA-8159" (ejemplo 68 del documento WO00/27848)]; y 7,8-dihidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina y 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il)-4-propoxifenil]carboxamida; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (TA-1790); sulfonamida de 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibenceno (DA 8159) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(ii) 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3(2H)piridazinona; sal monosódica del ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinoxolinil]-4-piperidincarboxílico; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazlocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propil indol-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi)-3-(2H)piridazinona; 1-metil-5(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-

142

5 pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona; sal monosódica del ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidincarboxílico; Pharmaprojects nº 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects nº 5051 (Bayer); Pharmaprojects nº 5064 (Kyowa Hakko; véase el documento WO96/26940); Pharmaprojects nº 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 y 38-9456 (Bayer); documentos FR229934 y FR226807 (Fujisawa); y Sch-51866.

10 Preferentemente, el inhibidor de PDEV se selecciona de sildenafil, tadalafil, vardenafil, DA-8159 y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona. Lo más preferido, el inhibidor de PDE5 es sildenafil y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El citrato de sildenafil es una sal preferida.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de V1a. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor EP2 y uno o más antagonistas de V1a como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de endometriosis.

20 Un antagonista del receptor de vasopresina V1a adecuado es, por ejemplo, (4-[4-bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo), que es el ejemplo 26 en el documento WO2004/37809. Otro ejemplo de un antagonista del receptor de vasopresina V1a adecuado es 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-
25 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazo-benzo[e]azuleno, o una sal o solvato

14B

farmacéuticamente aceptable del mismo, que es el ejemplo 5 en el documento WO04/074291

Otros ejemplos de antagonistas del receptor de vasopresina V1a para uso con la invención son: SR49049 (relcovaptan), atosiban (Tractocile®),
5 conivaptan (YM-087), VPA-985, CL-385004, vasotocina y OPC21268. Adicionalmente, los antagonistas del receptor V1a descritos en el documento WO01/58880 son adecuados para uso en la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente que disminuye los niveles de estrógeno o que
10 antagoniza el receptor de estrógenos. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más agentes que disminuyen los niveles de estrógeno o antagonizan el receptor de estrógenos como una
15 preparación combinada para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de endometriosis.

Los agentes que disminuyen los niveles de estrógenos incluyen agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), antagonistas de GnRH e inhibidores de la síntesis de estrógenos. Los agentes que
20 antagonizan el receptor de estrógenos, es decir, los antagonistas del receptor de estrógenos, incluyen antiestrógenos.

Agonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen leuprorelina (Prostap - Wyeth), buserelina (Suprefact - Shire), goserelina (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelina (Decapeptyl - Ipsen), nafarelina (Synarel - Searle), deslorelina (Somagard - Shire) e histrelina/Supprelin (Ortho
25 Pharmaceutical Corp/Shire).

mm

Antagonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen teverelix (también conocido como antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetorelix (Cetrotide - ASTA Medica) y ganirelix (Orgalutran - Organon).

5 Antiestrógenos adecuados para la presente invención incluyen tamoxifeno, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifeno (véase Coombes y col. (1995) Cancer Res, **55**, 1070-1074), raloxifeno o EM-652 (Labrie, F y col., (2001) J steroid Biochem Mol Biol, **79**, 213).

10 Inhibidores de la síntesis de estrógenos adecuados para la presente invención incluyen inhibidores de aromatasa. Ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen formestano (4-OH-androstenodiona), exemestano, anastrozol (Arimidex) y letroxol.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un ligando alfa-2-delta. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más ligandos alfa-2-delta como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de endometriosis.

20 Ejemplos de ligandos alfa-2-delta para uso en la presente invención son aquellos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, generalmente o específicamente descritos en el documento US4024175, particularmente gabapentina, documento EP641330, particularmente pregabalina, documentos US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, 25 particularmente ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético,

145

documento WO-A-99/31075, particularmente 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, documento WO-A-99/21824, particularmente ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, documentos WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, particularmente ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, documentos EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularmente ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, documento WO-A-03/082807, particularmente ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, documento WO-A-2004/039367, particularmente ácido (2S,4S)-4-(3-fluorofenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico, ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, documentos EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 y WO-A-02/28881, incorporándose todos en este documento como referencia.

Ligandos alfa-2-delta preferidos para uso en la combinación de la presente invención incluyen: gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina o sales

146

farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ligandos alfa-2-delta preferidos para uso en la combinación de la presente invención son ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y
5 ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ligandos alfa-2-delta particularmente preferidos para uso en la combinación de la presente invención se seleccionan de gabapentina, pregabalina, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-
10 amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de oxitocina. Por tanto, en otro
15 aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno o más antagonistas de oxitocina como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de endometriosis.

Ejemplos de antagonistas del receptor de oxitocina adecuados para la
20 presente invención son atosiban (Ferring AB), barusiban (Ferring AB), TT-235 (Northwestern University) y AS-602305 (Serono SA).

El contenido de las solicitudes de patente publicadas mencionadas anteriormente, y en particular la fórmula general de los compuestos terapéuticamente activos, de las reivindicaciones y compuestos ilustrados en
25 las mismas se incorporan en su totalidad en este documento como referencia a

147

las mismas.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con uno cualquiera o más de los siguientes

- (i) inhibidor de aromatasas;
- 5 (ii) modulador del receptor hormonal nuclear;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- (v) inhibidor de cinasas;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil-transferasa;
- 10 (vii) antagonista del receptor prostanoide;
- (viii) inhibidor de la prostaglandina sintetasa;
- (ix) bioflavonoide;
- (x) agente de alquilación;
- (xi) modulador de microtúbulos, por ejemplo estabilizador de
- 15 microtúbulos;
- (xii) inhibidor de topoisomerasa I;
- (xiii) inhibidor de proteasas;
- (xiv) antagonista del receptor de quimiocinas; o
- (xv) moduladores del receptor neuroendocrino.

20 Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista del receptor de progesterona y uno cualquiera o más de los siguientes

- (i) inhibidor de aromatasas;
- (ii) modulador del receptor hormonal nuclear;
- 25 (iii) inhibidor de la angiogénesis;

148

- (iv) Inhibidor de VEGF;
- (v) inhibidor de cinasas;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil-transferasa;
- (vii) antagonista del receptor prostanoide;
- 5 (viii) inhibidor de la prostaglandina sintetasa;
- (ix) bioflavonoide;
- (x) agente de alquilación;
- (xi) modulador de microtúbulos, por ejemplo estabilizador de microtúbulos;
- 10 (xii) inhibidor de topoisomerasa I;
- (xiii) inhibidor de proteasas;
- (xiv) antagonista del receptor de quimiocinas; o
- (xv) moduladores del receptor neuroendocrino,
- como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o
- 15 sucesivo en el tratamiento de endometriosis.

Generalmente, los compuestos de la invención se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en este documento para describir cualquier componente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La

20 elección del excipiente dependerá en gran parte de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación

25 serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales

149

composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración por vía oral puede implicar tragar, de manera que el compuesto entra al tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la que el compuesto entra a la circulación sanguínea directamente desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas de rápida dispersión; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado,
20 y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas que se disgregan rápidamente y de rápida disolución tales como
25 aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986,

150

de Liang y Chen (2001).

Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente del 5% en peso al 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma farmacéutica.

Generalmente se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en

151

peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros componentes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, seco o fundidas, congelarse fundidas o extruirse antes de preparar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse.

Las formulaciones de comprimidos se tratan en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles son normalmente formas

farmacéuticas de película fina flexible soluble en agua o que se hincha en agua que pueden disolverse rápidamente o son mucoadhesivas y normalmente comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y se presenta normalmente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros componentes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la salivación, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

Las películas según la invención se preparan normalmente mediante secado por evaporación de las finas películas acuosas recubiertas sobre un soporte de apoyo o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, normalmente una recubridora-secadora combinada, o mediante liofilización o a vacío.

Las formulaciones sólidas para administración por vía oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de

153

la invención se describen en la patente de los EE.UU. nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001). El

5 uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente a la circulación sanguínea, al músculo o a un órgano interno. Medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa,

10 intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas

15 que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que va a usarse conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógeno.

20 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas habituales muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso

25 de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes

154

que potencian la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen prótesis recubiertas de fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas del ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármaco.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente, (intra)dérmicamente o transdérmicamente a la piel o mucosa. Formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos secantes, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse promotores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para

159

ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohodinámica para producir una fina neblina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el medicamento se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (normalmente inferior a 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento en

156

fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogenización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como *L*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferentemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en disolución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una fina neblina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por descarga y el volumen de descarga puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerina y polietilenglicol.

A aquellas formulaciones de la invención previstas para administración inhalada/intranasal pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

157

Los compuestos de la invención pueden administrarse rectalmente o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según convenga.

- 5 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 10 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

- 15 Se encuentra que, por ejemplo, los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son
20 alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, pudiéndose encontrar ejemplos en las solicitudes de patente internacional números WO91/11172, WO94/02518 y WO98/55148.

- Dado que puede desearse administrar una combinación de compuestos
25 activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular,

158

dentro del alcance de la presente invención está que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, pueden combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

- 5 Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit tal es el envase blíster familiar usado para el
- 10 embalaje de comprimidos, cápsulas y similares.

- El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para valorar las composiciones separadas entre ellas. Para
- 15 ayudar en el cumplimiento, el kit comprende normalmente instrucciones para la administración y puede dotarse del así llamado "recordatorio".

- Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de < 1 mg a 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la
- 20 administración por vía oral puede requerir una dosis diaria total de < 1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de < 1 mg a 500 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a criterio del médico, quedar fuera del intervalo típico dado en este documento.

- 25 Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un

199

peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar rápidamente dosis para sujetos cuyo peso quede fuera de este intervalo, tales como bebés y ancianos.

Como se usa en este documento, los términos "tratar" y "para tratar" significan aliviar síntomas, eliminar la causalidad en una base temporal o permanente o evitar o ralentizar la aparición de síntomas. El término "tratamiento" incluye alivio, eliminación de causalidad (en una base temporal o permanente) o prevención de síntomas y trastornos asociados con endometriosis y/o leiomioma uterino. El tratamiento puede ser un tratamiento previo, además de un tratamiento en la aparición de síntomas.

Los compuestos de la presente invención deberían ser útiles para el tratamiento de síntomas ginecológicos de menstruación dolorosa (dismenorrea), coito doloroso (dispareunia), defecación dolorosa (disquesia) o micción dolorosa (disuria) provocada por la menstruación, dolor pélvico crónico (síntomas dolorosos constantes o cíclicos presentes durante más de seis meses), menstruación excesiva (menorragia), periodos frecuentes (polimenorragia) o periodos poco frecuentes o irregulares (oligoamenorrea o amenorrea) que se producen o en ausencia de patología específica (hemorragia uterina disfuncional y/o dismenorrea primaria) o en asociación con endometriosis, adenomiosis, síndrome de ovario poliquístico o miomas uterinos (leiomiomas).

Se pretende que el término tratamiento englobe no sólo el tratamiento de los síntomas de dolor asociados con las afecciones anteriormente mencionadas, sino también la modificación de la progresión de la propia enfermedad, es decir, que se consiga un beneficio clínicamente significativo

160

para los pacientes. La modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación del dolor. Más preferentemente, la modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación de dolor e intervalos prolongados hasta la aparición de síntomas. Incluso más preferentemente, la modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación de dolor, intervalos prolongados hasta la aparición de síntomas y reducción en la necesidad de cirugía. Lo más preferido, la modificación de la progresión de la enfermedad puede dar como resultado la reducción o eliminación de dolor, intervalos prolongados hasta la aparición de síntomas, una reducción en la necesidad de cirugía y conservación y/o mejora de la fertilidad.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen utilidad como antagonistas de EP2 en el tratamiento de diversos estados de enfermedad. Preferentemente, dichos antagonistas de EP2 presentan una potencia funcional en el receptor EP2 expresada como K_i inferior a aproximadamente 1000 nM, más preferentemente inferior a 500 nM, todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 100 nM y más preferentemente todavía inferior a aproximadamente 50 nM, en los que dicha medición de K_i de la potencia funcional de EP2 puede llevarse a cabo usando el protocolo 1 de más adelante. Usando este ensayo, los compuestos según la presente invención presentan una potencia funcional en el receptor EP2 expresada como K_i inferior a 1000 nM.

Usando este ensayo, los compuestos según la presente invención presentan una potencia funcional en el receptor EP2 expresada como K_i inferior a 1000 nM.

167

Los compuestos preferidos en este documento presentan una potencia funcional en el receptor EP2 como se define anteriormente en este documento y son selectivos para EP2 respecto a DP1. Preferentemente, dichos antagonistas de EP2 tienen una selectividad por EP2 respecto a DP1 en la que

5 dichos antagonistas del receptor EP2 son al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 20 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, incluso más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente todavía al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente

10 todavía al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces funcionalmente más selectivos para un receptor EP2 en comparación con el receptor DP1, en los que dichas evaluaciones de selectividad relativa se basan en la medición de las potencias funcionales de DP1 y EP2 que pueden llevarse a cabo usando los ensayos descritos en este

15 documento. La actividad de DP1 se mide usando el protocolo 2 de más adelante.

Preferentemente, dichos antagonistas de EP2 tienen una selectividad por EP2 respecto a EP4 en la que dichos antagonistas del receptor EP2 son al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos

20 aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente todavía al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente todavía al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces funcionalmente más selectivos para un receptor EP2 en comparación con el receptor EP4, en

25 los que dichas evaluaciones de selectividad relativa se basan en la medición de

162

las potencias funcionales de EP4 y EP2 que pueden llevarse a cabo usando los ensayos como se describen en este documento. La actividad de EP4 se mide usando el protocolo 3 de más adelante.

Los más preferidos son los antagonistas de EP2 que tienen una selectividad por EP2 respecto a DP1 y EP4 en la que dichos antagonistas de receptores EP2 son al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente todavía al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente todavía al menos aproximadamente 1000 veces funcionalmente más selectivos para un receptor EP2 en comparación con los receptores DP1 y EP4.

Los compuestos de la presente invención pueden probarse en los cribados explicados más adelante.

1.0 Medición de la potencia antagonista in vitro (CI_{50}) de compuestos frente al receptor de prostaglandina E2 humano recombinante en células CHO

El receptor de prostaglandina E2 (EP-2) se acopla a Gs y el agonismo del receptor por PGE2 da como resultado la activación de enzimas adenilato ciclasa intracelulares que sintetizan la molécula de señalización del segundo mensajero, adenosin monofosfato 3',5'-cíclico (AMPc). Las células CHO que expresan el receptor EP-2 humano recombinante se estimulan con PGE2 (5 nM) equivalente a aproximadamente valores de CE_{50} para dar la señal máxima de AMPc. Se midieron las disminuciones en los niveles de AMPc tras el tratamiento de células de EP-2 recombinantes estimuladas con potenciales compuestos antagonistas y la potencia (CI_{50}) se calculó del siguiente modo.

163

Se estableció una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectada con ADNc de longitud completa que codificaba prostaglandina E2 humana usando procedimientos habituales de biología molecular. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 4 mM. Se prepararon series de dilución con incrementos de 11 puntos de unidad semilogarítmica del compuesto de prueba en DMSO, luego se diluyeron 1 en 40 en un tampón que comprendía solución salina tamponada con fosfato (PBS) y tensioactivo F-127 plurónico al 0,05%. Las células recientemente cultivadas al 80-90% de confluencia se recogieron y se volvieron a suspender en 90% de medio de crecimiento /10% de DMSO. Las células se congelaron usando un congelador plano y se guardaron en alícuotas congeladas en crioviales en nitrógeno líquido hasta el día del experimento. Se descongeló un vial de células en un baño de agua a 37°C durante 2 min, luego se transfirió a 10 ml de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). Entonces, las células se centrifugaron durante 5 min a 1000 g y el sedimento se volvió a suspender a 1.000.000 células/ml en DMEM. 5.000 células (5 ul) se añadieron a 5 ul de las series de dilución del compuesto en una placa de ensayo de 384 pocillos y se incubaron previamente durante 30 min a 37°C. Se añadieron 5 ul de agonista (PGE2 15 nM en PBS para dar FAC 5 nM) y las placas se incubaron adicionalmente durante 90 min a 37°C. Entonces se midió la concentración relativa de AMPc en cada pocillo usando un procedimiento de complementación del fragmento de la enzima β -galactosidasa comprado en forma de kit como el kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare, RU. Las lecturas de luminiscencia tomadas de cada pocillo de ensayo que se convirtieron en efecto en porcentaje respecto a los pocillos de control máximos

NH

correspondientes a 30 μ M de S-5751 (Shionogi, véase, por ejemplo la patente de los EE.UU. 6693203) demostraron dar un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a representaciones de la concentración de inhibidor en $\log_{10}$ frente al efecto en porcentaje. Los cálculos aproximados de CI_{50} se

5 determinaron como la concentración del compuesto de prueba que da un efecto a mitad de camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de respuesta a dosis sigmoidal. Cada experimento incluyó una determinación de CI_{50} para el compuesto de la bibliografía como un patrón para seguir la consistencia del ensayo y permitir una comparación justa entre valores

10 obtenidos en diferentes experimentos. La CE_{50} de PGE2 se usa en combinación con la concentración de ligando en el ensayo para determinar los valores de K_i para las respuestas a dosis de antagonista usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Por consiguiente, para cada experimento se lleva a cabo una curva de respuesta a dosis del agonista usando la misma incubación que la

15 placa de antagonista.

2.0 Medición de la potencia antagonista in vitro (CI_{50}) de compuestos frente al receptor de prostaglandina D1 humano recombinante en células CHO

El receptor de prostaglandina D1 (DP-1) se acopla a Gs y el agonismo

20 del receptor por PGE2 da como resultado la activación de enzimas adenilato ciclasa intracelulares que sintetizan la molécula de señalización del segundo mensajero, adenosin monofosfato 3',5'-cíclico (AMPc). Las células CHO que expresan el receptor DP-1 humano recombinante se estimulan con BW245C (10 nM) equivalente a aproximadamente valores de CE_{70} para dar la señal

25 máxima de AMPc. Se midieron las disminuciones en los niveles de AMPc tras

165

el tratamiento de células de DP-1 recombinantes estimuladas con potenciales compuestos antagonistas y la potencia (CI_{50}) se calculó del siguiente modo.

Se estableció una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectada con ADNc de longitud completa que codificaba prostaglandina D1 humana usando procedimientos habituales de biología molecular. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 4 mM. Se prepararon series de dilución con incrementos de 11 puntos de unidad semilogarítmica del compuesto de prueba en DMSO, luego se diluyeron 1 en 40 en un tampón que comprendía solución salina tamponada con fosfato (PBS) y tensioactivo F-127 plurónico al 0,05%. Las células recientemente cultivadas al 80-90% de confluencia se recogieron y se volvieron a suspender en 90% de medio de crecimiento /10% de DMSO. Las células se congelaron usando un congelador plano y se guardaron en alícuotas congeladas en crioviales en nitrógeno líquido hasta el día del experimento. Se descongeló un vial de células en un baño de agua a 37°C durante 2 min, luego se transfirió a 10 ml de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). Entonces, las células se centrifugaron durante 5 min a 1000 g y el sedimento se volvió a suspender a 1.000.000 células/ml en DMEM. 5.000 células (5 ul) se añadieron a 5 ul de las series de dilución del compuesto en una placa de ensayo de 384 pocillos y se incubaron previamente durante 30 min a 37°C. Se añadieron 5 ul de agonista (BW245C 30 nM en PBS para dar FAC 10 nM) y las placas se incubaron adicionalmente durante 90 min a 37°C. Entonces se midió la concentración relativa de AMPc en cada pocillo usando un procedimiento de complementación del fragmento de la enzima β -galactosidasa comprado en forma de kit como el kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare, RU. Las lecturas

166

de luminiscencia tomadas de cada pocillo de ensayo que se convirtieron en efecto en porcentaje respecto a los pocillos de control máximos correspondientes a 30 uM de S-5751 demostraron dar un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a representaciones de la concentración de inhibidor en $\log_{10}$ frente al efecto en porcentaje. Los cálculos aproximados de CI_{50} se determinaron como la concentración del compuesto de prueba que da un efecto a mitad de camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de respuesta a dosis sigmoidal. Cada experimento incluyó una determinación de CI_{50} para el compuesto de la bibliografía como un patrón para seguir la consistencia del ensayo y permitir una comparación justa entre valores obtenidos en diferentes experimentos. La CE_{70} de BW245C se usa en combinación con la concentración de ligando en el ensayo para determinar los valores de K_i para las respuestas a dosis de antagonista usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Por consiguiente, para cada experimento se lleva a cabo una curva de respuesta a dosis del agonista usando la misma incubación que la placa de antagonista.

3.0 Medición de la potencia antagonista in vitro (CI_{50}) de compuestos frente al receptor de prostaglandina E4 humana recombinante en células CHO

El receptor de prostaglandina E4 (EP-4) se acopla a Gs y el agonismo del receptor por PGE2 da como resultado la activación de enzimas adenilato ciclasa intracelulares que sintetizan la molécula de señalización del segundo mensajero, adenosin monofosfato 3',5'-cíclico (AMPc). Las células CHO que expresan el receptor EP-4 humano recombinante se estimulan con PGE2 (6 nM) equivalente a aproximadamente valores de CE_{50} para dar la señal máxima

de AMPc. Se midieron las disminuciones en los niveles de AMPc tras el tratamiento de células de EP-2 recombinantes estimuladas con potenciales compuestos antagonistas y la potencia (CI_{50}) se calculó del siguiente modo.

Se estableció una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectada con ADNc de longitud completa que codificaba prostaglandina E4 humana usando procedimientos habituales de biología molecular. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 4 mM. Se prepararon series de dilución con incrementos de 11 puntos de unidad semilogarítmica del compuesto de prueba en DMSO, luego se diluyeron 1 en 40 en un tampón que comprendía solución salina tamponada con fosfato (PBS) y tensioactivo F-127 plurónico al 0,05%. Las células recientemente cultivadas al 80-90% de confluencia se recogieron y se volvieron a suspender en 90% de medio de crecimiento /10% de DMSO. Las células se congelaron usando un congelador plano y se guardaron en alícuotas congeladas en crioviales en nitrógeno líquido hasta el día del experimento. Se descongeló un vial de células en un baño de agua a 37°C durante 2 min, luego se transfirió a 10 ml de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). Entonces, las células se centrifugaron durante 5 min a 1000 g y el sedimento se volvió a suspender a 1.000.000 células/ml en DMEM. 5.000 células (5 ul) se añadieron a 5 ul de las series de dilución del compuesto en una placa de ensayo de 384 pocillos y se incubaron previamente durante 30 min a 37°C. Se añadieron 5 ul de agonista (PGE2 6 nM en PBS para dar FAC 2 nM) y las placas se incubaron adicionalmente durante 90 min a 37°C. Entonces se midió la concentración relativa de AMPc en cada pocillo usando un procedimiento de complementación del fragmento de la enzima β -galactosidasa comprado en

168

- forma de kit como el kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare, RU. Las lecturas de luminiscencia tomadas de cada pocillo de ensayo que se convirtieron en efecto en porcentaje respecto a los pocillos de control máximos correspondientes a 30 uM de ácido 4-[(S)-1-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-benzoilamino]-etil]-benzoico (documento WO2005105733) demostraron dar un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a representaciones de la concentración de inhibidor en $\log_{10}$ frente al efecto en porcentaje. Los cálculos aproximados de CI_{50} se determinaron como la concentración del compuesto de prueba que da un efecto a mitad de camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de respuesta a dosis sigmoidal. Cada experimento incluyó una determinación de CI_{50} para el compuesto de la bibliografía como un patrón para seguir la consistencia del ensayo y permitir una comparación justa entre valores obtenidos en diferentes experimentos. La CE_{50} de PGE2 se usa en combinación con la concentración de ligando en el ensayo para determinar los valores de K_i para las respuestas a dosis de antagonista usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Por consiguiente, para cada experimento se lleva a cabo una curva de respuesta a dosis del agonista usando la misma incubación que la placa de antagonista.

Datos biológicos in vitro

Número de ejemplo	K_i de EP2 (nM)
1	0,9
2	1,1
3	0,7

4	1,6
5	1,9
6	2,3
7	1,4
8	2,3

169

9	6,6
10	3,1
11	10,5
12	3,3
13	6,0
14	6,5
15	7,0
16	7,5
17	19,5
18	19,7
19	21,2
20	24,4
21	27,7
22	53,9
23	101,0
24	103,0
25	122,0
26	125,0
27	146,0
28	175,0
29	196,0
30	206,0
31	233,0
32	271,0

33	304,0
34	338,0
35	525,0
36	705,0
37	752,0
38	31,4
39	22,5
40	2,0
41	4,9
42	5,0
43	5,2
44	5,6
45	56,7

Número de ejemplo	Ki de EP2 (nM)
46	37,2
47	69,3
48	79,7
49	114,0
50	776,0
51	333,0
52	182,0
53	615,0

120

54	10,9
55	24,7
56	71,3
57	192,0
58	388,0
59	824,0
60	268,0
61	4,6
62	12,4
63	50,6

64	7,5
65	55,6
66	102,0
67	110,0
68	603,0
69	560,0
70	707,0
71	587,0
72	748,0

La invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) y hábitos cristalinos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más potentes, tienen una mayor duración de la acción, tienen un intervalo más ancho de actividad, son más estables, tienen menos efectos secundarios o son más selectivos o tienen otras propiedades más útiles que los compuestos de la técnica anterior.

Por tanto, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente

MA

acceptable;

- (iv) un compuesto de fórmula (I) o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento;
- 5 (v) un compuesto de fórmula (I) para uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría del antagonismo de EP2;
- (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo en la
10 preparación de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y/o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico) o síndrome del dolor pélvico crónico;
- 15 (vii) un compuesto de fórmula (I) o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y/o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico
20 crónico) o síndrome del dolor pélvico crónico;
- (viii) uso como en (vi) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o miomas uterinos (leiomiomas);
- (ix) un compuesto como en (viii) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o miomas uterinos (leiomiomas);
- 25 (x) un procedimiento de tratamiento de un mamífero para tratar

172

- 5 endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xi) un procedimiento como en (x) en el que la enfermedad o trastorno es endometriosis y/o miomas uterinos (leiomiomas);
- 10 (xii) productos intermedios novedosos como se describen en este documento;
- (xiii) una combinación como se describe en este documento.
- (xiv) un compuesto, sal, solvato, profármaco, procedimiento, procedimiento de tratamiento, politerapia, producto intermedio o
- 15 composición farmacéutica como se describen sustancialmente en este documento.

Otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las reivindicaciones.

- Las preparaciones y los ejemplos de a continuación ilustran la invención
- 20 pero no limitan de ningún modo la invención. Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas son en °C. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). "R_f"
- 25 representa la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia

193

recorrida por el frente del disolvente en una placa de CCF. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir. RMN se llevó a cabo usando un espectrómetro de RMN de 400 MHz Varian-Unity Inova o un espectrómetro de RMN de 400 MHz Varian Mercury.

- 5 La espectroscopía de masas se llevó a cabo usando un espectrómetro de masas por electropulverización de cuadrupolo único Finnigan Navigator o un espectrómetro de masas de APCI Finnigan aQa.

- 10 Donde se establezca que los compuestos se prepararon en el modo descrito para una preparación o ejemplo anterior, el experto apreciará que los tiempos de reacción, número de equivalentes de reactivos y temperaturas de reacción pueden haberse modificado para cada reacción específica y que, sin embargo, puede ser necesario o deseable emplear diferentes condiciones de tratamiento o purificación.

- 15 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

- | | |
|------------|---|
| APCI | espectro de masas de ionización química a presión atmosférica |
| Arbocel | agente de filtración |
| a | ancho |
| 20 Celite® | agente de filtración |
| δ | desplazamiento químico |
| d | doblete |
| ES | ionización por electropulverización |
| HPLC | cromatografía líquida a alta presión |
| 25 LRMS | espectro de masas de baja resolución |

Handwritten signature or initials in the top right corner.

	m	multiplete
	m/z	pico del espectro de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Prep	preparación
5	psi	libras por pulgada cuadrada
	c	cuartete
	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	t	triplete
10	CCF	cromatografía en capa fina
	UV	ultravioleta

Para evitar la duda, los compuestos nombrados usados en este documento se han nombrado usando ACD Labs Name Software v7.11™.

15 Cuando los compuestos se purifican por HPLC se usan tres procedimientos mostrados a continuación.

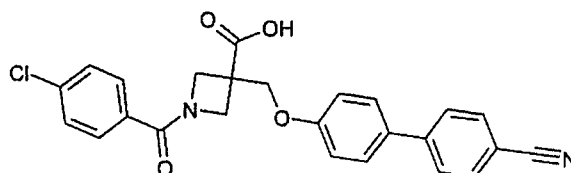
	Procedimiento a	Procedimiento b
Columna	Sunfire C18 4,6x50 mm di	Xterra 4,6 x 50 mm di
Temperatura	Ambiente	Ambiente
Fase móvil A	ácido fórmico al 0,05% en agua	amoniac al 0,05% en agua
Fase móvil B	ácido fórmico al 0,05% en acetonitrilo	amoniac al 0,05% en acetonitrilo
Gradiente - Inicial	5% de B	5% de B
Tiempo 0 min	5% de B	5% de B

178

	Tiempo 3 min	98% de B	98% de B
	Tiempo 4 min	98% de B	98% de B
	Tiempo 4,1 min	5% de B	5% de B
	Tiempo 5 min	5% de B	5% de B
	Caudal	1,5 ml/min	1,5 ml/min
	Volumen de inyección	5 ul	5 ul
	Procedimiento C		
	Columna	Phenomenex	
		Luna 10u C18 (2)	
		150 x 21,2 (mm) 10	
5		micrómetros	
	Temperatura	Ambiente	
	Fase móvil A	agua	
	Fase móvil B	acetonitrilo	
	Fase móvil C	ácido fórmico al 2% _(ac)	
10	Gradiente – Inicial	A=90% B=5% C=5%	
	Tiempo 0,6 min	A=90% B=5% C=5%	
	Tiempo 8,50 min	A=5% B=90% C=5%	
	Tiempo 11,50 min	A=5% B=90% C=5%	
	Tiempo 11,60 min	A=90% B=5% C=5%	
15	Tiempo 14 min	A=90% B=5% C=5%	
	Caudal	25 ml/min	

Ejemplo 1: Ácido 1-(4-clororobenzol)-3-[[4'-cianobifenil-4-il)oxi]metil}azetidín-3-carboxílico

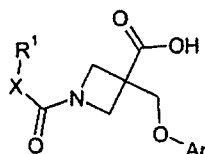
178.



Se añadieron 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrilo (30,9 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (109 mg, 0,79 mmol) a una disolución con agitación de 1-(4-clorobenzoil)-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol) (véase la **preparación 8**) en dimetilsulfóxido (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 0,25 horas. Entonces se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 10 min. Entonces se dejó enfriar antes de repartirse entre ácido clorhídrico acuoso (2 M, 5 ml) y diclorometano (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite marrón residual se purificó por HPLC (procedimiento a).

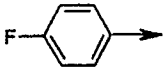
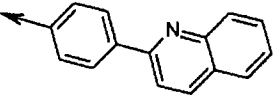
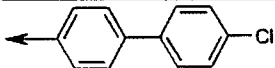
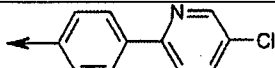
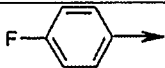
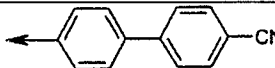
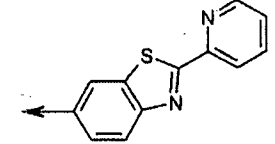
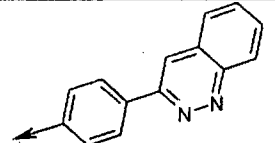
EMCL Rt 3,54 min, ES m/z 446 [M+H]⁺

Los **ejemplos 2 a 13** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 1** partiendo de los compuestos halogenados apropiados de fórmula (II) y los alcoholes apropiados de fórmula (III):

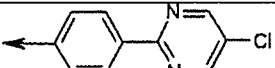
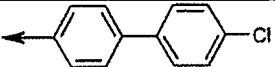
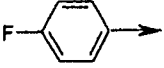
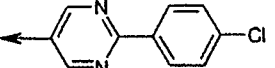
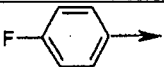
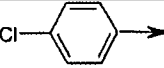
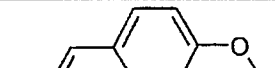


Ej.	R ¹	Ar	Datos
2			RMN ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4,22 (m, 1H), 4,38 (m, 1H),

172

			4,47 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,60 (t, 4H), 7,75 (d, 2H). EM APCI m/z 440 [MH] ⁺
3 ^a			EMCL Rt 3,06 min, ES m/z 457 [MH] ⁺ (procedimiento a)
4			RMN ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4,23 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (t, 2H), 7,75 (d, 2H). EM APCI m/z 456 [MH] ⁺
5 ^b			EMCL Rt 2,39 min, ES m/z 457 [MH] ⁺ (procedimiento a)
6 ^a			EMCL Rt 3,55 min, ES m/z 429 [M-H] ⁻ (procedimiento a)
7 ^a			EMCL Rt 3,38 min, ES m/z 464 [MH] ⁺ (procedimiento a)
8 ^a			EMCL Rt 3,13 min, ES m/z 458 [MH] ⁺ (procedimiento a)

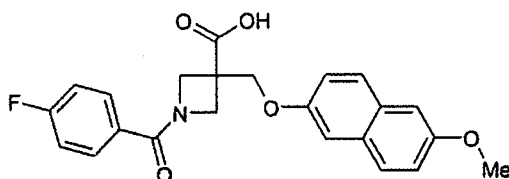
178

9 ^a			RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,12 (ma, 1H), 4,27 (ma, 1H), 4,37 (ma, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,59 (ma, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 8,31 (d, 2H), 8,94 (s, 2H); LRMS APCI m/z 442 [MH] ⁺
10 ^a			RMN ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4,22 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (t, 4H), 7,81 (t, 2H). EM ESI m/z 438 [M-H] ⁻
11 ^{a,c}			EMCL Rt 3,58 min, ES m/z 442 [MH] ⁺ (procedimiento a)
12 ^{a,b}			RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 4,43 (d, 1H) 4,42-4,49 (m, 4H), 4,66-4,72 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,73-7,86 (m, 4H), 7,94 (d, 2H), 8,54 (d, 1H); LRMS ES m/z 441 [MH] ⁺
13			EMCL Rt 2,76 min, ES m/z 426 [MH] ⁺ (procedimiento a)

124

- a) hace referencia a la preparación 5
- b) hace referencia a la preparación 17
- c) hace referencia a la preparación 19

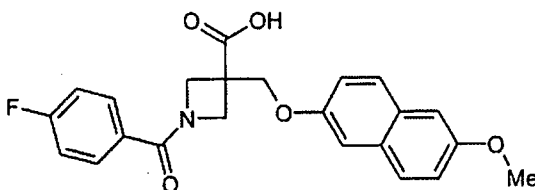
Ejemplo 14a: Ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[6-metoxi-2-naftil]oxi]metil} azetidín-3-carboxílico



- Se añadieron 2-hidroxi-6-metoxinaftaleno (32,3 g, 0,19 mol) y carbonato de potasio (51,3 g, 0,37 mol) a una disolución con agitación de 1-(4-fluorobenzoil)-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (37,1 g, 0,12 mol) (véase la **preparación 5**) en dimetilsulfóxido (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 50 minutos. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar antes de repartirse entre ácido clorhídrico acuoso (2 M, 1,2 l) y acetato de etilo (1,5 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.
- El sólido marrón residual se trituró con éter dietílico (1,5 l) y el sólido rosa resultante se recogió mediante filtración. Entonces, el sólido rosa se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 97,5/2,5/0,25 de diclorometano/metanol/ácido acético para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa pálido en 77% de rendimiento, 39,3 g.
- RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,84 (s, 3H), 4,27 (d, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,67 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (m, 2H); ES m/z 410 [M+H]⁺

180

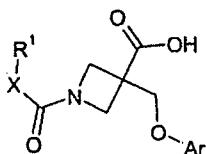
Ejemplo 14b: Ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxílico



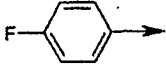
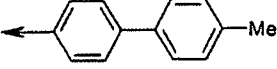
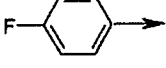
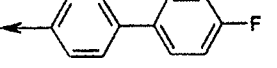
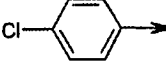
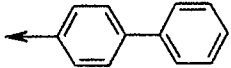
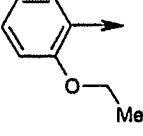
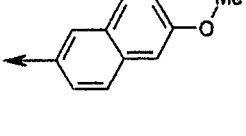
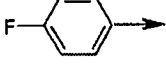
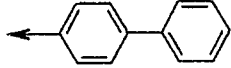
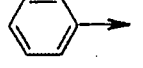
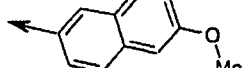
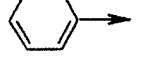
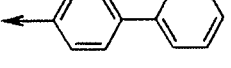
Se suspendió 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo (50,0 g, 114 mmol) (véase la **preparación 33**) en acetonitrilo (500 ml) y se añadieron trimetilsilanolato de sodio (14,1 g, 126 mmol) y agua (2,05 ml, 114 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se añadió una disolución acuosa de ácido fosfórico al 10% (v/v) (100 ml, 171 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente y luego otras 2 horas a 0°C. El precipitado se recogió y se lavó dos veces con agua (2 x 250 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en 85% de rendimiento, 39,5 g.

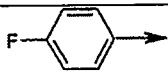
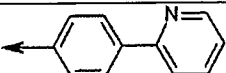
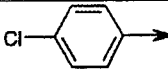
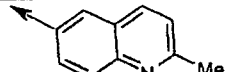
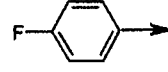
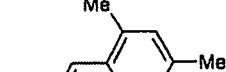
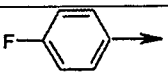
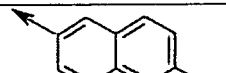
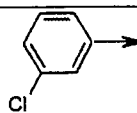
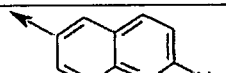
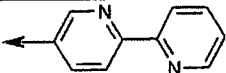
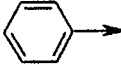
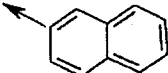
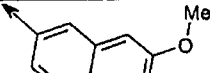
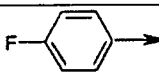
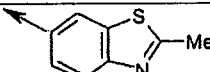
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,84 (s, 3H), 4,27 (d, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,67 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (m, 2H); ES m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los **ejemplos 15 a 38** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 14** partiendo de los compuestos halogenados apropiados de fórmula (II) y los alcoholes apropiados de fórmula (III):



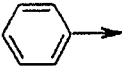
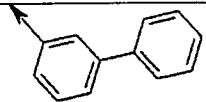
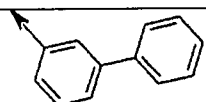
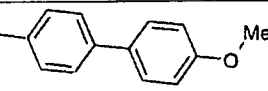
181

Ej.	-X-R ¹	A	Datos
15			EMCL Rt 3,76 min, ES m/z 420 [MH] ⁺ (procedimiento b)
16			RMN ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ: 4,22 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,50-4,60 (3, 3H), 4,75 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,17-7,30 (m, 4H), 7,57-7,66 (m, 4H), 7,82 (t, 2H). EM ESI m/z 422 [M-H] ⁻
17 ^a			EMCL Rt 2,54 min (procedimiento a)
18 ^b			EMCL Rt 2,30 min, ES m/z 436 [MH] ⁺ (procedimiento a)
19			EMCL Rt 4,32 min, ES m/z 404 [MH] ⁺ (procedimiento a)
20 ^c			EMCL Rt 4,32 min, ES m/z 392 [MH] ⁺ (procedimiento a)
21 ^c			RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4,12 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,40-7,70 (m, 11H);

			LRMS APCI m/z 388 [MH] ⁺
22			EMCL Rt 2,52 min, ES m/z 407 [MH] ⁺ (procedimiento a)
23 ^d			EMCL Rt 2,47 min, ES m/z 411 [MH] ⁺ (procedimiento a)
24			EMCL Rt 2,14 min, ES m/z 409 [MH] ⁺ (procedimiento a)
25			EMCL Rt 2,09 min, ES m/z 395 [MH] ⁺ (procedimiento a)
26 ^d			EMCL Rt 2,17 min, ES m/z 411 [MH] ⁺ (procedimiento a)
27			EMCL Rt 2,44 min, ES m/z 408 [MH] ⁺ (procedimiento a)
28 ^c			RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 4,30 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,65 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,25-7,76 (m, 11H); LRMS APCI m/z 362 [MH] ⁺
29			EMCL Rt 2,99 min, ES m/z 410 [MH] ⁺ (procedimiento a)
30			EMCL Rt 2,99 min, ES m/z 401 [MH] ⁺ (procedimiento a)

31 ^e			EMCL Rt 2,09 min, ES m/z 407 [MH] ⁺ (procedimiento a)
32 ^c			RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2,61 (s, 3H), 4,14 (ma, 1H), 4,29 (ma, 1H), 4,36 (ma, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,58 (ma, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,68 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,12 (d, 1H); LRMS APCI m/z 377 [MH] ⁺
33			EMCL Rt 2,92 min, ES m/z 381 [MH] ⁺ (procedimiento b)
34 ^f			RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,33 (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,08 (c, 2H), 4,12 (ma, 1H), 4,27 (ma, 1H), 4,39 (ma, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,60 (ma, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8 13 (d, 1H); LRMS APCI m/z 421 [MH] ⁺
35 ^a			EMCL Rt 2,44 min, ES m/z 422 [MH] ⁺ (procedimiento a)

184

36 ^c			EMCL Rt 2,37 min, ES m/z 388 [MH] ⁺ (procedimiento a)
37			EMCL Rt 2,38 min, ES m/z 406 [MH] ⁺ (procedimiento a)
38 ^a			RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,96 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,06 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,50 (m, 3H), 4,55 (d, 1H), 6,83 (s, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 13,5 (s a, 1H); LRMS APCI m/z 404 [MH] ⁺

a) hace referencia a la preparación 8

d) hace referencia a la

preparación 22

b) hace referencia a la preparación 23

e) hace referencia a la

preparación 21

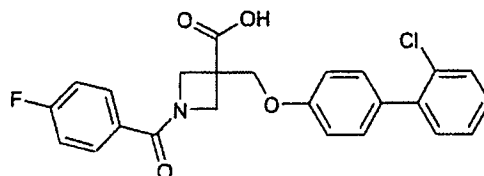
5

c) hace referencia a la preparación 6

f) hace referencia a la

preparación 7

Ejemplo 39: Ácido 3-[[[(2'-clorobifenil-4-il)oxi]metil]-1-(4-fluorobenzoyl)azetidin-3-carboxílico



10

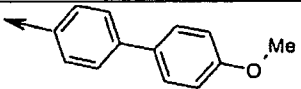
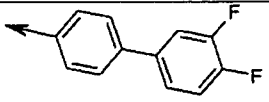
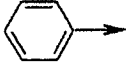
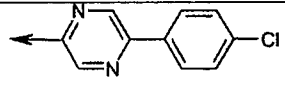
Se añadieron ácido 2-clorofenilbórico (23 mg, 0,147 mmol), carbonato de cesio (50 mg, 0,147 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,5 mg,

185

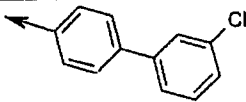
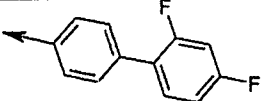
0,007 mmol) a una disolución con agitación de ácido 3-[(4-bromofenoxi)metil]-1-(4-fluorobenzoi)azetidín-3-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol) (véase la **preparación 9**) en 1,4-dioxano y agua (1:1, 3 ml). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 0,5 horas. Entonces, la mezcla de reacción se dejó enfriar antes de repartirse entre éter dietílico (15 ml) e hidróxido sódico 2 M (10 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 N, 15 ml) y se extrajo con éter dietílico (15 ml). La fase de éter dietílico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico/pentano (1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino en 71% de rendimiento (22 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,12 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,60 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,25-7,41 (m, 7H), 7,54 (d, 1H), 7,76 (m, 2H); LRMS APCI m/z 440 $[\text{MH}]^+$

Los **ejemplos 40 a 44** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 39** partiendo de los haluros de arilo apropiados y los ácidos bóricos apropiados.

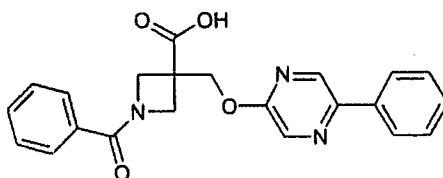
Ej.	-X-R ¹	Ar	Datos
40			EMCL Rt 3,48 min, ES m/z 434 $[\text{MH}]^+$ (procedimiento a)
41			EMCL Rt 3,69 min, ES m/z 441 $[\text{MH}]^+$ (procedimiento a)
42 ^a			RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,37 (m, 2H), 4,58 (d, 1H),

186

			4,79 (m, 3H), 7,40-7,54 (m, 5H), 7,67 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,46 (s, 1H); LRMS APCI m/z 424 [MH] ⁺
43			EMCL Rt 3,81 min, ES m/z 440 [MH] ⁺ (procedimiento a)
44			EMCL Rt 3,67 min, ES m/z 442 [MH] ⁺ (procedimiento a)

a) hace referencia a la preparación 10

Ejemplo 45: Ácido 1-benzoil-3-[[[(5-fenilpirazin-2-il)oxi]metil]azetidin-3-carboxílico

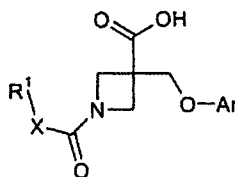


- 5 Se añadió hidruro de sodio (11 mg, 0,28 mmol) a dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Entonces se añadió gota a gota una disolución de ácido 1-benzoil-3-(hidroximetil)azetidin-3- carboxílico (30 mg, 0,13 mmol) (véase la **preparación 15**) en dimetilsulfóxido (1 ml) y la mezcla resultante se
- 10 agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se añadió 2-cloro-5-fenilpirazina (27 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido

clorhídrico acuoso (2 N, 2 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 15 ml). Estas fases de éter dietílico combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:ácido acético (95:5:1) para dar el compuesto del título, después de cristalizarse en éter dietílico caliente, como un sólido blanco en 60% de rendimiento (30 mg).

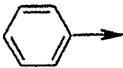
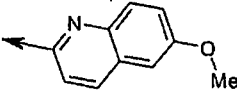
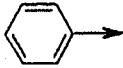
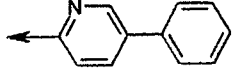
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,16 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 7,4-7,56 (m, 6H), 7,68 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,3 (s a, 1H); LRMS APCI m/z 390 $[\text{MH}]^+$

10 Los **ejemplos 46 a 49** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 45** partiendo de los alcoholes apropiados de fórmula (VI) y los cloruros apropiados.



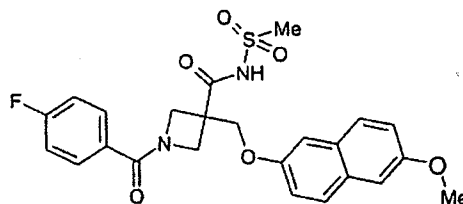
Ej.	-X-R ¹	Ar	Datos
46			EMCL Rt 2,69 min, ES m/z 420 $[\text{MH}]^+$ (procedimiento a)
47 ^a			RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,37 (m, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,62 (d, 2H),

188

			7,85 (d, 1H), 8,00 (d, 2H); LRMS APCI m/z 424 [MH] ⁺
48			RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3,91 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 4,51 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,92 (d, 1H); LRMS APCI m/z 393 [MH] ⁺
49			RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4,37 (m, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,37-7,57 (m, 8H), 7,68 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,39 (d, 1H); LRMS APCI m/z 389 [MH] ⁺

a) hace referencia a la preparación 16

Ejemplo 50: 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]-N-(metilsulfonil)azetidina-3-carboxamida

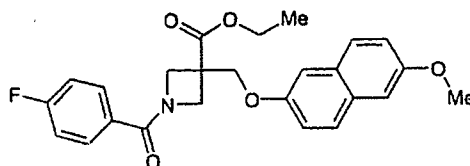


189

Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (130 μ l de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,13 mmol) a una disolución de 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[[6-metoxi-2-naftil]oxi]metil]azetidín-3-carboxamida (55 mg, 0,13 mmol) (véase la **preparación 20**) en tetrahidrofurano (3 ml) a -60°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar hasta -40°C y luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (10,4 μ l, 0,13 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml). La mezcla se repartió entre éter dietílico (25 ml) y disolución de amoniaco (0,880) (25 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento a).

EMCL Rt 3,55 min, m/z 485 [M-H]⁻

Ejemplo 51: 1-(4-Fluorobenzoil)-3-[[[6-metoxi-2-naftil]oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo



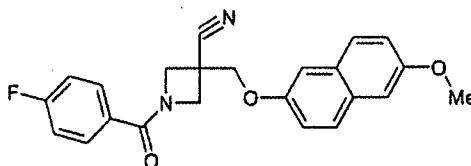
Se añadió cloroformiato de etilo (38 μ l, 0,40 mmol) a una suspensión con agitación de ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[[6-metoxi-2-naftil]oxi]metil]azetidín-3-carboxílico (150 mg, 0,36 mmol) (véase el **ejemplo 14**) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas. Luego se añadió disolución de amoniaco (0,880) (29 μ l, 0,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante otras 2 horas. Luego se repartió con agua (20 ml) y se extrajo con

190

diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (80:20 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente en 63% de rendimiento (102 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,28 (c, 2H), 4,44 (m, 6H), 7,12 (m, 6H), 7,64 (m, 2H), 7,72 (m, 2H); LRMS ES m/z 438 [MH]⁺

Ejemplo 52: 1-(4-Fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carbonitrilo



10

Se añadieron trietilamina (238 µl, 1,71 mmol), cloruro de amonio (39 mg, 0,73 mmol) y luego anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo, 466 mg, 0,73 mmol) a ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxílico (100 mg, 0,24 mmol) (véase el **ejemplo 14**) en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Entonces, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituyó con éter dietílico (15 ml). El líquido se decantó y el sólido restante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino en 94% de rendimiento (90 mg).

15

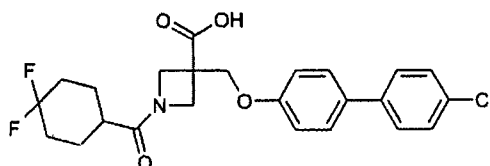
20

LRMS ES 391 [MH]⁺; R_f 0,75; DCM/MeOH 95:5.

191

El **ejemplo 53** se menciona más adelante como la **preparación 9**.

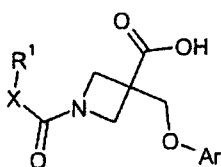
Ejemplo 54: Ácido 3-[[[4'-clorobifenil-4-il)oxi]metil]-1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]azetidin-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el **ejemplo 1** usando 3-(clorometil)-1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]azetidin-3-carboxilato de etilo (22 mg, 0,07 mmol) (véase la **preparación 24**) y 4-cloro-4'-hidroxibifenilo (14 mg, 0,07 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de purificación por HPLC.

10 EMCL Rt 2,51 min, ES m/z 463 [MH]⁺ (procedimiento a)

Los **ejemplos 55 a 59** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 54** partiendo de los compuestos halogenados apropiados de fórmula (II) y los alcoholes apropiados de fórmula (III).



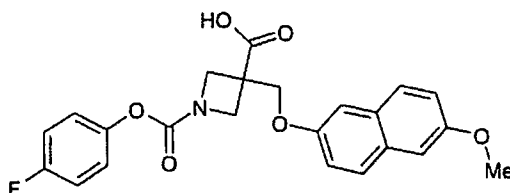
Ej.	-X-R ¹	Ar	Datos
55			EMCL Rt 2,44 min, ES m/z 454 [MH] ⁺ (procedimiento a)
56			EMCL Rt 2,46 min, ES m/z 447 [MH] ⁺ (procedimiento a)

197

57			EMCL Rt 2,61 min, ES m/z 464 [MH] ⁺ (procedimiento a)
58 ^a			EMCL Rt 2,22 min, ES m/z 420 [MH] ⁺ (procedimiento b)
59 ^a			EMCL Rt 2,44 min, ES m/z 429 [MH] ⁺ (procedimiento a)

a) hace referencia a la preparación 25

Ejemplo 60: Ácido 1-[(4-fluorofenoxi)carbonil]-3-[[6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxílico



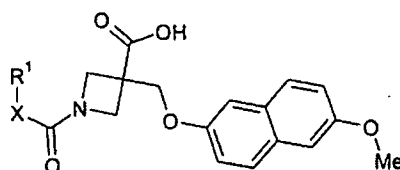
- 5 Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (43,1 mg, 0,513 mmol) y clorocarbonato de 4-fluorofenilo (19,7 mg, 0,113 mmol) a una disolución con agitación de tosilato de 3-[[6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,10 mmol) (véase la **preparación 28**) en diclorometano (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas. Entonces se diluyó con
- 10 diclorometano (2 ml) y se lavó con agua (2 ml). Las fases se separaron usando un cartucho de separación de fases y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro. El aceite resultante se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió NaOH 1 M (0,10 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y luego se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche.
- 15 La disolución se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (5 ml), la

193

fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC.

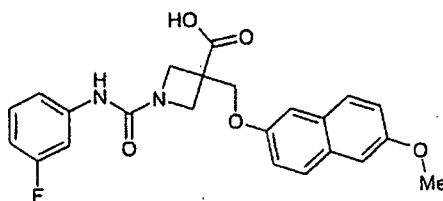
EMCL Rt 2,97 min, ES m/z 426 [MH]⁺ (procedimiento a)

Los **ejemplos 61 y 62** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 60** partiendo de las azetidinas apropiadas de fórmula (IX) y los clorocarbonatos apropiados.



Ej.	-X-R ¹	Datos
61		EMCL Rt 2,39 min, ES m/z 440 [MH] ⁺ (procedimiento a)
62		EMCL Rt 2,29 min, ES m/z 438 [MH] ⁺ (procedimiento a)

Ejemplo 63: Ácido 1-[[[(3-fluorofenil)amino]carbonil]-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxílico



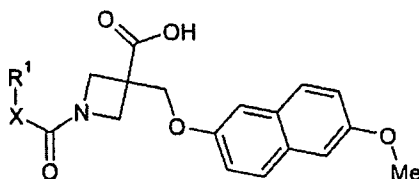
Se añadieron trietilamina (44,3 µl, 0,318 mmol) y luego 1-fluoro-3-isocianatobenceno (14,1 mg, 0,10 mmol) a tosilato de 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,10 mmol) (véase la **preparación 28**) en diclorometano (1 ml). La mezcla resultante se agitó bajo

194

nitrógeno durante 17 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (2 ml) y se lavó con agua (2 ml). Las fases se separaron usando un cartucho de separación de fases y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió NaOH 5 M (0,5 ml).

- 5 La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Entonces, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO (1 ml), luego se purificó por HPLC. EMCL Rt 2,29 min, ES m/z 425 [MH]⁺
- 10 (procedimiento a)

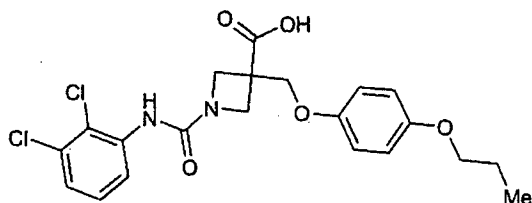
Los **ejemplos 64 a 66** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 63** partiendo de las azetidinas apropiadas de fórmula (IX) y los isocianatos apropiados.



Ej.	-X-R ¹	Datos
64		EMCL Rt 2,36 min, ES m/z 441 [MH] ⁺ (procedimiento a)
65		EMCL Rt 3,37 min, ES m/z 425 [MH] ⁺ (procedimiento b)
66		EMCL Rt 2,24 min, ES m/z 425 [MH] ⁺ (procedimiento a)

195

Ejemplo 67: Ácido 1-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]-3-[(4-propoxifenoxi)metil]azetidín-3-carboxílico



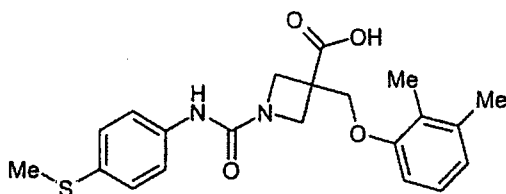
Se añadieron yoduro de sodio (33 mg, 0,219 mmol), 4-propoxifenol (67 mg, 0,438 mmol) y Cs_2CO_3 (360 mg, 1,09 mmol) a una disolución con agitación de 3-(clorometil)-1-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]azetidín-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0,219 mmol) (véase la **preparación 29**) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 horas. Se añadieron agua (5 ml) y metanol (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió HCl 2 M (1,5 ml) y la suspensión aceitosa resultante se repartió entre agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase de diclorometano se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar un aceite rojo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol:ácido acético 100:0:0 aumentando hasta 90:10:1 como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite rojo. El aceite se purificó por HPLC (procedimiento c) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino en 4% de rendimiento (4 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,03 (t, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,16 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,38 (d, 2H), 6,83-6,92 (m, 4H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,65 (m, 1H); LRMS ESCI m/z 453 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 68: Ácido 3-[(2,3-dimetilfenoxi)metil]-1-[[[4-(metiltio)fenil]amino]carbonil]azetidín-3-carboxílico

196

98

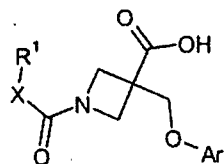


A una disolución de clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (600 μ l, 150 μ mol de una disolución 0,25 M en 1,2-dicloroetano) (véase la **preparación 4**) se añadió trietilamina (1300 μ l de una disolución 0,25 M en 1,2-dicloroetano) y 1-isocianato-4-(metiltio)benceno (650 μ l de una disolución 0,25 M en 1,2-dicloroetano). El vial se tapó y se removi6 con v6rtex a temperatura ambiente durante 16 horas. Se a6adi6 agua (2 ml) y entonces el vial se removi6 con v6rtex y se centrifug6. La fase acuosa (1,8 ml) se elimin6 y se a6adi6 NaHCO₃ acuoso saturado adicional (2 ml) a la fase org6nica. Entonces, 6sta se removi6 con v6rtex y se centrifug6 de nuevo. La fase org6nica (1,8 ml) se transfiri6 a un vial de recogida. Se a6adi6 1,2-dicloroetano (2 ml) a la fase acuosa y entonces 6sta se removi6 con v6rtex y se centrifug6 de nuevo. La fase org6nica (2 ml) se transfiri6 al vial de recogida, combin6ndose las fases org6nicas. El disolvente se elimin6 a presi6n reducida. Se a6adi6 DMF anhidra (600 μ l) al residuo resultante, seguido por carbonato de cesio (150 mg), disoluci6n de yoduro de sodio (600 μ l, 150 μ mol de una disoluci6n 0,25 M en DMF anhidra) y 2,3-dimetilfenol (600 μ l, 300 μ mol de una disoluci6n 0,5 M en DMF anhidra), el vial se tap6 y se agit6 a una temperatura de 80°C durante 20 horas. El disolvente se elimin6 a presi6n reducida. Se a6adi6 tetrahidrofurano (1000 μ l) al vial, seguido por metanol (1500 μ l) y disoluci6n de hidr6xido de litio (400 μ l de una disoluci6n 0,5 M en agua). El vial se tap6 y se agit6 a

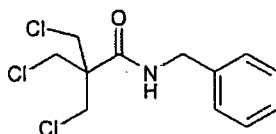
197

temperatura ambiente durante 12 horas. Entonces se añadió HCl 2 M (300 μ l) y el vial se removió con vórtex. Entonces, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en metanol (800 μ l) y agua (400 μ l) para la purificación. LRMS ES m/z 401 [MH]⁺

- 5 Los **ejemplos 69 a 72** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para el **ejemplo 68** partiendo de las azetidinas apropiadas de fórmula (V) y los isocianatos apropiados, seguidos por los fenoles apropiados de fórmula (III).



Ej.	-X-R ¹	Ar	Datos
69			LRMS ES m/z 397 [MH] ⁺
70			LRMS ES m/z 430 [MH] ⁺
71			LRMS ES m/z 413 [MH] ⁺
72			LRMS ES m/z 427 [MH] ⁺

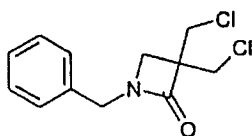


Se añadió cloruro de tionilo (20,5 ml, 283,0 mmol) a una disolución de ácido 3-cloro-2,2-diclorometilpropiónico (48,4 g, 236,0 mmol) en tolueno (240 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 17 horas, tiempo después del cual se
5 concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con diclorometano para proporcionar el cloruro de ácido como un sólido de color crema.

Se añadieron trietilamina (49,0 ml, 352,0 mmol) y bencilamina (28,1 ml, 258,0 mmol) a una disolución del cloruro de ácido (52,5 g, 234,0 mmol) en tolueno (340 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3
10 horas, tiempo después del cual se concentró parcialmente, a presión reducida, y luego el sólido, que se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno (100 ml), seguido por agua (500 ml), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en 83,1% de rendimiento, 57,4 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,92 (s, 6H), 4,52 (d, 2H), 6,20 (s, 1H),
15 7,33 (m, 5H); LRMS APCI m/z 294 $[\text{MH}]^+$

Preparación 2: 1-Bencil-3,3-bis(clorometil)azetidin-2-ona



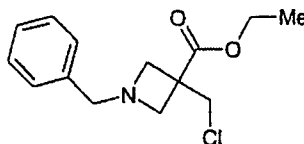
Se añadió hidróxido sódico acuoso (10 M, 58,5 ml, 585,0 mmol) a *N*-bencil-3-cloro-2,2-bis(clorometil)propanamida (57,4 g, 195,0 mmol) (véase la
20 **preparación 1**) y bromuro de tetrabutilamonio (12,6 g, 39,0 mmol) en diclorometano (230 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2

199

horas y luego se repartió entre agua (500 ml) y diclorometano (200 ml). La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentraron a presión reducida. Entonces, el residuo se purificó por
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón en 100% de rendimiento, 50,5 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,24 (s, 2H), 3,84 (s, 4H), 4,42 (s, 2H), 7,35 (m, 5H); LRMS APCI m/z 258 $[\text{MH}]^+$

10 **Preparación 3:** Clorhidrato de 1-bencil-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo



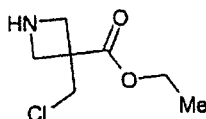
Una disolución de etóxido de sodio (21% en peso en etanol, 66,3 ml, 205,0 mmol) en etanol (70 ml) se añadió a una disolución de 1-bencil-3,3-bis(clorometil)azetidín-2-ona (50,4 g, 195,0 mmol) (véase la **preparación 2**) en
15 etanol (210 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a reflujo durante 20 horas y luego se repartió entre agua (200 ml) y diclorometano (300 ml). La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (100 ml) y entonces la disolución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión
20 reducida para proporcionar un aceite naranja. Una disolución del aceite en diclorometano (100 ml) se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 250 ml) y el precipitado gomoso resultante se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido

200

blanco en 73,2% de rendimiento, 43,5 g.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,32 (t, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,31 (m, 4H), 4,47 (m, 4H), 7,51 (m, 5H); LRMS APCI m/z 268 $[\text{MH}]^+$

Preparación 4: Clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo



5

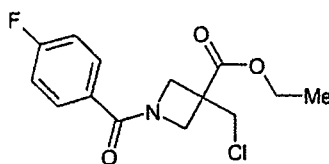
Se añadió hidróxido de paladio (20% sobre carbono, 5,7 g) a clorhidrato de 1-bencil-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (57,0 g, 187,4 mmol) (véase la **preparación 3**) en etanol (200 ml) y se hidrogenó (30 psi, 207 KPa, 60°C) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de ArbocelTM, luego se concentró el filtrado a presión reducida. La trituración del residuo con éter dietílico (100 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco en 96,0% de rendimiento, 38,5 g.

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (t, 3H), 4,05 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,30 (c, 2H); LRMS APCI m/z 178 $[\text{MH}]^+$

15

Preparación 5: 3-(Clorometil)-1-(4-fluorobenzoyl)azetidín-3-carboxilato de etilo



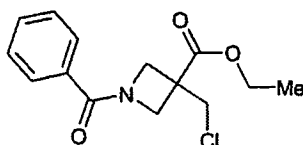
Se añadieron cloruro de 4-fluorobenzoyl (27,9 g, 176,0 mmol) y trietilamina (53,9 ml, 380,0 mmol) a clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (37,7 g, 176,1 mmol) (véase la **preparación 4**) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2

20

horas, tiempo después del cual se añadió éter dietílico (200 ml). Entonces, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite rojo en 99,8% de rendimiento, 52,7 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31 (t, 3H), 3,92 (m, 2H), 4,19 (m, 2H),
5 4,28 (c, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,67 (m, 2H)

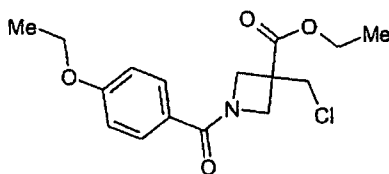
Preparación 6: 1-Benzoil-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento de preparación 5 usando clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo
10 (2,00 g, 7,73 mmol) (véase la **preparación 4**) y cloruro de benzoilo (1,20 g, 8,51 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente en 64% de rendimiento, 1,43 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (t, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,00 (m, 1H),
15 4,18 (m, 2H), 4,50 (c, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 7,40-7,54 (m, 3H), 7,65 (d, 2H); LRMS APCI m/z 282 $[\text{MH}]^+$

Preparación 7: 3-(Clorometil)-1-(4-etoxibenzoil)azetidín-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento de preparación 5 usando clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo
20 (300 mg, 1,16 mmol) (véase la **preparación 4**) y cloruro de 4-etoxibenzoilo

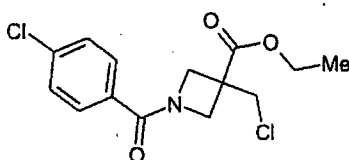
202

(214 mg, 1,16 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón en 100% de rendimiento, 378 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,84-4,24 (m, 6H), 4,27 (c, 2H), 4,40 (s a, 1H), 4,64 (s a, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,62 (d, 2H);

5 LRMS APCI m/z 326 $[\text{MH}]^+$

Preparación 8: 1-(4-Clorobenzoil)-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo

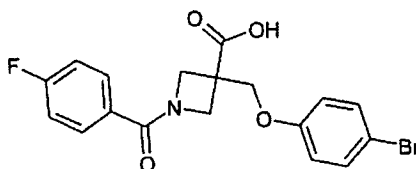


El compuesto del título se preparó según el procedimiento de **preparación 5** usando clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (600 mg, 2,32 mmol) (véase la **preparación 4**) y cloruro de 4-clorobenzoil (447 mg, 2,55 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente en 76% de rendimiento, 558 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (t, 3H), 3,85-4,05 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,50 (c, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,60 (d, 2H); LRMS

15 APCI m/z 316 $[\text{MH}]^+$

Preparación 9 (ejemplo 53): Ácido 3-[(4-bromofenoxi)metil]-1-(4-fluorobenzoil)azetidín-3-carboxílico



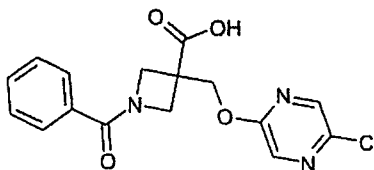
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para el **ejemplo 1** usando 3-(clorometil)-1-(4-fluorobenzoil)azetidín-3-carboxilato de

203

etilo (670 mg, 2,23 mmol) (véase la **preparación 5**) y 4-bromofenol (967 mg, 5,59 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa en 55% de rendimiento, 503 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,04 (ma, 1H), 4,21 (ma, 1H), 4,25-4,36 (ma, 3H), 4,53 (ma, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,24 (ma, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,70 (ma, 2H); LRMS APCI m/z 410 $[\text{MH}]^+$

Preparación 10: Ácido 1-benzoil-3-[(5-cloropirazin-2-il)oxi]metil}azetidín-3-carboxílico



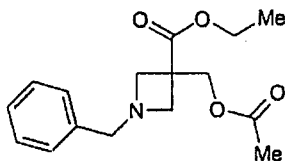
Se añadió hidruro de sodio (95 mg, 2,38 mmol) a dimetilsulfóxido anhidro (4 ml) a temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota ácido 1-benzoil-3-(hidroximetil)azetidín-3-carboxílico (255 mg, 1,08 mmol) (véase la **preparación 15**) en dimetilsulfóxido (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se añadió 2,5-dicloropirazina (194 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 2 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:ácido acético (95:5:1) para dar el

201

compuesto del título como una goma incolora en 80% de rendimiento, 305 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,32 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,75 (m, 3H), 7,4-7,56 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (s, 1H); LRMS APCI m/z 348 $[\text{MH}]^+$

5 **Preparación 11:** 3-[(Acetiloxi)metil]-1-bencilazetidin-3-carboxilato de etilo



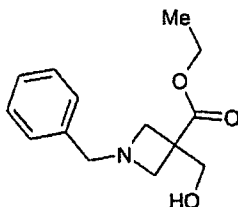
Una mezcla de ácido acético (163 ml, 2,84 mol) y agua (200 ml) se añadió a una disolución de carbonato de cesio (307,8 g, 0,945 mol) en agua (1 l) con refrigeración con un baño de hielo y agitación. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con 1,4-dioxano (3 x 300 ml). El residuo se secó a alto vacío para dar acetato de cesio (263,5 g, 1,888 mol) como un polvo blanco. Una mezcla de este producto, clorhidrato de 1-bencil-3-(clorometil)-azetidin-3-carboxilato de etilo (63,0 g, 0,236 mol) (véase la **preparación 3**), y yoduro de sodio (70,8 g, 0,472 mol) en dimetilsulfóxido (1 l) se agitó a 95-100°C durante 8 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (1 l) y el producto se extrajo con mezcla de hexano/EtOAc (1:1, 5 x 500 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 50:50 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro en 73% de rendimiento, 50,0

205

g.

(R_f 0,16; EtOAc/hexano 1:3).

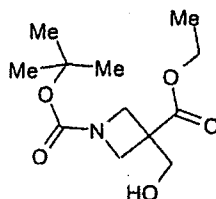
Preparación 12: 1-Bencil-3-(hidroximetil)azetidín-3-carboxilato de etilo



5 Se agitó 3-[(acetiloxi)metil]-1-bencilazetidín-3-carboxilato de etilo (50,0 g, 172 mmol) (véase la **preparación 11**) y carbonato de potasio (23,8 g, 172 mmol) en etanol (1 l) a temperatura ambiente durante 6 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (800 ml) y cloroformo (800 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se reextrajo con cloroformo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc 90:10 → 50:50 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro en 50% de rendimiento, 21,4 g.

15 (R_f 0,1; EtOAc/hexano 1:1).

Preparación 13: 3-(hidroximetil)azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo



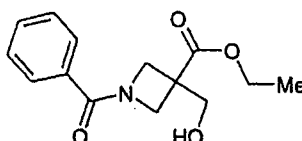
Se añadió paladio (5% sobre carbono, 9,2 g) a 1-bencil-3-

200

(hidroximetil)azetidin-3-carboxilato de etilo (21,4 g, 85,8 mmol) (véase la **preparación 12**) y dicarbonato de di-terc-butilo (19,7 g, 90,0 mmol), en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó (15 psi, 103,5 KPa) durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite® y se lavó con etanol (5 x 100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc 100:0 → 75:25 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro en 67% de rendimiento, 15,0 g.

(R_f 0,33; EtOAc/hexano 1:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,20 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,70 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,14 (c, 2H), 5,20 (t, 1H)

Preparación 14: Éster etílico del ácido 1-benzoil-3-(hidroximetil)azetidin-3-carboxílico

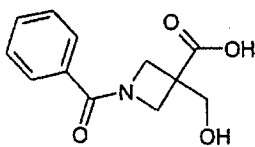


Se disolvió -3-(hidroximetil)azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (1,60 g, 6,17 mmol) (véase la **preparación 13**) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se destiló azeotrópicamente con 1,4-dioxano (15 ml) y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadió trietilamina (1,89 ml, 13,6 mmol). A esta mezcla se añadió lentamente cloruro de benzoílo (0,72 ml, 6,17 mmol). Entonces, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se

repartió entre éter dietílico (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml) seguido por hidrogenocarbonato de sodio acuoso 2 M (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro en 86% de rendimiento, 1,4 g.

LRMS APCI m/z 264 [MH]⁺

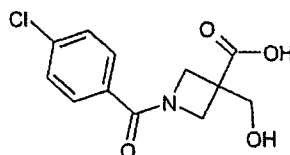
Preparación 15: Ácido 1-benzoil-3-(hidroximetil)azetidin-3-carboxílico



Se añadió hidróxido sódico acuoso (2 M, 5 ml) a éster etílico del ácido 1-benzoil-3-(hidroximetil)azetidin-3-carboxílico (1,4 g, 5,3 mmol) (véase la **preparación 14**) en metanol (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con éter dietílico (10 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituroó con éter dietílico (5 ml) y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco en 34% de rendimiento, 500 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,35 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,98 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,20 (s a, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,60 (d, 2H); LRMS APCI m/z 236 [MH]⁺.

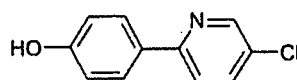
Preparación 16: Ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-carboxílico



Se añadió 4-propoxifenol (660 mg, 4,35 mmol) a 1-(4-clorobenzoil)-3-(clororometil)azetidin-3-carboxilato de etilo (550 mg, 1,74 mmol) (véase la **preparación 8**) y carbonato de cesio (2,83 g, 8,70 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. Entonces se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar antes de repartirse entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y luego se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol:ácido acético (90:10:1) en diclorometano (0% al 100%) para dar el compuesto del título como un sólido marrón en 47% de rendimiento, 220 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,70 (s, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,20 (s a, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 12,8 (s a, 1H); LRMS APCI m/z 270 $[\text{MH}]^+$

Preparación 17: 4-(5-Cloropiridin-2-il)fenol



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,7 g, 4,05 mmol) a una suspensión con agitación de 2,5-dicloropiridina (12,0 g, 81,1 mmol), ácido 4-

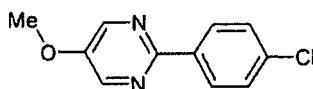
Vol

hidroxibencenobórico (11,2 g, 81,1 mmol) y carbonato de potasio (11,2 g, 81,1 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se repartió entre éter dietílico (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (96:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino en 81,1% de rendimiento, 15,5 g.

LRMS ES m/z 204 [M-H]⁻

10

Preparación 18: 2-(4-Clorofenil)-5-metoxipirimidina



Se añadió ácido 4-clorobencenobórico (7,25 g, 46,35 mmol) a una disolución con agitación de 2-cloro-5-metoxipirimidina (6,70 g, 46,35 mmol) en 1,4-dioxano (66 ml) y agua (33 ml). Se añadieron carbonato de potasio (6,41 g, 46,35 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,68 g, 46,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 50 minutos. La mezcla se repartió entre éter dietílico (350 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 200 ml). La fase acuosa se reextrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de una almohadilla de sílice y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, después de trituración con éter dietílico (100 ml), como un sólido blanco en 39,6% de rendimiento, 4,05 g,

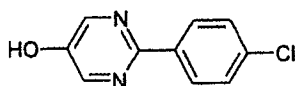
20

LRMS ES m/z 221 [MH]⁺

Preparación 19: 2-(4-Clorofenil)pirimidin-5-ol

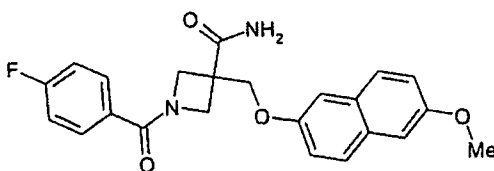
210

112



Se disolvió 2-(4-clorofenil)-5-metoxipirimidina (100 mg, 0,453 mmol) (véase la **preparación 18**) en bromuro de hidrógeno, 30% en peso en ácido acético glacial (3 ml) y se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se repartió
5 entre éter dietílico (100 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La fase orgánica se extrajo y se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con pentano (60 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino en 88,0% de
10 rendimiento, 82 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,42 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,45 (s, 2H).

Preparación 20: 1-(4-Fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil] azetidin-3-carboxamida



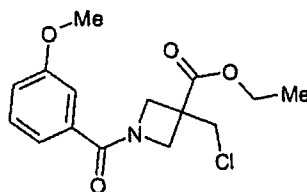
15 Se añadió cloroformiato de etilo (38 μl , 0,40 mmol) a ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidin-3-carboxílico (150 mg, 0,36 mmol) (véase el **ejemplo 14**) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas. Entonces se añadió disolución de amoniaco (0,880) (29 μl , 0,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Entonces se repartió con
20 agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a

211

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (80:20 a 0:100) para dar el compuesto del título como un sólido blanco en 42% de rendimiento, 63 mg.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,81 (s, 3H), 4,13 (d, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,56 (d, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 7,64-7,75 (m, 4H); LRMS ES m/z 409 $[\text{MH}]^+$

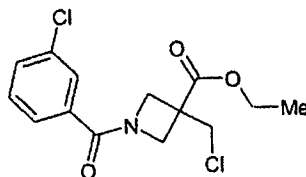
Preparación 21: 3-(Clorometil)-1-(3-metoxibenzoil)azetidín-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la **preparación 5** usando clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (véase la **preparación 4**) y cloruro de 3-metoxibenzoilo para proporcionar el compuesto del título.

LRMS ES m/z 313 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 22: 1-(3-clorobenzoil)-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo

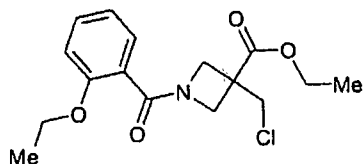


El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la **preparación 5** para dar el compuesto deseado.

LRMS ES m/z 316 $[\text{MH}]^+$

212

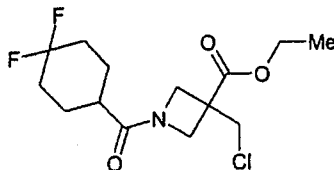
Preparación 23: 3-(Clorometil)-1-(2-etoxibenzoil)azetidin-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la **preparación 5** usando clorhidrato de 3-(clorometil)azetidin-3-carboxilato de etilo (véase la **preparación 4**) y cloruro de 3-clorobenzoílo para proporcionar el compuesto del título.

LRMS ES m/z 326 [MH]⁺.

Preparación 24: 3-(Clorometil)-1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil] azetidin-3-carboxilato de etilo



10

Se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (89,5 mg, 0,467 mmol), ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (76,7 mg, 0,467 mmol) y luego trietilamina (195 μ l, 1,4 mmol) a clorhidrato de 3-(clorometil)azetidin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,467 mmol) (véase la **preparación 4**) en diclorometano (5 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se añadió agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Entonces se separaron las fases. La fase orgánica se lavó de nuevo con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La goma resultante se purificó pasándola a través de un cartucho Isolute Flash SCX-2 eluyendo con metanol

15

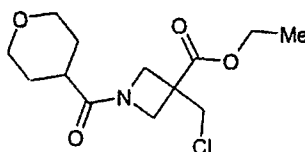
20

213

para dar el compuesto del título como un sólido blanco en 59% de rendimiento, 89 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (t, 3H), 1,62-1,95 (m, 6H), 2,13-2,30 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,12 (da, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,28 (c, 2H), 4,54 (da, 1H); LRMS APCI m/z 324/326 $[\text{MH}]^+$

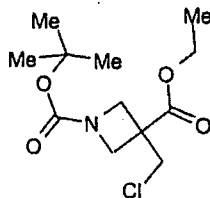
Preparación 25: 3-(Clorometil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)azetidín-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la **preparación 24** usando clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,47 mmol) (véase la **preparación 4**) y ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico (50 mg, 0,38 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en 51% de rendimiento, 57 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (t, 3H), 1,55 (da, 2H), 2,86 (cd, 2H), 2,39 (m, 1H), 3,39 (td, 2H), 3,83 (da, 1H), 3,88-4,02 (m, 4H), 4,09 (da, 1H), 4,14 (da, 1H), 4,26 (c, 2H), 4,52 (da, 1H); LRMS APCI m/z 290/292 $[\text{MH}]^+$

Preparación 26: 3-(clorometil)azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo



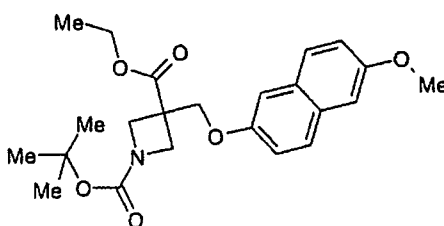
Se suspendió clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 18,68 mmol) (véase la **preparación 4**) en acetato de etilo (60 ml) y se

214

añadió trietilamina (5,21 ml, 37,4 mmol), seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (4,49 g, 20,6 mmol). Entonces, la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (60 ml) y la mezcla se lavó luego con agua (100 ml), seguido por salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido en 97% de rendimiento, 5,01 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,81 (d, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,24 (c, 2H); LRMS ES m/z 278 $[\text{MH}]^+$

10 **Preparación 27:** 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo



Se disolvió 3-(clorometil)azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (200 mg, 0,720 mmol) (véase la **preparación 26**) en DMSO (5 ml). Se añadieron carbonato de potasio (200 mg, 1,44 mmol), yoduro de sodio (162 mg, 1,08 mmol) y 6-metoxi-2-naftol (151 mg, 0,86 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M (10 ml x 2) y agua (10 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el

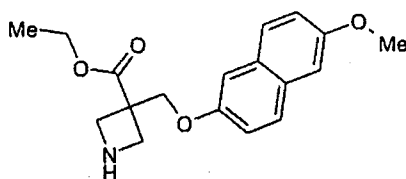
2/5

compuesto del título como un aceite marrón oscuro en 75% de rendimiento, 226 mg.

LRMS ES m/z 316 [MH-Boc]⁺

Preparación 28: Tosilato de 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo

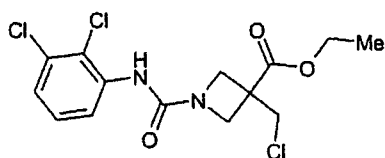
5



Se añadió ácido metanosulfónico (308 mg, 3,21 mmol) a 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (1,11 g, 2,67 mmol) (véase la **preparación 27**) en acetato de isopropilo (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 18 horas y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite rojo en rendimiento cuantitativo. LRMS ES m/z 316 [MH]⁺

10

Preparación 29: 3-(Clorometil)-1-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]azetidín-3-carboxilato de etilo



15

Se añadió gota a gota 1,2-dicloro-3-isocianatobenceno (102 µl, 0,774 mmol) en diclorometano (2 ml) a clorhidrato de 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,774 mmol) (véase la **preparación 4**) y trietilamina (226 µl, 1,62 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó

20

216

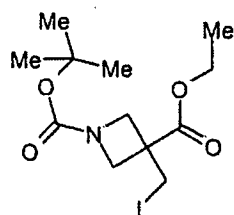
con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La suspensión ligera se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

5 cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:heptano 10:90 aumentando hasta 70:30 como eluyente) para dar el compuesto del título como un aceite transparente en 74% de rendimiento, 210 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (t, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 4,31 (c, 2H), 4,41 (d, 2H), 6,70 (sa, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 8,20 (m, 1H); LRMS ES

10 m/z 365,367 $[\text{MH}]^+$

Preparación 30: 3-(yodometil)azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo



Una mezcla de 3-(clorometil)azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (45,6 g, 164 mmol) (véase la **preparación 26**) y yoduro de sodio (73,8 g, 492 mmol), en acetonitrilo (230 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. Se dejó enfriar y luego se repartió entre agua (180 ml) y acetato de etilo (450 ml). La

15 fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio (23 g, 146 mmol) en agua (180 ml), seguido por agua (180 ml). La fase orgánica se redujo en volumen a presión atmosférica para proporcionar el compuesto del

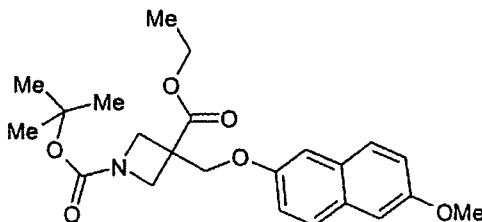
20 título como una disolución amarilla clara en acetonitrilo en rendimiento cuantitativo, 50,4 g en 90 ml de acetonitrilo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,84 (d, 2H), 3,93

2/3

(s, 2H), 4,21 (d, 2H), 4,26 (c, 2H)

Preparación 31: 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo

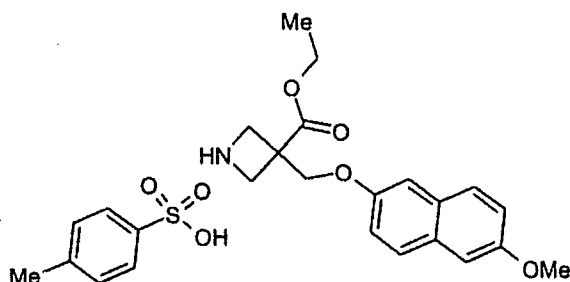


- 5 Se añadieron dimetilsulfóxido (250 ml), carbonato de potasio (37,73 g, 274 mmol) y 6-metoxi-2-naftol (24,96 g, 143 mmol) a una disolución de 3-(yodometil)azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (50,4 g, 137 mmol) en acetonitrilo (90 ml) (véase la **preparación 30**). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas, tiempo después del cual se
- 10 dejó enfriar antes de repartirse entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 500 ml). El acetonitrilo se eliminó a presión atmosférica y se reemplazó por acetato de etilo recién preparado (500 ml) para proporcionar el compuesto del título como una disolución en acetato de etilo en rendimiento supuestamente
- 15 cuantitativo, 57,0 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 4,24-4,30 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,65 (m, 2H)

Preparación 32: Tosilato de 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo

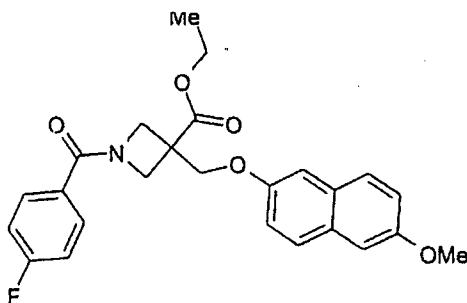
216



A una disolución de 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (57,0 g, 137 mmol) en acetato de etilo (500 ml) (véase la **preparación 31**) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (32,0 g, 160 mmol). La reacción se calentó y se agitó a 60°C durante 5,5 horas, tiempo después del cual se enfrió hasta 0°C y se granuló durante 1 hora. El precipitado se recogió y se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 500 ml). Luego se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino en 73% de rendimiento, 49,0 g.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 4,22 (c, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,76 (t, 3H)

Preparación 33: 1-(4-Fluorobenzoil)-3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidín-3-carboxilato de etilo



219

Se suspendió tosilato de 3-[[[(6-metoxi-2-naftil)oxi]metil]azetidin-3-carboxilato de etilo (200,0 g, 410 mmol) (véase la **preparación 32**) en acetato de etilo (2800 ml) y luego se añadió trietilamina (114,3 ml, 820 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de 4-fluorobenzoílo.

- 5 La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, tiempo después del cual se añadió ácido cítrico 1 M (1000 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 5% p/p de disolución acuosa de carbonato de potasio (1000 ml) y dos veces con agua (2 x 1000 ml). El acetato de etilo se eliminó a presión atmosférica y se reemplazó por isopropanol. El precipitado se recogió y
- 10 se lavó dos veces con isopropanol frío (2 x 500 ml). Entonces, el sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco en 90% de rendimiento, 161,2 g.

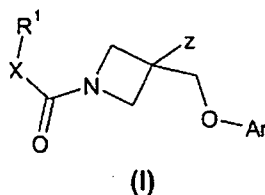
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,27-4,47 (m, 7H), 4,74 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 6H), 7,63-7,74 (m, 4H).

20

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I):

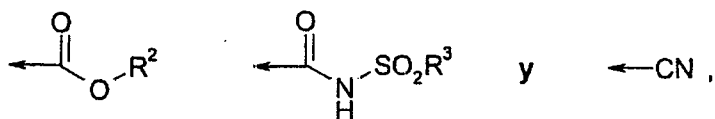


en la que

- 10 R¹ es un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₆ y perfluoroalcoxi C₁₋₆), o un grupo tetrahidropiraniilo;

X representa un enlace directo o NH;

Z se selecciona de



- 15 R² y R³, R⁴ y R⁵ son H o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de flúor);

- 20 Ar es un grupo aromático que está constituido por 1, 2 ó 3 anillos aromáticos, anillos aromáticos que se seleccionan independientemente de fenilo y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

y cuyos anillos aromáticos, si hay 2 o más, pueden condensarse o ligarse mediante uno o más enlaces covalentes, y cuyos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆,
 5 perfluoroalquiltio C₁₋₆, perfluoroalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ y NHCOR¹²;

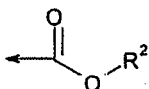
R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de flúor);

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del
 10 mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o un grupo
 15 tetrahidropiranilo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en el que X es un enlace directo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del
 20 mismo.

4. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 3 en el que Z es



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar es un grupo bifenilo, piridinilfenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, perfluoroalquiltio C₁₋₆, perfluoroalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹, NHCOR¹², o una sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

6. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato o profármaco del mismo, en el que R¹, Z, X y Ar tienen los valores asociados con los compuestos de los ejemplos en este documento.

- 15 7. Un compuesto de la reivindicación 6, seleccionado de aquellos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato o profármaco del mismo.

8. Un compuesto seleccionado del ejemplo 2 ó 14, o una sal, solvato o profármaco del mismo.

20

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

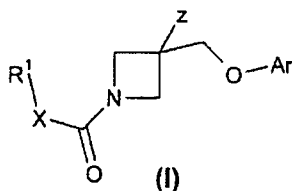
25

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 5 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría del antagonismo de EP2.
- 10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y/o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, 15 disquexia y dolor pélvico crónico) o síndrome del dolor pélvico crónico.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de endometriosis, miomas uterinos 20 (leiomiomas), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y/o secundaria (incluyendo síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico) o síndrome del dolor pélvico crónico.
14. Un compuesto de fórmula (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII) o (XIII) 25 como se describe en este documento.

15. Un compuesto, sal, solvato, profármaco, procedimiento, procedimiento de tratamiento, politerapia, producto intermedio o composición farmacéutica como se describen sustancialmente en este documento.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una clase de azetidinas antagonistas de EP2 de fórmula general (I)



- 5 en la que las variables y sustituyentes son como se definen en este documento, y especialmente a compuestos antagonistas de EP2, a su uso en medicina, particularmente en el tratamiento de endometriosis y/o miomas uterinos (leiomiomas) y a productos intermedios útiles en su síntesis y a composiciones que los contienen.

PATENT COOPERATION TREATY

76

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/B2008/001070

International filing date (day/month/year)
28.04.2008

Priority date (day/month/year)
10.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D205/04 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/06 C07D417/14 A61K31/397 A61P29/00

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bourghida, E

Telephone No. +31 70 340-9517



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/001070

Box No. I Basis of the opinion

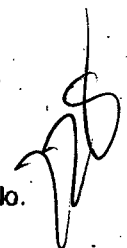
1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/001070



Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	<u>14-15</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	<u>14-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/IB2008/001070

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1.1 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/043980 A (SCHERING CORP [US]) 30 May 2003 (2003-05-30)
- D2: WO 2007/044515 A (EXELIXIS INC [US]; AAY NAING [US]; ANAND NEEL KUMAR [US]; BOWLES OWEN) 19 April 2007 (2007-04-19)
- D3: EP-A-0 114 079 (SHELL INT RESEARCH [NL]) 25 July 1984 (1984-07-25)
- D4: EP-A-0 165 637 (SHELL INT RESEARCH [NL]) 27 December 1985 (1985-12-27)
- D5: EP-A-0 199 413 (SHELL INT RESEARCH [NL]) 29 October 1986 (1986-10-29)
- D6: BARTHOLOMEW, DAVID ET AL: "A novel rearrangement reaction: conversion of 3-(chloromethyl)azetidin-2- ones to azetidine-3-carboxylic acid esters" TETRAHEDRON LETTERS, 32(36), 4795-8 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002496293

Methods of treatment:

- 2.1 Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.
- 2.2 The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/IB2008/001070

Novelty:

- 3.1 D2 discloses the compound 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]phenyl}carbonyl)-3- (hydroxymethyl)azetidin-3-ol used to treat cancer (see D2: example 7 page 202; description page 1).
- 3.2 The compounds of formula (I) differ from D2 in that their methyleneoxy moiety is substituted by an aromatic group, whereas in the example of D2, the said moiety is unsubstituted.
- 3.3 Thus, the subject-matter of claims 1-13 is novel in the sense of Article 33(2) PCT.
- 3.4 D3-D6 disclose several compounds falling within the scope of compounds of formula (IV) and (V) (see D3: example 9A page 11; D4: example 1 page 4; D5: example 15 column 16; D6: compound 4f table 1).
- 3.5 Thus, the subject-matter of claims 14-15 is not novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive Step:

- 4.1 In as far as novel, the following will apply to the inventive step assessment of the novel subject-matter of claims 1-15.
- 4.2 D1 is regarded as the closest prior art for the inventive step assessment of the novel subject-matter of claims 1-15 and discloses several azetidine derivatives substituted in position 1 by a biphenylmethylene group and a substituted 1-aminobenzyl group in position 2 used to treat pain (see D1: claims 6,9).
- 4.3 The compounds of formula (I) differ from D2 in that they possess a carbonyl group in position 1 and a carbonyl group or a cyano group in position 3, whereas the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/001070

compounds of D1 have a biphenylmethylene group in position 1 and a 1-aminobenzyl group in position 2 of the azetidine moiety.

- 4.4 The problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds to be used to treat pain.
- 4.5 The solution proposed by the compounds of formula (I) can be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT because there are no indications in the prior art which would lead the skilled person working on alternative compounds to treat pain to vary a biphenylmethylene group by a carbonyl group in position 1 and add a carbonyl group or a cyano group in position 3 of the azetidine moiety and still expect to keep the same biological activity.
- 4.6 Thus, in as far as novel an inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-15.

Industrial Applicability:

- 5.1 Claims 1-15 relate to a subject-matter which is considered to have an industrial applicability, and therefore the subject-matter of said claims meets the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

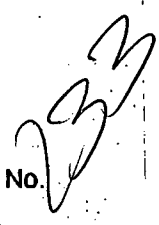
Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2007105049	20/09/2007	28/02/2007	10/03/2006

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 6.1 Claims 1-15 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not well defined. The expression "prodrug" given in claims is an attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved. Such a formulation is not allowable. Furthermore, prodrugs of the presently claimed compounds may well represent a completely separate invention from that disclosed in the present application and as such these prodrugs are insufficiently disclosed according to Article 5 PCT, since the skilled person would not be able to produce all of these compounds without exercising an inventive step in accordance with Article 33(3) PCT.
- 6.2 Claims 6-8,14-15 refer to the description. Thus, claims 6-8,14-15 are not allowable (Rule 6.2 PCT).
- 6.3 Claim 15 does not fulfill the requirements of Article 6 PCT because its category is not clear. A claim should refer to an entity (e.g a product) or an activity (e.g a process, use) and claim 15 refers to both.
- 6.4 Claim 14 is unclear under Article 6 PCT because the scope of the claimed intermediate compounds in the said claim is not well defined. The terms "LG" and "PG" are not clearly defined.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/IB2008/001070

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, QJ 11/2003, QJ 12/2003

23

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/04 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/06 C07D417/14
A61K31/397 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/043980 A (SCHERING CORP [US]) 30 May 2003 (2003-05-30) claims 6,9	1-15
A	WO 2007/044515 A (EXELIXIS INC [US]; AAY NAING [US]; ANAND NEEL KUMAR [US]; BOWLES OWEN) 19 April 2007 (2007-04-19) pages 1,202; example 7	1-15
X	EP 0 114 079 A (SHELL INT RESEARCH [NL]) 25 July 1984 (1984-07-25) page 11; example 9a	14,15
X	EP 0 165 637 A (SHELL INT RESEARCH [NL]) 27 December 1985 (1985-12-27) page 4; example 1	14,15
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2008

Date of mailing of the international search report

30/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001070

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document; with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 199 413 A (SHELL INT RESEARCH [NL]) 29 October 1986 (1986-10-29) column 16; example 15	14, 15
X	BARTHOLOMEW, DAVID ET AL: "A novel rearrangement reaction: conversion of 3-(chloromethyl)azetidin-2- ones to azetidine-3-carboxylic acid esters" TETRAHEDRON LETTERS , 32(36), 4795-8 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002496293 table 1; compound 4F	14, 15
P, X	WO 2007/105049 A (PFIZER PROD INC [US]; CHANG GEORGE [US]; GARIGIPATI RAVI SHANKER [US];) 20 September 2007 (2007-09-20) the whole document	14, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/001070

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03043980	A	30-05-2003	AT 325092 T	15-06-2006
			AU 2002340476 A1	10-06-2003
			CA 2466728 A1	30-05-2003
			CN 1585747 A	23-02-2005
			DE 60211198 T2	08-02-2007
			EP 1444200 A1	11-08-2004
			ES 2259106 T3	16-09-2006
			HK 1063317 A1	14-07-2006
			JP 2005509674 T	14-04-2005
			MX PA04004676 A	12-08-2004
WO 2007044515	A	19-04-2007	AU 2006302415 A1	19-04-2007
			CA 2622755 A1	19-04-2007
			EP 1934174 A1	25-06-2008
EP 0114079	A	25-07-1984	BR 8400129 A	21-08-1984
			CA 1194886 A1	08-10-1985
			DE 3466214 D1	22-10-1987
			JP 59130861 A	27-07-1984
			US 4569795 A	11-02-1986
			US 4591457 A	27-05-1986
			ZA 8400240 A	26-09-1984
EP 0165637	A	27-12-1985	BR 8502884 A	25-02-1986
			CA 1223268 A1	23-06-1987
			DE 3563963 D1	01-09-1988
			ES 8702885 A1	01-04-1987
			JP 61012659 A	21-01-1986
			ZA 8504546 A	26-02-1986
EP 0199413	A	29-10-1986	AU 584412 B2	25-05-1989
			AU 5606486 A	23-10-1986
			BR 8601677 A	16-12-1986
			CN 86102422 A	28-01-1987
			DD 244552 A5	08-04-1987
			DK 169386 A	17-10-1986
			ES 8707494 A1	16-10-1987
			GR 860978 A1	06-08-1986
			HU 42755 A2	28-08-1987
			IL 78491 A	31-03-1989
			JP 61238991 A	24-10-1986
			NO 861447 A	17-10-1986
			NZ 215815 A	27-07-1989
			OA 8276 A	30-10-1987
			PH 22393 A	12-08-1988
			SU 1586512 A3	15-08-1990
			US 4855452 A	08-08-1989
			US 4778577 A	18-10-1988
			ZA 8602766 A	26-11-1986
WO 2007105049	A	20-09-2007	AR 059802 A1	30-04-2008
			NL 2000527 C2	06-02-2008
			NL 2000527 A1	11-09-2007
			US 2007213314 A1	13-09-2007
			UY 30197 A1	31-10-2007



No. 09-126880- -00000-0000

Fecha: 2009-11-09 16:17:23

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 238

SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eden Naccaro
Firma Responsable

Fecha 09-11-2009

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 126880
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/001070
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	374

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10.12.2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia