

265 283

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRI/
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02081580 00000001 Folios: 58
Fecha (AMB): 2003-06-13 17:13:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE
ACIDOS CARBOXILICOS COMO ANTAGONISTAS DE
IP".-Clase C07C 271/22.-Expediente número 02-
081.580.-

1. Me refiero a mi memorial de 20 de Septiembre de 2002.
2. Por medio del presente me permito informar a usted que las páginas 1 a 5 y 64 de la descripción y el capítulo reivindicatorio que consta de 32 reivindicaciones, originalmente presentados en Fase Internacional fueron modificadas en dicha fase. Esta modificación fue tomada en cuenta al momento de la presentación de la solicitud en Fase Nacional.
3. De la misma manera me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio modificado en Fase Internacional fue modificado nuevamente al momento de su presentación en Fase Nacional quedando con 29 reivindicaciones.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

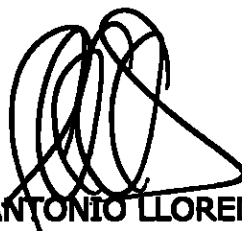
284
~~266~~

4. Por consiguiente anexo me permito presentar:

- (a) Copia de las paginas 1 a 5 y 64 de la descripción de la solicitud, así como también copia del capítulo reivindicatorio correspondiente, que consta de 32 reivindicaciones, tal como fueron inicialmente presentadas en Fase Internacional, junto con su traducción; y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio modificado en Fase Internacional, junto con su traducción.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

267 285

HOJAS 1-5 y 64 y

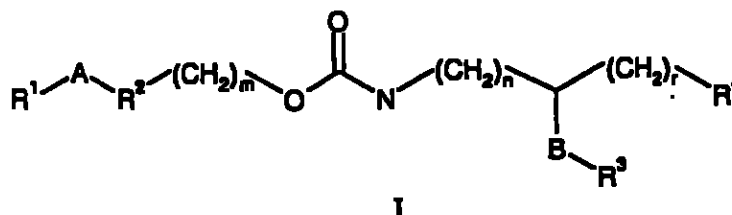
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
INICIALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

286

268

Carboxylic acid derivatives as IP antagonists

This invention relates to compounds of the general formula



wherein

- 5 R^1 , R^2 , and R^3 are independently from each other in each occurrence unsubstituted aryl or unsubstituted heteroaryl or aryl or heteroaryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, haloalkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkylene-dioxy forming a ring with 2 adjacent carbon atoms of the
- 10 aryl ring, cyano, nitro, amino, mono- or di-(lower alkyl)amino, lower alkyl-aminocarbonyl, aryl-aminocarbonyl, lower alkyl-carbonyl-amino, aryl-carbonylamino, lower alkyl-sulfonylamino, aryl-sulfonylamino, lower alkyl-thio, lower alkyl-sulfonyl, aryl-sulfonyl, lower alkyl-aminosulfonyl, or aryl-aminosulfonyl;
- 15 R^4 is -COOH or tetrazolyl;
- A is independently in each occurrence a single bond, -O(CH₂)_p-, -S(CH₂)_p-, -NR'(CH₂)_p-, -(CH₂)_pO-, -O(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-, -CON-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, or -C≡C-;
- 20 R' is hydrogen or lower alkyl;
- B is independently in each occurrence -(CH₂)_q-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂- or -CH₂N-;
- m , p , and q are each independently in each occurrence 1, 2 or 3;
- n and r are each independently in each occurrence 0, 1, 2 or 3;

287
269

- 2 -

or an individual isomer, a racemic or non-racemic mixture of isomers, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

It has surprisingly been found that the compounds of formula I are especially useful as prostaglandin IP (I_2 or PGI_2) antagonists. Prostaglandins or prostanoids (PGs) are a group of bioactive compounds derived from membrane phospholipids and are formed from 20-carbon essential fatty acids containing three, four, or five double bonds, and a cyclopentane ring. They fall into several main classes designated by the letters D, E, F, G, H, or I, and they are distinguished by substitutions to the cyclopentane ring. The main classes are further subdivided by subscripts 1, 2, or 3, which reflect their fatty acid precursors. Thus, PGI_2 has a double ring structure, and the subscript 2 indicates that it is related to arachidonic acid.

PGI_2 (also known as prostacyclin) acts on platelets and blood vessels to inhibit aggregation and to cause vasodilation, and is thought to be important for vascular homeostasis. It has been suggested that PGI_2 may contribute to the antithrombogenic properties of the intact vascular wall. PGI_2 is also thought to be a physiological modulator of vascular tone that functions to oppose the actions of vasoconstrictors. The importance of these vascular actions is emphasized by the participation of PGI_2 in the hypotension associated with septic shock. Although prostaglandins do not appear to have direct effects on vascular permeability, PGI_2 markedly enhances edema formation and leukocyte infiltration by promoting blood flow in the inflamed region. Therefore, IP receptor antagonists may prevent conditions associated with excessive bleeding such as, but not limited to, hemophilia and hemorrhaging, may relieve hypotension related to septic shock, and may reduce edema formation.

Several *in vivo* analgesia studies in rodents suggest that PGI_2 plays a major role in the induction of hyperalgesia. Likewise, *in vitro* studies provide substantial evidence to suggest that " PGI_2 -preferring" (IP) receptors act as important modulators of sensory neuron function (K. Bley *et al*, *Trends in Pharmacological Sciences* 1998, 19(4), 141-147.). Since IP receptors in sensory neurons are coupled to activation of both adenylyl cyclase and phospholipase C, and hence, cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C, these receptors can exert powerful effects on ion channel activity and thus neurotransmitter release. Evidence of a prominent role for IP receptors in inflammatory pain has been obtained from recent studies in transgenic mice lacking the IP receptor (T. Murata *et al.*, *Nature* 1997, 388, 678-682).

In addition to being mediators of hyperalgesia, prostaglandins are known to be generated locally in the bladder in response to physiologic stimuli such as stretch of the

288
290

detrusor smooth muscle, injuries of the vesical mucosa, and nerve stimulation (K. Anderson, *Pharmacological Reviews* 1993, 45(3), 253-308). PGI₂ is the major prostaglandin released from the human bladder. There are some suggestions that prostaglandins may be the link between detrusor muscle stretch produced by bladder filling and activation of C-fiber afferents by bladder distension. It has been proposed that prostaglandins may be involved in the pathophysiology of bladder disorders. Therefore, antagonists of prostaglandin IP receptors are expected to be useful in the treatment of such conditions.

Antagonists of IP receptors are also expected to find a utility in respiratory allergies wherein PGI₂ production in response to an allergen is present, or in respiratory conditions such as asthma.

Additional information relating to prostaglandins and their receptors is described in Goodman & Gillman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ninth edition, McGraw-Hill, New York, 1996, Chapter 26, pages 601-616.

Thus antagonists which can selectively treat the above mentioned conditions by acting on the IP receptor, are desirable.

In the following patent literature compounds related to compounds of general formula I are exemplified. US 5,250,517 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG refers to certain N-hydroxyalkyl amino acid amide derivatives as inhibitors of renin for treating hypertension. US 5,610,176 and US 5,981,755 assigned to Warner-Lambert refer to certain indole derivatives useful as tachykinin receptor antagonists. Certain 2-(arylphenyl)aminoimidazoline derivatives are described as IP antagonists in EP published application EP 902018 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG. PCT published application WO 97/19911 assigned to Thomae refers to certain amino acid derivatives as neuro-peptide Y antagonists. Japanese patent applications JP 06184086 and JP 06072985 disclose certain tetrazolylbiphenylmethylurea derivatives as angiotensin II antagonists. German patent application DE 1934783 assigned to Farbenfabrik Bayer AG and French patent application FR 1554051 assigned to Ciba Ltd refer to the use of biphenylisopropoxycarbonyl derivatives as amino protecting reagents in the synthesis of peptides.

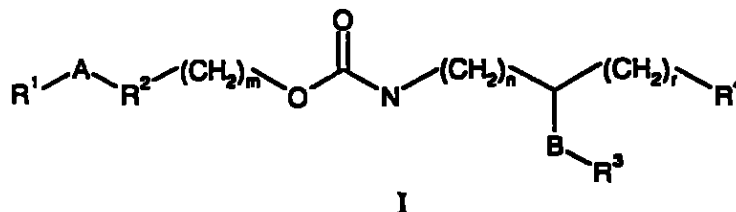
The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain is described in Bley *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 1998, 19 (4), 141-147. Smith *et al.*, *British Journal of Pharmacology* 1998, 124(3), 513-523 refer to characterization of prostanoid receptor-evoked responses in rat sensory neurons. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptors is described in Murata. *et al.*, *Nature* 1997, 388 (6643), 678-682. The pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues is reviewed in Anderson *et al.*, *Pharmacological Reviews* 1993, 45(3), 253-

289
271

308. Coleman *et al*, *Pharmacological Review* 1994, 46(2), 205-229 refer to properties, distribution and structure of prostanoid receptors and their subtypes.

All publications, patents, and patent applications cited herein, whether *supra* or *infra*, are each hereby incorporated by reference in its entirety.

5 Objects of the present invention are compounds comprising the general formula



wherein

- R^1 , R^2 , and R^3 are independently from each other in each occurrence unsubstituted aryl or unsubstituted heteroaryl or
- 10 aryl or heteroaryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, haloalkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkylene-dioxy forming a ring with 2 adjacent carbon atoms of the aryl ring, cyano, nitro, amino, mono- or di-(lower alkyl)amino,
- 15 lower alkyl-aminocarbonyl, aryl-aminocarbonyl, lower alkyl-carbonyl-amino, aryl-carbonylamino, lower alkyl-sulfonylamino, aryl-sulfonylamino, lower alkyl-thio, lower alkyl-sulfonyl, aryl-sulfonyl, lower alkyl-aminosulfonyl, or aryl-aminosulfonyl;
- R^4 is -COOH or tetrazolyl;
- 20 A is independently in each occurrence a single bond, -O(CH₂)_p-, -S(CH₂)_p-, -NR'(CH₂)_p-, -(CH₂)_pO-, -O(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-, -CON-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, or -C≡C-;
- R' is hydrogen or lower alkyl;
- 25 B is independently in each occurrence -(CH₂)_q-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂- or -CH₂N-;
- m, p, and q are each independently in each occurrence 1, 2 or 3;
- n and r are each independently in each occurrence 0, 1, 2 or 3;

290
272

or individual isomers, racemic or non-racemic mixtures of isomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

Preferred are compounds of formula I wherein R^4 is $-\text{COOH}$.

In a preferred embodiment, R^4 is $-\text{COOH}$, R^1 and R^2 are unsubstituted or substituted
5 aryl; more preferably, R^4 is $-\text{COOH}$, R^1 is unsubstituted phenyl or phenyl substituted with
one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, hydroxyl,
alkoxy, or cyano and R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene substituted with one or
more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy,
or cyano; and even more preferably R^4 is $-\text{COOH}$, R^1 is unsubstituted phenyl or phenyl
10 substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower
alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano and R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene
substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower
alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano, and A is a single bond or $-(\text{CH}_2)_p-$.

The following are examples of such compounds:

- 15 2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-(3-indolyl)-propionic acid; or
3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic
acid.

In another preferred embodiment, R^4 is $-\text{COOH}$, R^1 is unsubstituted phenyl or
20 phenyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of
lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano and R^2 is unsubstituted phenylene or
phenylene substituted with one or more substituents selected from the group consisting of
lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano, R^3 is unsubstituted phenyl or phenyl
substituted with one or more substituents selected from lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy,
25 or cyano, A is a single bond, m is 1, n and r are 0, and B is $-\text{CH}_2-$.

In another preferred embodiment, R^4 is $-\text{COOH}$, R^1 is unsubstituted phenyl or
phenyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of
lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano and R^2 is unsubstituted phenylene or
phenylene substituted with one or more substituents selected from the group consisting of
30 lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano, and A is $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, or
 $(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$; in a more preferred embodiment, R^4 is $-\text{COOH}$, R^1 and R^3 are
unsubstituted phenyl or phenyl substituted with one or more substituents selected from
the group consisting of lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, aryl-sulfonylamino or cyano
and R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene substituted with one or more substituents

291
293

2-amino-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)-propionic ester gave (R)-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-4-yl)-propionic acid, 149, mp. 215-217 °C; and

2-amino-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-propionic ester gave (R)-3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-

5 2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid, 150, mp. 243-245 °C.

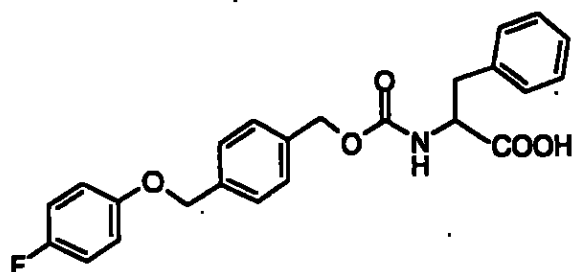
O-benzyl-(D)-serine gave 3-Benzoyloxy-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid, 178, mp. 85.2-95.3 °C.

(R)-2-Amino-3-phenylamino-propionic acid methyl ester gave 2-(Biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenylamino-propionic acid, 179, mp. 143-146 °C

10 (R)-2-Amino-3-(4-methoxyphenylamino)-propionic acid methyl ester gave 2-(Biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-(4-methoxy-phenylamino)-propionic acid, 180, mp 152.6-154.8 °C.

EXAMPLE 7

2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)methyl]benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-propionic acid 40



15

In accordance with the general scheme 8, the following is the preparation of a compound of Formula I, wherein each of R¹ is phenyl or 3-indolyl, R² and R³ are phenyl, A is a single bond; B is -CH₂-; m is 1; and n and r are 0.

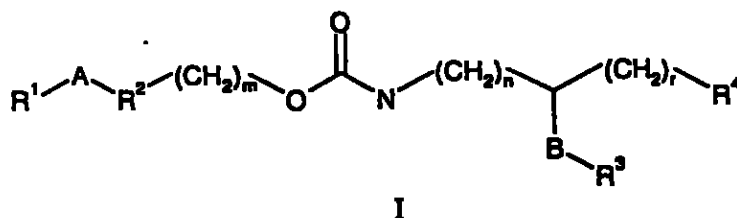
Step 1:

20 4-Chloromethylbenzyl alcohol 36

4-Chloromethylbenzoic acid (20 mmol) was dissolved in 20 ml THF, then 30 ml borane/THF were added. The mixture was stirred for 16 hrs at room temperature, and then quenched with excess methanol. Evaporation yielded about 2.5 g 4-chloromethylbenzyl alcohol 36.

Claims

1. A compound comprising general formula



wherein

- 5 R^1 , R^2 , and R^3 are independently from each other in each occurrence unsubstituted aryl or unsubstituted heteroaryl or aryl or heteroaryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, haloalkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl,
- 10 lower alkylene-dioxy forming a ring with 2 adjacent carbon atoms of the aryl ring, cyano, nitro, amino, mono- or di-(lower alkyl)amino, lower alkyl-aminocarbonyl, aryl-aminocarbonyl, lower alkyl-carbonyl-amino, aryl-carbonylamino, lower alkyl-sulfonylamino, aryl-sulfonylamino, lower alkyl-thio, lower alkyl-sulfonyl, aryl-sulfonyl,
- 15 lower alkyl-aminosulfonyl, or aryl-aminosulfonyl;
- R^4 is -COOH or tetrazolyl;
- A is independently in each occurrence a single bond, -O(CH₂)_p-, -S(CH₂)_p-, -NR'(CH₂)_p-, -(CH₂)_pO-, -O(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-, -CON-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-,
- 20 or -C≡C-;
- R' is hydrogen or lower alkyl;
- B is independently in each occurrence -(CH₂)_q-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂- or -CH₂N-;
- m, p, and q are each independently in each occurrence 1, 2 or 3;
- 25 n and r are each independently in each occurrence 0, 1, 2 or 3;
- or an individual isomer, a racemic or non-racemic mixture of isomers, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. The compound of claim 1, wherein R^4 is -COOH.

3. The compound of claim 2, wherein R^1 and R^2 are unsubstituted or substituted aryl.

283
275

- 90 -

4. The compound of claim 3, wherein R^1 is unsubstituted phenyl or phenyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano and R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano.
5. The compound of claim 4, wherein A is a single bond or $-(CH_2)_p-$.
6. The compound of claim 5, wherein the compound is selected from the group consisting of
- 2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- 10 2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-(3-indolyl)-propionic acid; or
- 3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid.
7. The compound of claim 4, wherein A is $-(CH_2)_pO-$, $-O(CH_2)_p-$ or $-(CH_2)_pO(CH_2)_p-$.
- 15 8. The compound of claim 7, wherein the compound is selected from the group consisting of
- (R)-2-(4-phenoxyethyl-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-(4-phenethyloxy-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- 2-[4-(2-fluoro-phenoxyethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 20 2-(3-fluoro-4-phenoxyethyl-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- 2-[4-(3-fluoro-phenoxyethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(4-phenoxyethyl-benzyloxycarbonylamino)-propionic acid; or
- 2-(4-benzyloxybenzylcarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid.
- 25 9. The compound of claim 2, wherein R^1 is unsubstituted or substituted heteroaryl and R^2 is unsubstituted or substituted aryl.
10. The compound of claim 9, wherein R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene substituted with one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano.
- 30 11. The compound of claim 10, wherein A is a single bond or $-(CH_2)_p-$.
12. The compound of claim 11, which compound is
- (R)-2-(4-Indol-1-ylmethyl-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid.
13. The compound of claim 10, wherein A is $-(CH_2)_pO-$ or $-O(CH_2)_p-$.

294
296

- 91 -

14. The compound of claim 13, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 2-[4-(1*H*-indol-4-ylloxymethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 2-[4-(1*H*-indol-4-ylmethoxy)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 5 2-[4-(1*H*-indol-5-ylmethoxy)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid; or
- 2-[4-(1*H*-indol-4-ylloxymethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid.

15. The compound of claim 2, wherein R^1 and R^2 are unsubstituted or substituted heteroaryl.

16. The compound of claim 15, wherein R^2 is independently in each occurrence
10 selected from the group consisting of indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, or quinolinyl, all unsubstituted or substituted.

17. The compound of claim 16, wherein A is a single bond.

18. The compound of claim 17, wherein the compound is selected from the group
15 consisting of

- (*R*)-2-(5-thiophen-3-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (*R*)-2-[5-(1*H*-indol-4-yl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 20 (*R*)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-(5-pyridin-3-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- (*R*)-2-[5-(1*H*-indol-5-yl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid; or
- (*R*)-2-[2-(1*H*-indol-4-yl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
25 acid.

19. The compound of claim 2, wherein R^1 is unsubstituted or substituted aryl, and R^2 is unsubstituted or substituted heteroaryl.

20. The compound of claim 19, wherein R^1 is unsubstituted phenyl or phenyl substituted with one or more substituents selected from lower alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, or cyano, and R^2 is independently in each occurrence selected from the group consisting of
30 indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, or quinolinyl, all unsubstituted or substituted.

21. The compound of claim 20, wherein A is a single bond or $-(CH_2)_p-$.

2795
277

22. The compound of claim 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

- (S)-2-phenyl-2-(5-phenyl-1*H*-indol-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- (R)-3-phenyl-2-(5-phenyl-benzoxazol-2-ylmethoxycarbonylamino) propionic acid;
- 5 (R)-3-phenyl-2-(2-phenyl-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- (R)-3-phenyl-2-(5-phenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- (R)-2-[2-(4-fluoro-phenyl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 10 (R)-2-[2-(3-cyano-phenyl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
- (R)-3-phenyl-2-(2-phenyl-quinolin-6-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid; or
- (R)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid.

- 15 23. The compound of claim 21, wherein R² is benzofuranyl.

24. The compound of claim 23, wherein the compound is selected from the group consisting of

- (R)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-(2-phenyl-benzofuran-5-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl propionic acid;
- 20 (R)-2-(5-phenyl-benzofuran-3-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- 25 (R)-2-[5-(4-chloro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-[5-(3-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-[5-(4-methoxy-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-
- 30 propionic acid;
- (R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-propionic acid;
- (R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- 35 (R)-2-[5-(4-methyl-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;

- (R)-2-(2-benzyl-benzofuran-5-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-[5-(3-cyano-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
5 acid;
(R)-2-[5-(3-cyano-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
(R)-2-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
10 (R)-2-[5-(2-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-[5-(2,3-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
(R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-[5-(2-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-propionic acid;
15 (R)-2-[5-(2-chloro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
(R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
20 (R)-3-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-propionic acid;
(R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-4-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
(R)-3-(4-bromo-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonyl-
25 amino]-propionic acid;
(R)-3-(4-chloro-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
(R)-3-(3-fluoro-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-propionic acid;
30 (R)-3-(3-fluoro-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
(R)-2-[5-(2,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-[5-(3,4-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-
35 propionic acid;
(R)-2-[5-(2,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;

297
279

(R)-2-[5-(3,4-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;

(R)-2-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;

- 5 2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid; or
2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid.

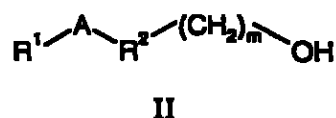
25. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of one or more compounds of any of Claims 1 to 24 in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

- 10 26. The pharmaceutical composition of Claim 25, wherein the compound is suitable for administration to a subject having a disease state which is alleviated by treatment with an IP receptor modulator.

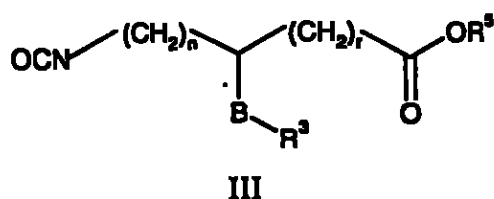
27. The pharmaceutical composition of Claim 25, wherein the compound is suitable for administration to a subject having a disease state which is alleviated by treatment with
15 an IP receptor antagonist.

28. A process for preparing a compound as claimed in Claim 1 which process comprises

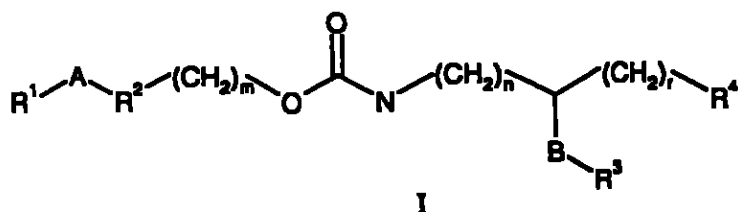
- a) reacting a compound having a general formula



- 20 with a compound of general formula



to provide a compound of the general formula



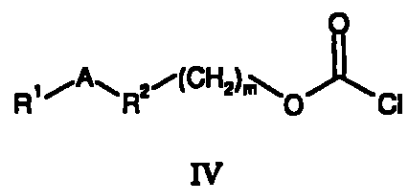
wherein R^5 is C_{1-4} -alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in

2298
280

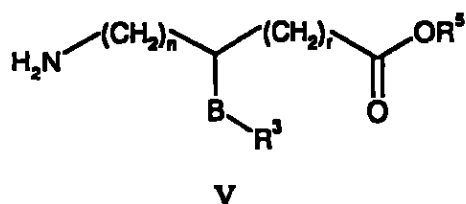
- 95 -

claim 1; or

b) reacting a compound having a general formula

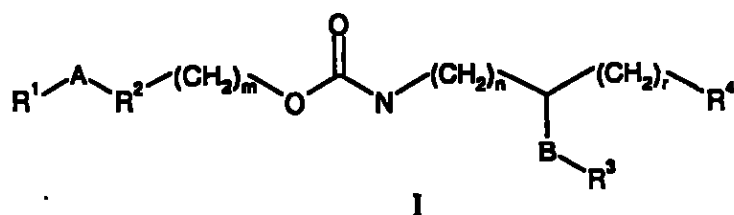


with a compound of general formula



5

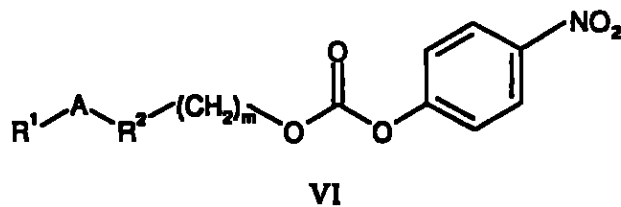
to provide a compound of the general formula



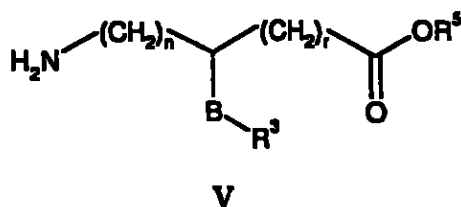
wherein R^5 is C_{1-4} alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in claim 1; or

10

c) reacting a compound having a general formula



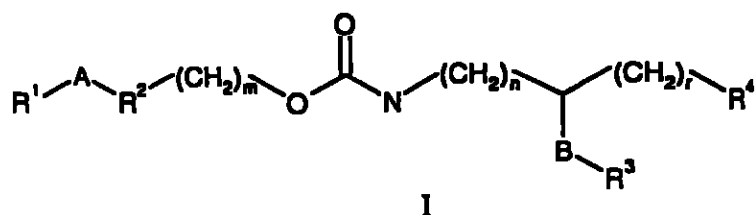
with a compound of general formula



to provide a compound of the general formula

289
281

- 96 -



wherein R' is C₁₋₄ alkyl, and R¹, R², R³, R⁴, A, B, m, n, and r are as defined in claim 1.

29. A compound according to any one of claims 1 to 24 whenever prepared by a process as claimed in Claim 28 or by an equivalent method.

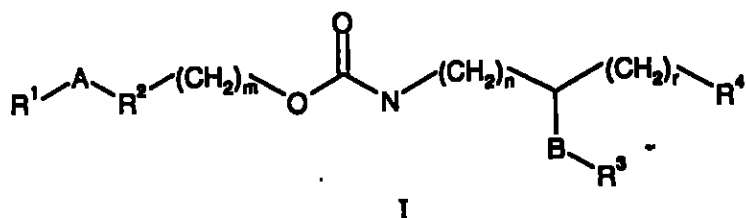
5 30. The use of one or more compounds according to any one of claims 1 to 24 for the treatment or prevention of a disease state.

31. The use of one or more compounds according to any one of claims 1 to 24 for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of a disease state, which is alleviated by treatment with an IP receptor antagonist.

10 32. The invention as hereinbefore described.

300
272

La invención se refiere a compuestos de fórmula general



en donde,

R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente entre sí en cada caso, arilo sin substituir o heteroarilo sin substituir, o arilo o heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, haloalquilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilenio inferior - dioxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo, ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo inferior)amino, alquilo inferior-amino-carbonilo, arilo-aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino, arilo-carbonilamino, alquilo inferior-sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, aril-sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, o arilo-aminosulfonilo;

R^4 es $-\text{COOH}$ o tetrazolilo;

A es independientemente en cada caso, un enlace simple,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}^1(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$,

- O(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-,
 -CON-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, ó -C≡C-;
- R' es hidrógeno o alquilo inferior;
- B es independientemente en cada caso -(CH₂)_q-,
 5 -CH₂O-, -CH₂OCH₂- ó -CH₂N-;
- m, p y q son cada uno independientemente en cada caso 1,
 2 ó 3;
- n y r son cada uno independientemente en cada caso 0,
 1, 2 ó 3;
- 10 o un isómero individual, una mezcla de isómeros
 racémica o no racémica, o una sal farmacéutica-
 mente aceptable o solvato de los mismos.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos
 de fórmula I son especialmente de utilidad como antagonis-
 15 tas de la prostaglandina IP (I₂ ó PGI₂). Las prostaglandinas
 o prostanoides (PGs) son un grupo de compuestos bioactivos
 derivados de los fosfolípidos de la membrana, que están
 formados de ácidos grasos esencialmente de 20 carbonos, y
 contienen tres, cuatro o cinco dobles enlaces, y un anillo
 20 de ciclopentano. Están agrupadas en varias clases principa-
 les designadas por las letras D, E, F, G, H ó I, y se dis-
 tinguen por las substituciones en el anillo de ciclopenta-
 no. Las clases principales se dividen además en subíndices
 1, 2 ó 3, que reflejan sus ácidos grasos precursores. Así
 25 pues, el PGI₂ tiene una estructura de doble anillo, y el
 subíndice 2 indica que está relacionado con el ácido ara-
 quidónico.

La PGI₂ (conocida también como prostaciclina) actúa

302
28A

sensoriales están copulados a la activación tanto de la adenil ciclasa como de la fosfolipasa C, y por lo tanto la proteína quinasa y la proteína quinasa C dependiente de la cAMP, estos receptores pueden ejercer poderosos efectos sobre la actividad del canal iónico y así liberar el neurotransmisor. La evidencia de un papel prominente para los receptores IP en el dolor inflamatorio ha sido obtenido de estudios recientes en ratones transgénicos carentes del receptor IP (T. Murata y col., *Nature* 1997, 388, 678-682).

10 Además de ser mediadoras de la hiperalgesia, las prostaglandinas son conocidas por generarse localmente en la vejiga en respuesta a los estímulos fisiológicos tales como la extensión del músculo liso detrusor, lesiones de la mucosa vesical, y estimulación nerviosa (K. Anderson, *Pharmacological Reviews* 1993, 45(3), 253-308). La PGI₂ es la
15 prostaglandina principal liberada a partir de la vejiga humana. Hay algunas sugerencias de que las prostaglandinas pueden ser una unión entre la extensión del músculo detrusor producido por el llenado de la vejiga y activación de
20 los aferentes de fibra C por la distensión de la vejiga. Se ha propuesto que las prostaglandinas pueden estar involucradas en la patofisiología de los trastornos de la vejiga. Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de la prostaglandina IP se espera que sean de utilidad en el tratamiento de dichas condiciones.
25

Los antagonistas de los receptores IP se espera también que encuentren una utilidad en las alergias respiratorias en donde la producción de PGI₂ en respuesta a un gen

285
303

alérgico está presente, o en condiciones respiratorias tales como el asma.

Información adicional con respecto a las prostaglandinas y sus receptores se describe en *Goodman & Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics* ("Base Farmacológica de la Terapéutica"), novena edición, McGrawHill, Nueva York, 1996, capítulo 26, página 601-616.

Son deseables, los antagonistas que selectivamente pueden tratar las condiciones mencionadas más arriba, actuando sobre el receptor IP.

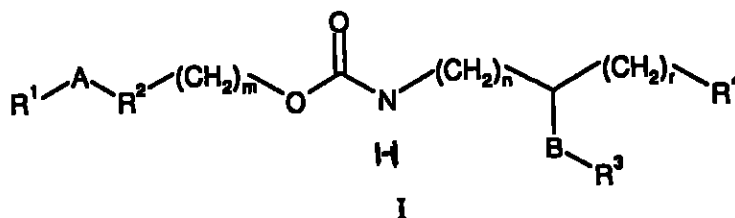
A continuación, figuran ejemplificados los compuestos de la literatura de patentes relacionados con los compuestos de fórmula general I. La patente US 5.250.517 asignada a F. Hoffmann-La Roche se refiere a ciertos derivados de amidas de aminoácido N-hidroxi alquilados, como inhibidores de la renina para el tratamiento de la hipertensión. Las patentes US 5.610.176 y US 5.981.755 asignadas a Warner-Lambert se refieren a ciertos derivados de indol de utilidad como antagonistas del receptor taquiquinina. Ciertos derivados de la 2-(arilfenil)aminoimidazolina están descritos como antagonistas IP en la solicitud publicada de la EP 902018 asignada a F. Hoffmann-La Roche AG. La solicitud PCT publicada de la patente WO 97/19911 asignada a Thomae se refiere a ciertos derivados de aminoácidos como antagonistas del neuro péptido Y. La solicitudes de patente japonesa JP 06184086 y JP 06072985 describen ciertos derivados de la tetrazolilbifenilmetilurea como antagonistas de la angiotensina II. La solicitud de patente alemana DE 1934783

asignada a Farbenfabrik Bayer AG y la solicitud de la patente francesa FR 1554051 asignada a Ciba Ltd se refiere al uso de los derivados de bifenilisopropoxycarbonilo como reactivos protectores de amino en la síntesis de péptidos.

5 El papel de los receptores prostanoideos IP en el dolor inflamatorio está descrito en Bley y col., *Trends in Pharmacological Sciences* 1998, 19(4), 141-147. Smith et al., *British Journal of Pharmacology* 1998, 124(3), 513-523 se refiere a la caracterización de las respuestas evocadas por
10 los receptores prostanoide, en las neuronas sensoriales de la rata. La percepción alterada del dolor y la respuesta inflamatoria en ratones que carecen de receptores de la prostaciclina, está descrito en Murata y col., *Natur* 1997, 388 (6643), 678-682. La farmacología de los músculos lisos
15 del tracto urinario inferior y los tejidos eréctiles del pene están revisados por Anderson y col., *Pharmacological Reviews* 1993, 45(3), 253-308. Coleman y col., *Pharmacological Review* 1994, 46(2), 205-229 se refiere a propiedades, distribución y estructura de los receptores prostanoideos y
20 sus subtipos.

Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patentes que aquí se citan, bien sea supra o infra, son cada una de ellas incorporadas como referencia en su totalidad.

Son objetos de la presente invención los compuestos
25 que comprenden la fórmula general



287305

en donde

R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente entre sí, en cada caso,
arilo sin substituir o heteroarilo sin substituir, o arilo o heteroarilo substituido con uno
o más substituyentes seleccionados del grupo
formado por alquilo inferior, halo, haloalquilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo,
alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior,
alquilenio inferior - dioxilo formando un anillo
con 2 átomos de carbono adyacentes del anillo
de arilo, ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo inferior)amino, alquilo inferior-amino-
carbonilo, arilo-aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino, arilo-carbonilamino, alquilo inferior-sulfonilamino, arilo-sulfonilamino,
alquilo inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, aril-sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, o arilo-aminosulfonilo;
 R^4 es $-COOH$ o tetrazoilo;
A es independientemente en cada caso, un enlace simple,
 $-O(CH_2)_p-$, $-S(CH_2)_p-$, $-NR^1(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$,
 $-O(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCO(CH_2)_n-$,
 $-CON-$, $-(CH_2)_p-$, $-HC=CH-$, ó $-C\equiv C-$;
 R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;
B es independientemente en cada caso $-(CH_2)_q-$,
 $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$ ó $-CH_2N-$;
m, p y q son cada uno independientemente en cada caso 1,

288

2 ó 3;

n y r son cada uno independientemente en cada caso 0,
1, 2 ó 3;

5 o isómeros individuales, mezclas de isómeros
racémicas o no racémicas, o sales farmacéutica-
mente aceptables o solvatos de los mismos

Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde R⁴
es -COOH.

10 En una versión preferida, R⁴ es -COOH, R¹ y R² son ari-
lo sin substituir o substituido; con mayor preferencia R⁴ es
-COOH, R¹ es fenilo sin substituir o fenilo substituido con
uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado
por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano y
R² es fenileno sin substituir o fenileno substituido con
15 uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado
por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano; e
incluso con mayor preferencia R⁴ es -COOH, R¹ es fenilo sin
substituir o fenilo substituido con uno o más substituyen-
tes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior,
20 halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, y R² es fenileno sin
substituir o fenileno substituido con uno o más substitu-
yentes seleccionados del grupo formado por alquilo infe-
rior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, y A es un enlace
sencillo ó -(CH₂)_p-.

25 Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-
propiónico;

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-

307
289

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(3-indolil)propiónico, 144, p.f. 180,1-180,6°C;

Acido (R)-2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico, 145, p.f. 156,7-157,2°C;

5 Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(1-propil-1H-indol-3-il)-propiónico, 146, p.f. 136-138,3°C;

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)-propiónico, 147, p.f. 136,8-138,5°C; y

10 Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(1-isopropil-1H-indol-3-il)-propiónico, 148, p.f. 143,1-144,8°C.

De manera similar, reemplazando el hidrocloruro del éster metílico de la fenilalanina en el paso 2, con los hidroccloruros de los ésteres 2-amino-3-heteroaril propiónicos apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

15 con el éster 2-amino-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-il)-propiónico, se obtuvo el ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-il)-propiónico, 149, p.f. 215-217°C; y

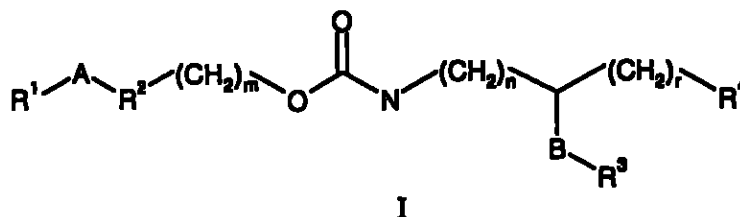
con el éster 2-amino-(1H-benzoimidazol-2-il)-propiónico, se obtuvo el ácido (R)-3-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico, 150 p.f. 243-245°C;

con el ácido O-bencil-(D)-serina se obtuvo el ácido 3-benciloxi-2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico, 25 178, p.f. 85,2-95,3°C;

con el éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-fenil-amino-propiónico, se obtuvo el ácido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-amino-propiónico, 179, p.f. 143-

308
290REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende la fórmula general:



en donde,

R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente entre sí en cada caso, arilo sin substituir o heteroarilo sin substituir, o arilo o heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, haloalquilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilenos inferior - dioxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo, ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo inferior)amino, alquilo inferior-amino-carbonilo, arilo-aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino, arilo-carbonilamino, alquilo inferior-sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, aril-sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, o arilo-aminosulfonilo;

R^4 es $-\text{COOH}$ o tetrazolilo;

A es independientemente en cada caso, un enlace simple,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}^1(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$,

201 309

$-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$,
 $-\text{CON}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$, ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R' es hidrógeno o alquilo inferior;

B es independientemente en cada caso $-(\text{CH}_2)_q-$,

5 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ó $-\text{CH}_2\text{N}-$;

m, p y q son cada uno independientemente en cada caso 1,
 2 ó 3;

n y r son cada uno independientemente en cada caso 0,
 1, 2 ó 3;

10 o un isómero individual, una mezcla de isómeros racémica o no racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R' es $-\text{COOH}$.

15 3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 son arilo sin substituir o substituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^1 es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano y R^2 es fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano.

25 5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde A es un enlace sencillo ó $-(\text{CH}_2)_p-$.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-pro-

292 310

piónico;

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-indo-
lil)-propiónico; ó

Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(bifenil-4-
5 ilmetoxicarbonilamino)-propiónico.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde A
es $-(CH_2)_pO-$, $-O(CH_2)_p-$, ó $-(CH_2)_pO(CH_2)_p-$.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el
compuesto se selecciona del grupo formado por:

10 Acido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxicarbonilamino)-3-
fenil-propiónico;

Acido (R)-2-(4-fenetiloxi-benciloxicarbonilamino)-3-
fenil-propiónico;

Acido 2-[4-(2-fluoro-fenoximetil)-benciloxicarbonil-
15 amino]-3-fenil-propiónico;

Acido 2-(3-fluoro-4-fenoximetil-benciloxicarbonil-
amino)-3-fenil-propiónico;

Acido 2-[4-(3-fluoro-fenoximetil)-benciloxicarbonil-
amino]-3-fenil-propiónico;

20 Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(4-fenoxime-
til-benciloxicarbonilamino)-propiónico; ó

Acido 2-(4-benciloxibencilcarbonilamino)-3-fenil-pro-
piónico.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1
25 es heteroarilo sin substituir o substituido, y R^2 es arilo
sin substituir o substituido.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^2
es fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o

311
243

más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo o ciano.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es un enlace simple ó $-(CH_2)_p-$.

5 12. El compuesto de la reivindicación 11, el cual compuesto es el:

ácido (R)-2-(4-indol-1-ilmetil-benciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico.

10 13. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es $-(CH_2)_pO-$ ó $-O(CH_2)_p-$.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

15 Acido 2-[4-(1H-indol-4-ilmetoxi)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

Acido 2-[4-(1H-indol-5-ilmetoxi)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico; ó

20 Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

15. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 son heteroarilo sin substituir o substituido.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^2 está independientemente en cada caso, seleccionado del grupo formado por indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos.

25

312
294

17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde A es un enlace sencillo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

5 Acido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

 Acido (R)-2-[5-(1H-indol-4-il)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

 Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

 Acido (R)-2-[5-(1H-indol-5-il)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico; ó

 Acido (R)-2-[2-(1H-indol-4-il)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico.

15 19. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R¹ es arilo sin substituir o substituido, y R² es heteroarilo sin substituir o substituido.

 20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R¹ es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcóxilo, o ciano, y R² está independientemente en cada caso, seleccionado del grupo formado por indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos.

 21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde A es un enlace sencillo ó -(CH₂)_p-.

29313

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido (S)-2-fenil-2-(5-fenil-1H-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

5 Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxicarbonilamino)propiónico;

Acido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

10 Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

15 Acido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-quinolin-6-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico; ó

Acido (R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico.

20 23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R² es benzofuranilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

25 Acido (R)-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-3-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

34.
296

Acido (R)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico

Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

5 Acido (R)-2-[5-(4-cloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

10 Acido (R)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

15 Acido (R)-2-[5-(4-metil-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-(2-bencil-benzofuran-5-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

20 Acido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzofuran-2-il-metoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

25 Acido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-il-metoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

315
297

Acido (R)-2-[5-(2,3-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

5 Acido (R)-2-[5-(2-cloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

Acido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

10 Acido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

Acido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-4-il-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

15 Acido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

20 Acido (R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

25 Acido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

Acido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-piridin-4-il-propiónico; ó

5 Acido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-piridin-3-il-propiónico.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en mezcla con
10 una o más cargas farmacéuticamente aceptables.

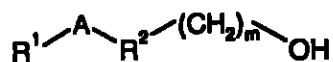
26. Una composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el compuesto es adecuado para la administración a un sujeto que tiene un estado de la enfermedad que es aliviado mediante el tratamiento con un modulador del
15 receptor IP.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el compuesto es adecuado para la administración a un sujeto que tiene un estado de la enfermedad que es aliviado mediante el tratamiento con un antagonista del
20 receptor IP.

28. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula general

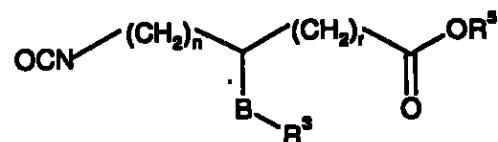
25



II

299³¹⁷

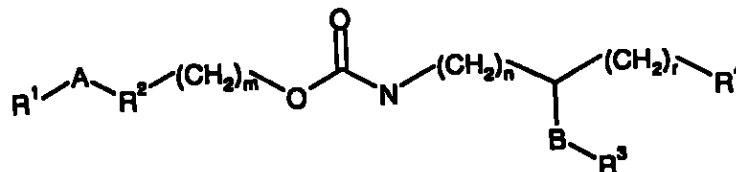
con un compuesto de fórmula general



III

5

para proporcionar un compuesto de fórmula general



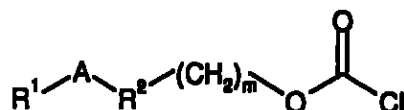
I

10

en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; ó

b) reacción de un compuesto de fórmula general

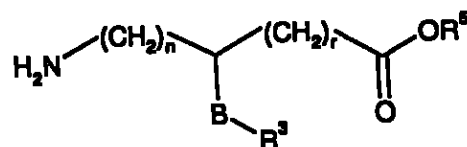
15



IV

con un compuesto de fórmula general

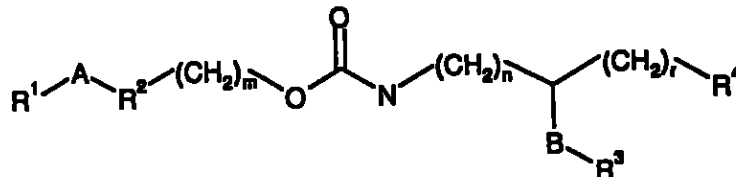
20



V

para proporcionar un compuesto de fórmula general

25

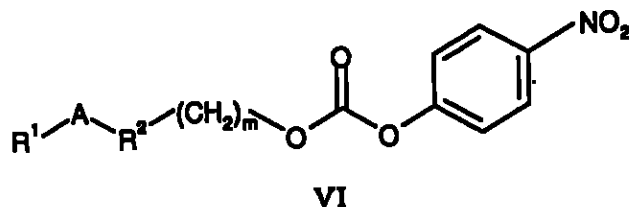


I

en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; ó

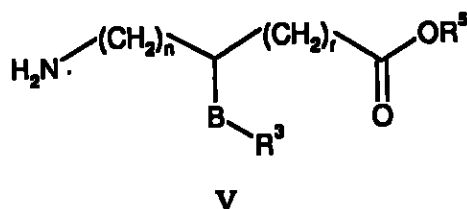
c) reacción de un compuesto de fórmula general

5



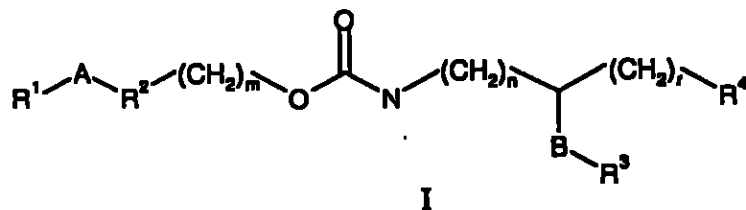
con un compuesto de fórmula general

10



15

para proporcionar un compuesto de fórmula general



20

en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, siempre que esté preparado mediante un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 28 ó por un método equivalente.

301 39.

30. El empleo de uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24 para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad.

5 31. El empleo de uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad, el cual es aliviado mediante el tratamiento con un antagonista del receptor IP.

32. La invención como se ha descrito hasta aquí.

10

15

20

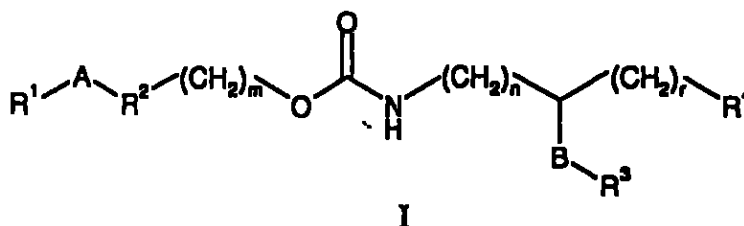
25

320
~~202~~

**CAPITULO REIVINDICATORIO TAL COMO FUE
MODIFICADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO
CON SU TRADUCCION**

Claims

1. A compound comprising general formula



wherein

- 5 R^1 , R^2 , and R^3 are independently from each other in each occurrence unsubstituted aryl or unsubstituted heteroaryl or aryl or heteroaryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of (C₁-C₆)-alkyl, halo, haloalkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
- 10 (C₁-C₆)-alkylene-dioxy forming a ring with 2 adjacent carbon atoms of the aryl ring, cyano, nitro, amino, mono- or di-[(C₁-C₆)-alkyl]amino, (C₁-C₆)-alkyl-aminocarbonyl, aryl-aminocarbonyl, (C₁-C₆)-alkyl-carbonyl-amino, aryl-carbonylamino, (C₁-C₆)-alkyl-sulfonylamino, aryl-sulfonyl-amino, (C₁-C₆)-alkyl-thio, (C₁-C₆)-alkyl-sulfonyl, aryl-sulfonyl,
- 15 (C₁-C₆)-alkyl-aminosulfonyl, or aryl-aminosulfonyl;
- R^4 is -COOH or tetrazolyl;
- A is independently in each occurrence a single bond, -O(CH₂)_p-, -S(CH₂)_p-, -NR'(CH₂)_p-, -(CH₂)_pO-, -O(CH₂)_pO-, -O(CH₂)_pCO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-, -CONH-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-,
- 20 or -C=C-;
- R' is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;
- B is independently in each occurrence -(CH₂)_q-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂- or -CH₂NH-;
- m, p, and q are each independently in each occurrence 1, 2 or 3;
- 25 n and r are each independently in each occurrence 0, 1, 2 or 3;
- or an individual isomer, a racemic or non-racemic mixture of isomers, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
-) with the proviso that 3-benzyloxy-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid is excluded.

2. The compound of claim 1, wherein R^4 is $-\text{COOH}$.
3. The compound of claim 2, wherein R^1 and R^2 are unsubstituted or substituted aryl.
4. The compound of claim 3, wherein R^1 is unsubstituted phenyl or phenyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, halo, hydroxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxy, or cyano and R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, halo, hydroxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxy, or cyano.
5. The compound of claim 4, wherein A is a single bond or $-(\text{CH}_2)_p-$.
6. The compound of claim 5, wherein the compound is selected from the group consisting of
- 2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-3-(3-indolyl)-propionic acid; or
3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid.
7. The compound of claim 4, wherein A is $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ or $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$.
8. The compound of claim 7, wherein the compound is selected from the group consisting of
- (R)-2-(4-phenoxyethyl-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-(4-phenethyloxy-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
2-[4-(2-fluoro-phenoxyethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
2-(3-fluoro-4-phenoxyethyl-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
2-[4-(3-fluoro-phenoxyethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(4-phenoxyethyl-benzyloxycarbonylamino)-propionic acid; or
2-(4-benzyloxybenzylcarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid.
9. The compound of claim 2, wherein R^1 is unsubstituted or substituted heteroaryl and R^2 is unsubstituted or substituted aryl.
10. The compound of claim 9, wherein R^2 is unsubstituted phenylene or phenylene substituted with one or more substituents selected from the group consisting of $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, halo, hydroxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxy, or cyano.
11. The compound of claim 10, wherein A is a single bond or $-(\text{CH}_2)_p-$.

12. The compound of claim 11, which compound is
(R)-2-(4-Indol-1-ylmethyl-benzyloxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid.

13. The compound of claim 10, wherein A is $-(CH_2)_pO-$ or $-O(CH_2)_p-$.

14. The compound of claim 13, wherein the compound is selected from the group
5 consisting of

2-[4-(1*H*-indol-4-ylloxymethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
2-[4-(1*H*-indol-4-ylmethoxy)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
2-[4-(1*H*-indol-5-ylmethoxy)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid; or
2-[4-(1*H*-indol-4-ylloxymethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid.

10 15. The compound of claim 2, wherein R^1 and R^2 are unsubstituted or substituted heteroaryl.

16. The compound of claim 15, wherein R^2 is independently in each occurrence
selected from the group consisting of indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl,
benzothiophenyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, or quinolinyl, all unsubstituted or
15 substituted.

17. The compound of claim 16, wherein A is a single bond.

18. The compound of claim 17, wherein the compound is selected from the group
consisting of

(R)-2-(5-thiophen-3-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic
20 acid;
(R)-2-[5-(1*H*-indol-4-yl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid;
(R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-(5-pyridin-3-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-
propionic acid;
25 (R)-2-[5-(1*H*-indol-5-yl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid; or
(R)-2-[2-(1*H*-indol-4-yl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid.

19. The compound of claim 2, wherein R^1 is unsubstituted or substituted aryl, and R^2
30 is unsubstituted or substituted heteroaryl.

20. The compound of claim 19, wherein R^1 is unsubstituted phenyl or phenyl
substituted with one or more substituents selected from (C_1-C_6) -alkyl, halo, hydroxyl,
 (C_1-C_6) -alkoxy, or cyano, and R^2 is independently in each occurrence selected from the

group consisting of indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzimidazolyl, isoquinoliny, or quinoliny, all unsubstituted or substituted.

21. The compound of claim 20, wherein A is a single bond or $-(CH_2)_p-$.

22. The compound of claim 21, wherein the compound is selected from the group
- 5 consisting of
- (S)-2-phenyl-2-(5-phenyl-1H-indol-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
(R)-3-phenyl-2-(5-phenyl-benzoxazol-2-ylmethoxycarbonylamino) propionic acid;
(R)-3-phenyl-2-(2-phenyl-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
(R)-3-phenyl-2-(5-phenyl-2,3-dihydro-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-
10 propionic acid;
(R)-2-[2-(4-fluoro-phenyl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid;
(R)-2-[2-(3-cyano-phenyl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-
propionic acid;
15 (R)-3-phenyl-2-(2-phenyl-quinolin-6-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid; or
(R)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-benzoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-
propionic acid.

23. The compound of claim 21, wherein R^2 is benzofuranyl.

24. The compound of claim 23, wherein the compound is selected from the group
- 20 consisting of
- (R)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-(2-phenyl-benzofuran-5-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl propionic acid;
(R)-2-(5-phenyl-benzofuran-3-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
(R)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
25 acid;
3-(3-benzenesulfonylamino-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonyl-
amino)-propionic acid;
(R)-2-[5-(4-chloro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid;
30 (R)-2-[5-(3-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid;
(R)-2-[5-(4-methoxy-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-
propionic acid;
(R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonyl-
35 amino]-propionic acid;

- (R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- (R)-2-[5-(4-methyl-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 5 (R)-2-(2-benzyl-benzofuran-5-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-[5-(3-cyano-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 10 (R)-2-[5-(3-cyano-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
- (R)-2-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-2-[5-(2-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- 15 (R)-2-[5-(2,3-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-[5-(2-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-propionic acid;
- 20 (R)-2-[5-(2-chloro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
- (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
- (R)-3-(4-chloro-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonyl-
- 25 amino]-propionic acid;
- (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-4-yl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-phenyl-propionic acid;
- (R)-3-(4-bromo-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonyl-
- amino]-propionic acid;
- 30 (R)-3-(4-chloro-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- (R)-3-(3-fluoro-phenyl)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-propionic acid;
- (R)-3-(3-fluoro-phenyl)-2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid;
- 35 (R)-2-[5-(2,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;

- (R)-2-[5-(3,4-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
 (R)-2-[5-(2,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
 5 (R)-2-[5-(3,4-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
 (R)-2-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid;
 2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid; or
 10 2-(5-phenyl-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid.

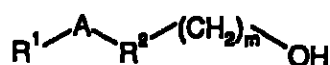
25. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of one or more compounds of any of Claims 1 to 24 in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

26. The pharmaceutical composition of Claim 25, wherein the compound is suitable
 15 for administration to a subject having a disease state which is alleviated by treatment with an IP receptor modulator.

27. The pharmaceutical composition of Claim 25, wherein the compound is suitable for administration to a subject having a disease state which is alleviated by treatment with an IP receptor antagonist.

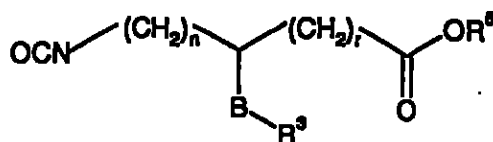
- 20 28. A process for preparing a compound as claimed in Claim 1 which process comprises

a) reacting a compound having a general formula



II

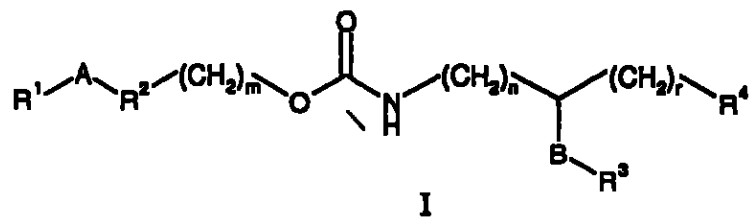
with a compound of general formula



III

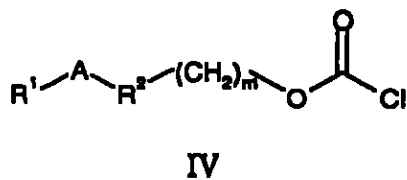
25 to provide a compound of the general formula

- 95 -

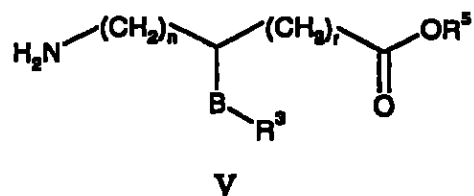


wherein R^5 is C_{1-4} -alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in claim 1; or

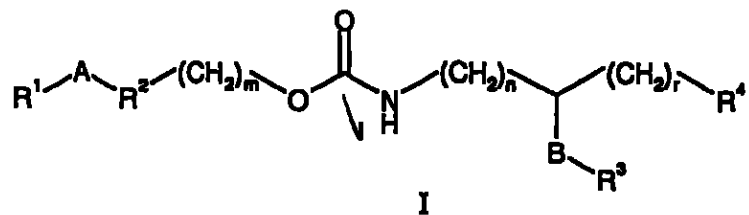
b) reacting a compound having a general formula



with a compound of general formula

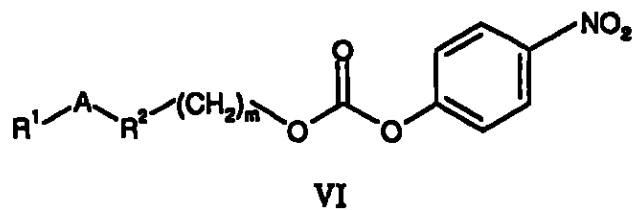


to provide a compound of the general formula



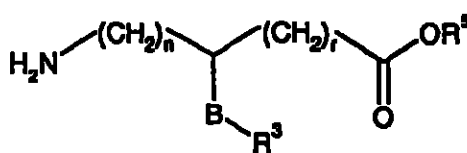
wherein R^5 is C_{1-4} alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in claim 1; or

c) reacting a compound having a general formula



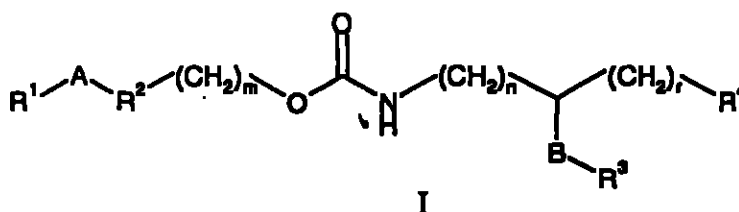
with a compound of general formula

- 96 -



V

to provide a compound of the general formula



I

wherein R^5 is C_{1-4} alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in claim 1.

5 29. A compound according to any one of claims 1 to 24 whenever prepared by a process as claimed in Claim 28 or by an equivalent method.

30. The use of one or more compounds according to any one of claims 1 to 24 for the treatment or prevention of a disease state.

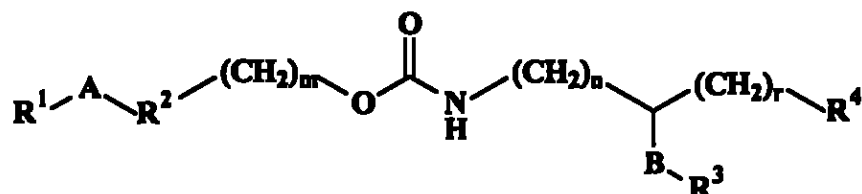
10 31. The use of one or more compounds according to any one of claims 1 to 24 for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of a disease state, which is alleviated by treatment with an IP receptor antagonist.

32. The invention as hereinbefore described.

329
311REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto que comprende la fórmula general:



I

en donde,

R¹, R², y R³ son independientemente entre si en cada caso,

- 10 arilo sin substituir o heteroarilo sin substituir,
o arilo o heteroarilo substituido con uno o más
substituyentes seleccionados del grupo formado por
alquilo (C₁-C₆), halo, haloalquilo,
trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo,
15 alcóxilo (C₁-C₆), alcóxicarbonilo (C₁-C₆),
alquileno (C₁-C₆) - dioxilo formando un anillo con
2 átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo,
ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo (C₁-C₆))
amino, alquilo (C₁-C₆)-aminocarbonilo,
20 ariloaminocarbonilo, alquilo (C₁-C₆)-carbonilamino,
arilo-carbonilamino, alquilo C₁-C₆)-sulfonilamino,
arilo-sulfonilamino, alquilo (C₁-C₆)-tio, alquilo
(C₁-C₆)-sulfonilo, arilsulfonilo, alquilo (C₁-C₆)-
aminosulfonilo, o arilo-aminosulfonilo;
25 R⁴ es -COOH o tetrazolilo;
A es independientemente en cada caso, un enlace
simple,
-O(CH₂)_p-, -S(CH₂)_p-, -NR'(CH₂)_p-, -(CH₂)_pO-,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$,
 $-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$, ó $-\text{C} \equiv \text{C}-$;

5 R' es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

B es independientemente en cada caso $-(\text{CH}_2)_q-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ó $-\text{CH}_2\text{NH}-$

m, p y q son cada uno independientemente en cada caso 1,
 2 ó 3;

10 n y r son cada uno independientemente en cada caso 0,
 1, 2 ó 3;

o un isómero individual, una mezcla de isómeros racémica o no racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Con la condición de que el ácido 3-benciloxi-2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico está
 15 excluido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 es $-\text{COOH}$.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1
 20 y R^2 son arilo sin substituir o substituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^1 es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C_1-C_6), halo, hidroxilo, alcóxilo (C_1-C_6), o ciano y R^2 es
 25 fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C_1-C_6), halo, hidroxilo, alcóxilo (C_1-C_6), o ciano.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde A es un enlace sencillo ó $-(\text{CH}_2)_p-$.

30 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-pro-

piónico;

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(3-indolil)-propiónico; ó

Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde A es $-(CH_2)_pO-$, $-O(CH_2)_p-$, ó $-(CH_2)_pO(CH_2)_p-$.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-(4-fenetiloxi-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido 2-[4-(2-fluoro-fenoximetil)-benciloxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido 2-(3-fluoro-4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido 2-[4-(3-fluoro-fenoximetil)-benciloxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-propiónico; ó

Acido 2-(4-benciloxibencilcarbonilamino)-3-fenil-propiónico.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es heteroarilo sin substituir o substituido, y R^2 es arilo sin substituir o substituido.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^2 es fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o

332
3/4

más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo (C_1-C_6), halo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_6) o ciano.

5 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es un enlace simple ó $-(CH_2)_p-$.

12. El compuesto de la reivindicación 11, el cual compuesto es el:

10 ácido (R)-2-(4-indol-1-ilmetil-benciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico.

13. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es $-(CH_2)_pO-$ ó $-O(CH_2)_p-$.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

15 Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

Acido 2-[4-(1H-indol-4-ilmetoxi)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

20 Acido 2-[4-(1H-indol-5-ilmetoxi)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico; ó

Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

15. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 son heteroarilo sin substituir o substituido.

25 16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^2 está independientemente en cada caso, seleccionado del grupo formado por indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde A es un enlace sencillo.

5 18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

10 Acido (R)-2-[5-(1H-indol-4-il)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(1H-indol-5-il)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico; ó

15 Acido (R)-2-[2-(1H-indol-4-il)-benzoxazol-5-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico.

19. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R¹ es arilo sin substituir o substituido, y R² es heteroarilo sin substituir o substituido.

20 20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R¹ es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), halo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), o ciano, y R² está independientemente en cada caso, seleccionado del grupo
25 formado por indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidaxolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde A
30 es un enlace sencillo ó -(CH₂)_p-.

31634

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido (S)-2-fenil-2-(5-fenil-1H-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

5 Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxicarbonilamino)propiónico;

Acido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

10 Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

15 Acido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-quinolin-6-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico; ó

Acido (R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico.

20 23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R² es benzofuranilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

Acido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

25 Acido (R)-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-3-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

317335

Acido (R)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico

Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

5 Acido (R)-2-[5-(4-cloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

10 Acido (R)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

15 Acido (R)-2-[5-(4-metil-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-(2-bencil-benzofuran-5-ilmetoxycarbonil-amino)-3-fenil-propiónico;

20 Acido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzofuran-2-il-metoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

25 Acido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-il-metoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico;

318336

Acido (R)-2-[5-(2,3-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

5 Acido (R)-2-[5-(2-cloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

Acido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

10 Acido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

Acido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-4-il-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

15 Acido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico;

20 Acido (R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico;

25 Acido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

Acido (R)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

319337

Acido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

5 Acido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-piridin-4-il-propiónico; 6

Acido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-piridin-3-il-propiónico.

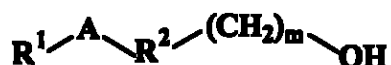
25. Una composición farmacéutica que comprende una
10 cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

26. Una composición farmacéutica de la reivindicación
15 25, en donde el compuesto es adecuado para la administración a un sujeto que tiene un estado de la enfermedad que es aliviado mediante el tratamiento con un modulador del receptor IP.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación
20 25, en donde el compuesto es adecuado para la administración a un sujeto que tiene un estado de la enfermedad que es aliviado mediante el tratamiento con un antagonista del receptor IP.

28. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

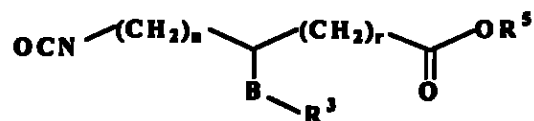
25 a) reacción de un compuesto de fórmula general



II

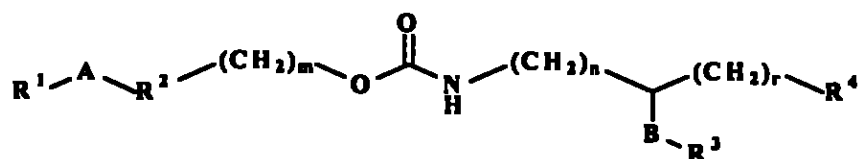
320³³⁸

con un compuesto de fórmula general



III

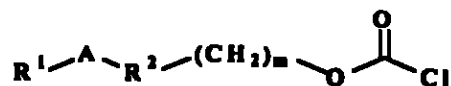
para proporcionar un compuesto de fórmula general



I

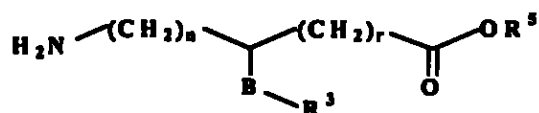
en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; ó

(b) reacción de un compuesto de fórmula general



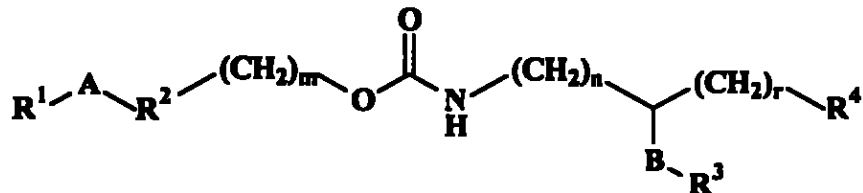
IV

con un compuesto de fórmula general



V

para proporcionar un compuesto de fórmula general

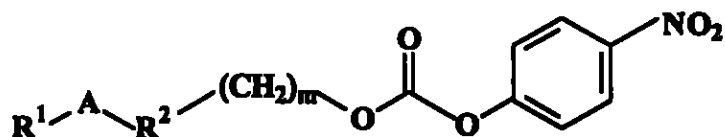


I

321339

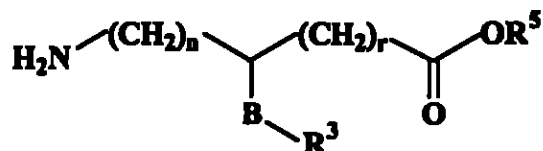
en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; ó

c) reacción de un compuesto de fórmula general



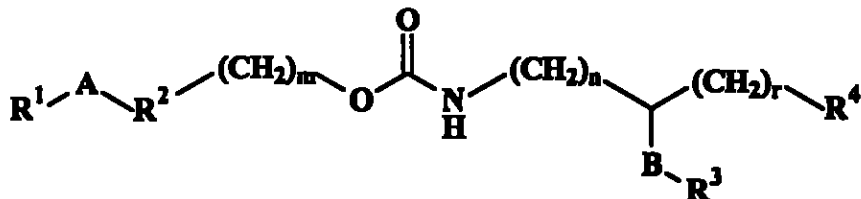
VI

con un compuesto de fórmula general



V

para proporcionar un compuesto de fórmula general



I

en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, siempre que esté preparado mediante un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 28 ó por un método equivalente.

322 340

30. El empleo de uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24 para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad.

5 31. El empleo de uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad, el cual es aliviado mediante el tratamiento con un antagonista del receptor IP.

32. La invención como se ha descrito hasta aquí.

10

15

20

25