

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN- LA ROCHE A.G

Dirección: 124Grenzacherstrasse
CH-4070 Basle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Ver Anexo

Dirección: Ver Anexo

Nacionalidad o Domicilio: Ver Anexo

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/02597

Fecha: Marzo 8, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/88591 A1

Fecha: Septiembre 20, 2001

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE ACIDOS CARBOXILICOS COMO ANTAGONISTAS DE IP"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C271/22

A61K 31/325

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

Marzo 16, 2000

60/190,129

US

Noviembre 10, 2000

60/247,129

⑨

Comprobante de Pago No. 02-57,014

Fecha: Agosto 28, 2002

ANEXO**INVENTORES**

COURNOYER, Richard, Leo

KEITZ, Paul, Francis

LOWRIE, Lee, Edwin, Jr.

MUEHLDOERF, Alexander, Victor

O'YANG, Counde

YASUDA, Dennis, Mitsugu

DIRECCIONES

10 Coventry Court, San Francisco, CA 94127-1631 (US).

750 Barbour Drive, Redwood City, CA 94062 (US).

3430 Warburton Avenue 18, Santa Clara, CA 95051 (US).

756 Dona Avenue, Sunnyvale, CA 94087 (US).

1420 Bellingham Way, Sunnyvale, CA 94087 (US).

56 Jim Elder Drive, Campbell, CA 95008 (US).

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02081500 00000000 Folios: 492
Fecha (AMB): 2002-09-12 16:01:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 57,014
FECHA : AGOSTO 28 DE 2002

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2406993	28/08/2002	2,756,900.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

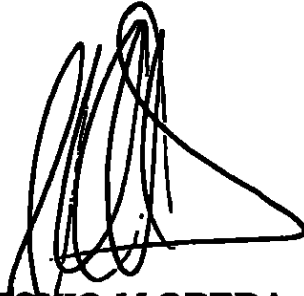
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

 Industrias y Comercio		FORMATO DE DIGITALIZACION		 Royal Technologies S.A.	
		RELACION DE ANEXOS			
Expediente No		02081580		No de Folio	
Item		No de Unidades			
1	CD				
2	DVD				
3	REVISTA				
4	LIBRO				
5	PERIODICO				
6	DISQUETES				
7	SOBRE DE MANILA	1			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA				
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO				
10	OTROS:				
Observaciones: Arte final					

Folios 6, 7, 8. ČITANOSTI POSILJEN
I TAJETI NACHOD

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/02597

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C271/22 C07C311/21 C07C311/08 C07D307/80 C07D309/04
C07D209/12 C07D263/56 C07D405/04 A61K31/325 A61K31/34
A61K31/38 A61K31/40 A61K31/42 A61K31/44 A61P7/04
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, CHEM ABS DATOS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 97 34865 A (STILZ HANDS ULRICH; KNOLLE JOCHEN (DE); WEHNER VOLKMAR (DE); BERNAR) Septiembre 25, 1997 (1997-09-25) Página 64; ejemplo 29	1,2,15
X	HONG ET AL.: "Synthesis and N- and C-terminal Extension of peptidyl alpha, alpha-difluoroalkyl Ketones" TETRAHEDRON LETTERS. Vol.33, no. 6, 1992, páginas 741-744 XP002172017 Página 742	1-5
A	EP 0 902 018 A (HOFFMANN LA ROCHE) Marzo 17, 1999 (1999-03-17) página 56 - página 58; Reivindicación 1 página 59; reivindicaciones 21-25	1,25,29,30,32

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 13 de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Agosto 1 de 2001

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bader, K

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/02597

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 A61P29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 13 de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Agosto 1 de 2001

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bader, K

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

02/07/01

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/02597

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9734865 A	25-09-1997	FR 2746394 A	26-09-1997
		AP 806 A	28-01-2000
		AU 728852 B	18-01-2001
		AU 2296697 A	10-10-1997
		BG 102778 A	31-05-1999
		BR 9708231 A	03-08-1999
		CN 1219165 A	09-06-1999
		CZ 9802888 A	17-03-1999
		EP 0888292 A	07-01-1999
		HR 970163 A	31-08-1998
		HU 9902495 A	29-11-1999
		JP 2000506879 T	06-06-2000
		LT 98145 A,B	25-03-1999
		LV 12207 A	20-01-1999
		LV 12207 B	20-03-1999
		NO 984352 A	19-11-1998
		PL 329034 A	01-03-1999
		SI 9720021 A	30-04-1999
		SK 124998 A	06-08-1999
		TR 9801846 T	21-12-1998
		US 6221907 B	24-04-2001
EP 0902018 A	17-03-1999	AU 8309498 A	18-03-1999
		BR 9803373 A	24-04-2001
		CA 2245755 A	04-03-1999
		CN 1216762 A	19-05-1999
		CZ 9802781 A	14-04-1999
		HR 980487 A	30-06-1999
		HU 9801950 A	29-03-1999
		JP 3040752 B	15-05-2000
		JP 11140057 A	25-05-1999
		NO 984044 A	05-03-1999
		PL 328363 A	15-03-1999
		TR 9801735 A	22-03-1999
		US 6184242 B	06-02-2001
		ZA 9807925 A	04-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/EP 01/02597

F Hoffmann C.

20 653

26
9

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C271/22 C07C311/21 C07C311/08 C07D307/80 C07D309/04
C07D209/12 C07D263/56 C07D405/04 A61K31/325 A61K31/34
A61K31/38 A61K31/40 A61K31/42 A61K31/44 A61P7/04

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)

IPC 7 C07C 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 34865 A (STILZ HANS ULRICH ;KNOLLE JOCHEN (DE); WEHNER VOLKMAR (DE); BERNAR) 25 September 1997 (1997-09-25) page 64; example 29	1,2,15
X	HONG ET AL.: "Synthesis and N- and C-terminal Extension of Peptidyl alpha, alpha-difluoroalkyl ketones" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 6, 1992, pages 741-744, XP002172017 page 742	1-5
A	EP 0 902 018 A (HOFFMANN LA ROCHE) 17 March 1999 (1999-03-17) page 56 -page 58; claim 1 page 59; claims 21-25	1,25,29, 30,32

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2001

Date of making of the international search report

01/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bader, K

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Septiembre 20 de 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/68591 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 271/22.
311/21, 311/08, C07D 307/80, 309/04, 209/12, 263/56, 405/04, A61K
31/325, 31/34, 31/38, 31/40, 31/42, 31/44, A61P 7/04

(74) Agentes: POPPE, Regula; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle
(CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/02597

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AL, AM, AT, AAU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 8 de 2001
(08.03.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/190,129 Marzo 16 de 2000 (16.03.2000) US
60/247,129 Noviembre 10 de 2000 (10.11.2000) US

Publizando:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(71) Solicitante: F. Hoffmann- La Roche AG (CH/CH);
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

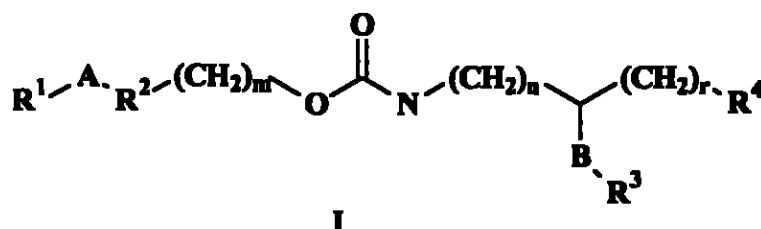
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: COURNOYER, Richard, Leo; 10 Coventry
Court, San Francisco, CA 94127-1631 (US). KEITZ, Paul, Francis;
750 Barbours Drive, Redwood City, CA 94062 (US) LOWRIE, Lee,
Edwin, Jr.; 3430 Warburton Avenue 18, Santa Clara, CA 95051 (US).
MUEHLDOERF, Alexander, Victor; 756 Dona Avenue, Sunnyvale,
CA 94087 (US). O'YANG, Counde; 1420 Bellingham Way,
Sunnyvale, CA 94087 (US). YASUDA, Dennis, Mitsugu; 56 Jim
Elder Drive, Campbell, CA 95008 (US).

(54) Título:

"DERIVADOS DE ACIDOS CARBOXILICOS COMO ANTAGONISTAS DE IP"

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos que generalmente son antagonistas del receptor IP y los cuales
están representados por la fórmula



En donde R¹, R² y R³ son cada uno de ellos, independientemente de cada caso, atilo o heteroarilo, R⁴ es -COOH o
tretazolilo, A, B, m, n, y r son como se ha definido en la especificación; o sómeros individuales, mezclas de isómeros
racémicas o no racémicas, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos. La invención se refiere además
a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, procedimientos para su preparación y su empleo como
agentes terapéuticos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/68591 A1

(51) International Patent Classification: C07C 271/22, 311/21, 311/08, C07D 307/80, 309/04, 209/12, 263/56, 405/04, A61K 31/325, 31/34, 31/38, 31/40, 31/42, 31/44, A61P 7/04

(21) International Application Number: PCT/EP01/02597

(22) International Filing Date: 8 March 2001 (08.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/190,129 16 March 2000 (16.03.2000) US
60/247,129 10 November 2000 (10.11.2000) US

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

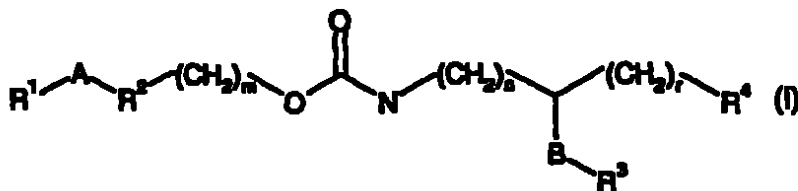
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: COURNOYER, Richard, Leo; 10 Coventry Court, San Francisco, CA 94127-1631 (US). KEITZ, Paul, Francis; 750 Barbours Drive, Redwood City, CA 94062 (US). LOWRIE, Lee, Edwin, Jr.; 3430 Warburton Avenue 18, Santa Clara, CA 95051 (US). MUEHLDOERF, Alexander, Victor; 756 Dona Avenue, Sunnyvale, CA 94087 (US). O'YANG, Counde; 1420 Bellingham Way, Sunnyvale, CA 94087 (US). YASUDA, Dennis, Mitsugu; 56 Jim Elder Drive, Campbell, CA 95008 (US).

WO 01/68591 A1

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AS IP ANTAGONISTS



(57) Abstract: This invention relates to compounds which are generally IP receptor antagonists and which are represented by Formula (I) wherein R¹, R², and R³ are each independently in each occurrence aryl or heteroaryl, R⁴ is -COOH or tetrazolyl, A, B, m, n, and

r are as defined in the specification; or individual isomers, racemic or non-racemic mixtures of isomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing such compounds, processes for their preparation and their use as therapeutic agents.

16
13

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20653	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/02597	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/03/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16/03/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07C271/22		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 7 páginas, incluyendo la carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 14 páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 31/08/2001	Fecha de terminación de este reporte 14.03.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Österle , C Teléfono No. +49 89 2399 8120

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

6-63,65-88 como se presentaron originalmente

1-5,64 como se recibieron en 09/02/2000 con carta de 06/02/2002

Reivindicaciones, No.:

1-32 como se recibieron en 09/02/2002 con carta de 06/02/2002

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación No. 30.

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 30 (método de tratamiento) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja anexa

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-32
	No:	Reivindicaciones	
Paso inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	6,8,14,18,22,24
	No:	Reivindicaciones	1-5,7,9-13,15-17,19-21,23,25-32
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-29,31,32
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)
Ver hoja separada

HOJA SEPARADA

Re ítem III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industriales

La reivindicación 30 se relaciona con el asunto considerado por esta Autoridad para ser cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial del asunto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re ítem V

Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

D1: WO 97 34865 A (STILZ HANS ULRICH; KNOLLE JOCHEN (DE); WEHNER VOLKMAR (DE); BERNAR) 25 de septiembre de 1.997 (1.997-09-25)

D2: HONG ET AL.: 'Síntesis y Terminal de Extensión N- y C- de alfa peptidil, alfa-difluoroalquil quetonas' TETRAHEDRON LETTERS, vol.33, no. 6, 1992, páginas 741-744, XP002172017

D3: EP-A-0 902 018 (HOFFMANN LA ROCHE) 17 de marzo de 1.999 (1999-03-17)

1. Novedad:

Se ha establecido novedad sobre D2 por medio de una renuncia en la presente reivindicación 1. D1 revela el compuesto del ejemplo 29 el cual está estructuralmente muy cerca de los compuestos de la presente reivindicación 1. Sin embargo, la parte de la molécula del ejemplo 29 de D1 correspondiente a "B" en la fórmula (I) es un grupo -CH₂CH₂-, el cual no está comprendido en la definición de "B" en la reivindicación 1.

D3 no revela compuestos específicos que caigan dentro del alcance de la reivindicación 1.

Por lo tanto el asunto de las presentes reivindicaciones 1-32 se considera nuevo (Artículo 33(2) del PCT).

2. Actividad Inventiva:

2.1 El problema técnico que debe solucionarse en vista de la técnica D3 anterior más cercana es proporcionar compuestos alternativos que son los receptores antagonistas IP.

2.2 La solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente aplicación se relaciona con los compuestos de la fórmula (I).

Sin embargo, se considera que no todos los compuestos de la fórmula (I), en cuanto puedan considerarse nuevos, solucionan el problema técnico por la siguiente razón:

Para solucionar el problema técnico anteriormente descrito los compuestos de la fórmula (I) deben ser receptores antagonistas IP.

La descripción revela varios compuestos en la Tabla de la página 40 los cuales tienen afinidad hacia el receptor IP de plaquetas humanas. Los diferentes compuestos revelados en esta tabla todos tienen las mismas definiciones para los sustitutos R⁴ (-CO₂H), B (-CH₂-), m y q (1) y n y r (0). Las definiciones para R³ incluyen fenil sustituido con flúor, indol y benzoimidazolimidazol; para R² incluyen fenil, benzofurano y benzoxazol; para A incluyen una unión simple, -CH₂O-, -CH₂CH₂O- y -OCH₂O; y para R¹ incluyen fenil, tiofeno, indol, y fenil sustituido con metoxi o flúor.

En contraste, la fórmula (I) de la reivindicación 1 comprende una gran cantidad de compuestos que tienen estructuras muy diferentes de las estructuras de los compuestos que muestran las propiedades deseadas.

- 29
18
- * Teniendo en cuenta que en el campo del medicamento con frecuencia pequeños cambios estructurales originan cambios sustanciales e inesperados en actividad, no parece justificarse una generalización de los resultados experimentales para los compuestos con estructuras bastante diferentes.

Por lo tanto, es dudoso que todas las alternativas cubiertas por el amplio alcance de las reivindicaciones alcanzaria el efecto técnico deseado. Por lo tanto, las reivindicaciones deben limitarse a compuestos estructuralmente cercanos al compuesto para el cual se ha mostrado alguna actividad.

El asunto de las reivindicaciones 1-5, 7, 9-13, 15-17, 19-21, 23 y 29 por lo tanto no se considera inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

- 2.3 Puesto que no todos los compuestos que caen dentro del alcance de la presente reivindicación 1 se consideran Inventivos, tampoco se consideran inventivas las reivindicaciones 25-27 y 30-32 que pertenecen al uso de estos compuestos así como a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos (Artículo 33(3) del PCT).
- 2.4 Se considera que las síntesis reivindicadas en la reivindicación 28 comprende procedimientos de síntesis estándares conocidos por la persona experta en la técnica. Por la falta de inventiva de los compuestos de la presente reivindicación 1 el asunto de la reivindicación 28 no puede entonces considerarse inventivo (Artículo 33(3) del PCT).
3. El asunto de las presentes reivindicaciones 1-29 y 31-32 se considera industrialmente aplicable (Artículo 33(4) del PCT).
4. El asunto de las reivindicaciones 6, 8, 14, 18, 22 y 24 se considera que soluciona el problema técnico y los compuestos comprendidos en estas reivindicaciones no son obvios sobre los compuestos revelados en D3 (ver los ejemplos 23-29 y la tabla en la página 40), en particular puesto que el uso de los compuestos en D1 y D2 es diferente. Se considera entonces que estas reivindicaciones son inventivas (Artículo 33(3) del PCT).

4. Observaciones adicionales relacionadas con la falta de claridad de la solicitud:

1. La reivindicación 32 no contiene ninguna característica técnica que describa la invención y por lo tanto no define la invención según lo requiere el Artículo 6 del PCT.
2. El asunto de la reivindicación 29 reivindica los compuestos de la fórmula (I) "cuando se preparan por medio de un proceso reivindicado en la reivindicación 28 o por medio de un proceso equivalente". La definición de un compuesto por su proceso de producción (reivindicación de un producto por medio de un proceso) no limita en modo alguno el alcance de la reivindicación y se interpreta como una reivindicación del producto como tal. El asunto de la reivindicación 29 por lo tanto corresponde exactamente al asunto de las reivindicaciones 1-24. La reivindicación 29 entonces no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT por razones de falta de brevedad.

226
11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20653		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/02597	International filing date (day/month/year) 08/03/2001	Priority date (day/month/year) 16/03/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C271/22			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 14 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 31/08/2001		Date of completion of this report 14.03.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Österle, C Telephone No. +49 89 2399 8120 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/02597

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*
Description, pages:

6-83,85-88 as originally filed

1-5,84 as received on 09/02/2002 with letter of 06/02/2002

Claims, No.:

1-32 as received on 09/02/2002 with letter of 06/02/2002

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

- Form PCT/IPEA/409 (Boxes I-VIII, Sheet 2) (July 1998)

25 (19)
DL

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/02597

	No:	Claims	1-5, 7,9-13,15-17,19-21,23,25-32
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29,31,32
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/02597

26 10
27

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 30 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: WO 97 34865 A (STILZ HANS ULRICH ;KNOLLE JOCHEN (DE); WEHNER VOLKMAR (DE); BERNAR) 25 September 1997 (1997-09-25)

D2: HONG ET AL.: 'Synthesis and N- and C-terminal Extension of Peptidyl alpha, alpha-difluoroalkyl ketones' TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 6, 1992, pages 741-744, XP002172017

D3: EP-A-0 902 018 (HOFFMANN LA ROCHE) 17 March 1999 (1999-03-17)

1. Novelty:

Novelty over D2 has been established by means of a disclaimer in present claim 1. D1 discloses the compound of example 29 which is structurally very close to the compounds of present claim 1. However, the part of the molecule of example 29 of D1 corresponding to "B" in formula (I) is a -CH₂CH₂- group, which is not comprised in the definition of "B" in claim 1.

D3 does not disclose specific compounds falling within the scope of claim 1.

The subject-matter of present claims 1-32 therefore is considered novel (Article 33(2) PCT).

2. Inventive Activity:

2.1 The technical problem to be solved in view of the closest prior art D3 is to provide alternative compounds which are IP receptor antagonists.

2.2 The solution proposed in claim 1 of the present application are the compounds of formula (I).

However, not all the compounds of formula (I), insofar as they can be considered novel, are considered to solve the technical problem for the following reason:

In order to solve the above described technical problem the compounds of formula (I) need to be IP receptor antagonists.

The description discloses several compounds in the Table on p. 40 which have affinity towards the human platelet IP receptor. The different compounds disclosed in this table all have the same definitions for the substituents R⁴ (-CO₂H), B (-CH₂-), m and q (1) and n and r (0). The definitions for R³ include phenyl, phenyl substituted with fluorine, indol and benzoimidazole; for R² include phenyl, benzofurane and benzoxazole; for A include single bond, -CH₂O-, -CH₂CH₂-O- and -OCH₂; and for R¹ include phenyl, thiophene, indole and phenyl substituted with methoxy or fluorine.

Formula (I) of claim 1 in contrast comprises a large amount of compounds having structures very different of the structures of the compounds which have been shown to exhibit the desired properties.

Having in mind that in the medicament field small structural changes often give rise to substantial and unexpected changes in activity, a generalization of experimental results for compounds with quite different structures does not appear to be justified.

It is therefore doubtful that all alternatives covered by the broad scope of the claims would achieve the desired technical effect. The claims should therefore be limited to compounds structurally close to the compound for which an activity has been shown.

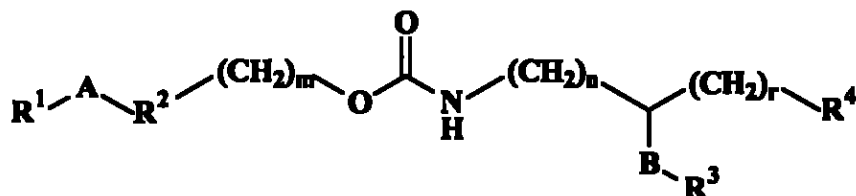
The subject-matter of claims 1-5, 7, 9-13, 15-17, 19-21, 23 and 29 therefore is not considered inventive (Article 33(3) PCT).

2.3 Since not all compounds falling within the scope of present claim 1 are considered

inventive, claims 25-27 and 30-32 pertaining to the use of these compounds as well as to pharmaceutical compositions containing these compounds are not considered inventive either (Article 33(3) PCT).

- 2.4 The syntheses claimed in claim 28 are considered to comprise standard synthesis procedures known by the person skilled in the art. In lack of inventiveness of the compounds of present claim 1 the subject-matter of claim 28 then cannot be considered inventive (Article 33(3)PCT).
3. The subject-matter of present claims 1-29 and 31-32 is considered industrially applicable (Article 33(4) PCT).
4. The subject-matter of claims 6, 8, 14, 18, 22 and 24 is considered to solve the technical problem and the compounds comprised in these claims are not obvious over the compounds disclosed in D3 (see examples 23-29 and table on p. 40), particularly since the use of the compounds in D1 and D2 is different. These claims then are considered to be inventive (Article 33(3) PCT).
4. Additional observations regarding lack of clarity of the Application:
1. Claim 32 does not contain any technical features describing the invention and therefore does not define the invention as required by Article 6 PCT.
2. The subject-matter of claim 29 claims the compounds of formula (I) "whenever prepared by a process claimed in claim 28 or by an equivalent process". The definition of a compound by its process of production (product-by-process claim) does not in any way limit the scope of the claim and is interpreted as a claim to the product as such. The subject-matter of claim 29 therefore corresponds exactly to the subject-matter of claims 1-24. Claim 29 then does not fulfill the requirements of Article 6 PCT for reasons of lack of conciseness.

La invención se refiere a compuestos de fórmula general



I

5 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
10 alquilo (C_1-C_6), halo, haloalquilo, trifluorometilo,
hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo (C_1-C_6),
alcoxicarbonilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6),
alquilenos (C_1-C_6)-dioxilo formando un anillo con 2
átomos del carbono adyacente del anillo de arilo,
15 ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo
(C_1-C_6))amino, alquilo (C_1-C_6)-aminocarbonilo,
arilo-aminocarbonilo, alquilo (C_1-C_6)-
carbonilamino, arilo-carbonilamino, alquilo
(C_1-C_6)-sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo
20 (C_1-C_6)-tio, alquilo (C_1-C_6)-sulfonilo, aril-
sulfonilo, alquilo (C_1-C_6)-aminosulfonilo, o arilo-
aminosulfonilo;

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

A es independientemente en cada caso, un enlace
25 simple,

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

- O(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-,
-CONH-, -(CH₂)_p, -CH=CH-, ó -C≡C-;
- 5 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
B es independientemente en cada caso -(CH₂)_q-,
-CH₂O-, CH₂OCH₂- ó -CH₂NH-;
- 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 solvato de los mismos.
- 15 Con la condición de que el ácido 3-benciloxi-2-
(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico está
excluido.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de
fórmula I son especialmente de utilidad como antagonistas de
20 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 esenciales de 20 carbonos, y
contienen tres, cuatro o cinco dobles enlaces, y un anillo de
25 ciclopentano. Están agrupadas en varias clases principales
designadas por las letras D, E, F, G, H, ó I, y se distinguen
por las substituciones en el anillo de ciclopentano. Las
clases principales se dividen además en subíndices 1, 2 ó 3,
que reflejan sus ácidos grasos precursores. Así pues, el PGI₂
30 tiene una estructura de doble anillo, y el subíndice 2 indica
que está relacionado con el ácido araquidónico.

La PGI₂ (conocida también como prostaciclina) actúa

28C
28

sobre las plaquetas y los vasos sanguíneos para inhibir la agregación y provocar la vasodilatación, y se piensa que es importante para la homeostasis vascular. Se ha sugerido que la PGI₂ puede contribuir a las propiedades antitrombógena

5 de la pared vascular intacta. Se piensa también que la PGI₂ es un modulador fisiológico del tono vascular que funciona en oposición a las acciones de los vasoconstrictores. La importancia de estas acciones vasculares se subraya por la participación de la PGI₂ en la hipotensión asociada con el

10 choque séptico. Aunque las prostaglandinas no parecen tener efectos directos sobre la permeabilidad vascular, la PGI₂ potencia de forma importante la formación de edema e infiltración de leucocitos mediante la estimulación de un flujo de sangre en la región inflamada. Por lo tanto, los antago-

15 nistas del receptor IP pueden prevenir las condiciones asociadas con una excesiva pérdida de sangre, tales como, aunque no limitadas a, la hemofilia y la hemorragia, puede revivir la hipotensión relacionada con el choque séptico, y puede reducir la formación de edema.

20 Varios estudios de analgesia *in vivo* en roedores, sugieren que la PGI₂ juega un papel de importancia en la inducción de la hiperalgesia. De forma similar, estudios *in vitro* proporcionan una substancial evidencia para sugerir que los receptores "con preferencia a la PGI₂" (IP) actúan

25 como importantes moduladores de la función de la neurona sensorial (K. Bley y col., *Trends in Pharmacological Sciences* ("Tendencias de la Ciencia Farmacológica") 1998, 19(4), 141-147). Dado que los receptores de IP en las neuronas

141-147

sensoriales están acoplados a la activación tanto de la adenilil 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).

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 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 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.

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

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

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

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

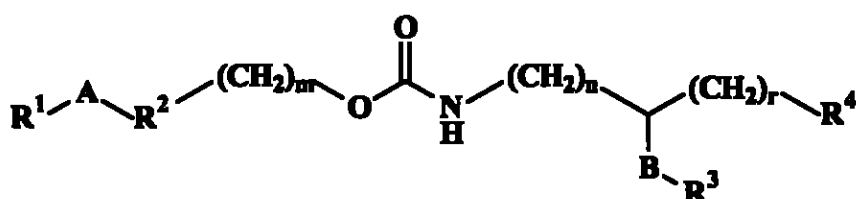
 A continuación, figuran ejemplificados los compuestos de la literatura de patentes relacionadas con los compuestos de
15 fórmula general I. La patente US 5.250.517 asignada a F. Hoffmann-La Roche AG se refiere a ciertos derivados de amidas de aminoácido N-hidroxi alquilados, como inhibidores de la renina para el tratamiento de la hipertensión. Las patentes US 5.610.176 y US 5.981.755 asignadas a Warner-Lambert se
20 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 EP902018 asignada a F. Hoffmann-La Roche AG. La solicitud PCT publicada
25 de la patente WO 97/19911 asignada a Thomae se refiere a ciertos derivados de aminoácidos como antagonistas del neuro péptido Y. Las solicitudes de patente japonesa JP 06184086 y JP 06072985 describen ciertos derivados de la tetrazolilbifenilmetilurea como antagonistas de la
30 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.

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., Brithis Journal of Pharmacology 1998, 124(3), 513-523 se refiere a la caracterización de las respuestas evocadas por 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., Nature 1997, 388 (6643), 678-682. La farmacología de los músculos lisos 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 1984, 46(2), 205-229 se refiere a propiedades, distribución y estructura de los receptores prostanoideos y 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 que comprenden la fórmula general



I

en donde

- R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente entre sí, en cada caso,
- 5 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,
10 alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior,
alquileno 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-
15 aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino,
arilo-carbonilamino, alquilo inferior-
sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo
inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, aril-
sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, o
20 arilo-aminosulfonilo;
- R^4 es $-\text{COOH}$ o tetrazolilo;
- A es independientemente en cada caso, un enlace
simple,
25 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$,
 $-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$, ó $-\text{C} \equiv \text{C}-$;
- R' es hidrógeno o alquilo inferior;
- B es independientemente en cada caso $-(\text{CH}_2)_q-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ó $-\text{CH}_2\text{NH}-$
- 30 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,

5 1, 2 ó 3;

o isómeros individuales, mezclas de isómeros
racémicas o no racémicas, o sales farmacéuticamente
aceptables o solvatos de los mismos
con la condición de que la N-(p-
10 fenilbenciloxicarbonil)-O-bencil-D-serina está
excluida.

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

En una versión preferida, R⁴ es -COOH, R¹ y R² son arilo
15 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 uno o más
20 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 substituyyentes selecديوados
del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo,
25 alcoxilo, o ciano, y R² es fenileno sin substituir o fenileno
substituido con uno o más substituyentes seleccionados del
grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo,
alcoxilo, o ciano, y A es un enlace sencillo ó -(CH₂)_p-.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

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

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

indolil)-propiónico; ó

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

En otra versión preferida, R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 es fenilo
5 sin substituir o fenilo substituido con uno o más substitu-
yentes seleccionados del grupo formado por alquilo infe-
rior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, y R^2 es fenileno
sin substituir o fenileno substituido con uno o más substi-
tuyentes seleccionados del grupo formado por alquilo infe-
10 rior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, R^3 es fenilo sin
substituir o fenilo substituido con uno o más substituyen-
tes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior,
halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, A es un enlace senci-
llo, m es 1, n y r son 0, y B es $-\text{CH}_2-$.

15 3 En otra versión preferida, R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 es fenilo
sin substituir o fenilo substituido con uno o más substitu-
yentes seleccionados del grupo formado por alquilo infe-
rior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano y R^2 es fenileno
sin substituir o fenileno substituido con uno o más substi-
20 tuyentes seleccionados del grupo formado por alquilo infe-
rior, halo, hidroxilo, alcoxilo o ciano, y A es $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, ó $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$; en una versión más preferida R^4
es $-\text{COOH}$, R^1 y R^3 son fenilo sin substituir o fenilo substi-
tuido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo
25 formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo,
aril-sulfonilamino o ciano y R^2 es fenileno sin substituir
o fenileno substituido con uno o más substituyentes selec-
cionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hi-

255
35

5 Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(3-indo-
lil)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;

 Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(1-propil-
10 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

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

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

 con el éster 2-amino-(2-metil-1-oxo-1, 2-dihidro-iso-
20 quinolin-4-il)-propiónico, se obtuvo el ácido (R)-2-(bife-
nil-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-
25 ilmetoxycarbonilamino)-propiónico, 150, p.f. 243-245°C;

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

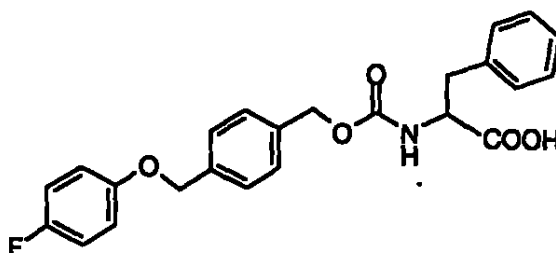
146°C;

con el éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(4-metoxifenilamino)-propiónico, se obtuvo el ácido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-(4-metoxi-fenilamino)-propiónico,
 5 180, p.f. 152,6-154,8°C.

EJEMPLO 7

Acido 2-[4-(4-fluoro-fenoximetil)benciloxycarbonil]amino-3-fenil-propiónico 40

10



15

De acuerdo con el esquema general 8, se describe a continuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada R^1 es fenilo ó 3-indolilo, R^2 y R^3 son fenilo, A es un enlace sencillo; B es $-CH_2-$; m es 1; y n y r son 0.

Paso 1:

20

4-clorometilbencil alcohol 36

Se disolvió el ácido 4-clorometilbenzoico (20 mmoles) en 20 ml de THF, a continuación se añadieron 30 ml de boro-
 no/THF. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y a continuación se interrumpió con un exceso de
 25 metanol. La evaporación proporcionó aproximadamente 2,5 g de 4-clorometilbencil alcohol 36.

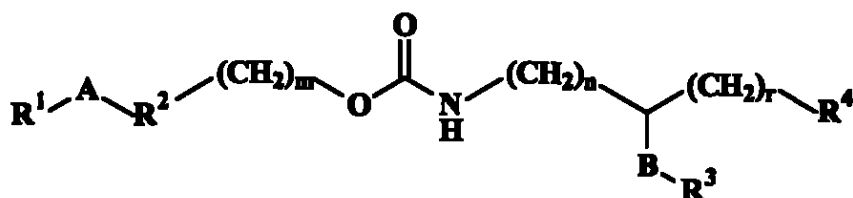
Paso 2:

Ester metílico del ácido 2-(4-clorometilbenciloxicar-

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto que comprende la fórmula general:



I

en donde,

- R^1 , R^2 , y R^3 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 (C_1-C_6), halo, haloalquilo,
 trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo,
 15 alcóxilo (C_1-C_6), alcóxicarbonilo (C_1-C_6),
 alquilenos (C_1-C_6) - dioxilo formando un anillo con
 2 átomos de carbono adyacentes del anillo de arilo,
 ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo (C_1-C_6))
 amino, alquilo (C_1-C_6)-aminocarbonilo,
 20 ariloaminocarbonilo, alquilo (C_1-C_6)-carbonilamino,
 arilo-carbonilamino, alquilo (C_1-C_6)-sulfonilamino,
 arilo-sulfonilamino, alquilo (C_1-C_6)-tio, alquilo
 (C_1-C_6)-sulfonilo, arilsulfonilo, alquilo (C_1-C_6)-
 aminosulfonilo, o arilo-aminosulfonilo;
 25 R^4 es $-\text{COOH}$ o tetrazolilo;
 A es independientemente en cada caso, un enlace
 simple,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$,

281
50

-O(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCO(CH₂)_n-,
-CONH-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, ó -C C-;

- 5 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
B es independientemente en cada caso -(CH₂)_q-,
-CH₂O-, -CH₂OCH₂- ó -CH₂NH-
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 racé-
mica o no racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable o
un solvato de los mismos. Con la condición de que el ácido 3-
15 benciloxi-2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico está
excluido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁴
es -COOH.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R¹
20 y R² son arilo sin substituir o substituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R¹
es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más
substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo
(C₁-C₆), halo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), o ciano y R² es
25 fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o más
substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo
(C₁-C₆), halo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), o ciano.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde A
es un enlace sencillo ó -(CH₂)_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-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-benciloxycarbonilamino)-3-
fenil-propiónico;

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

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

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

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

20 Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(4-fenoxime-
til-benciloxycarbonilamino)-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

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:

 ácido (R)-2-(4-indol-1-ilmetil-benciloxycarbonilamino)-3-
10 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)-benciloxycarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

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

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

 Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxycarbonil-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.

289
41

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-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; 6

15 Acido (R)-2-[2-(1H-indol-4-il)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-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 6 -(CH₂)_p-.

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;

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

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

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

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

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

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

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

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;

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.

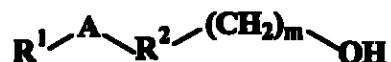
25. Una composición farmacéutica que comprende una
10 cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

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

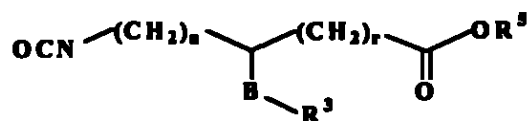
28. Un procedimiento para la preparación de un
compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 1, el
cual procedimiento comprende:

25 a) reacción de un compuesto de fórmula general



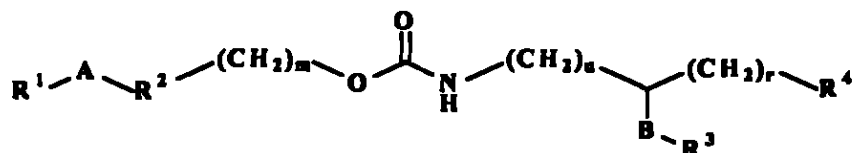
II

con un compuesto de fórmula general



III

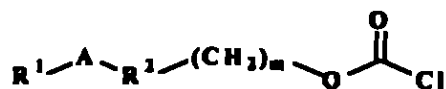
para proporcionar un compuesto de fórmula general



I

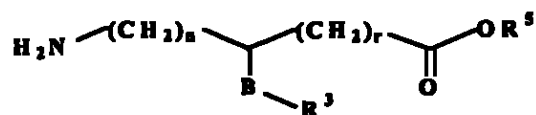
en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; 6

(b) reacción de un compuesto de fórmula general



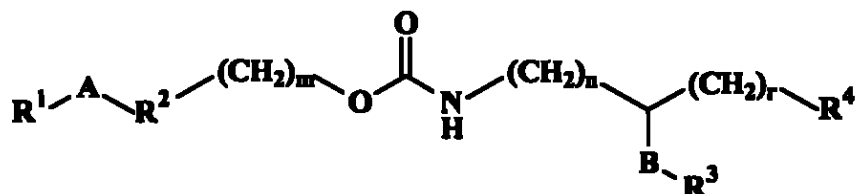
IV

con un compuesto de fórmula general



V

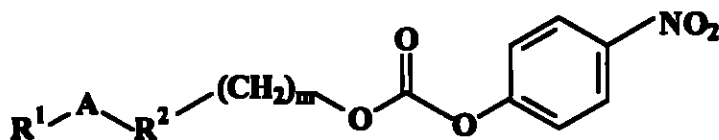
para proporcionar un compuesto de fórmula general



I

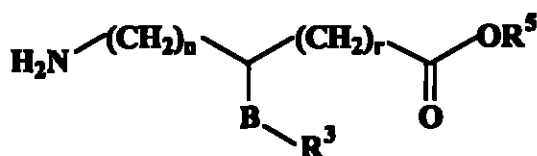
en donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; ó

c) reacción de un compuesto de fórmula general



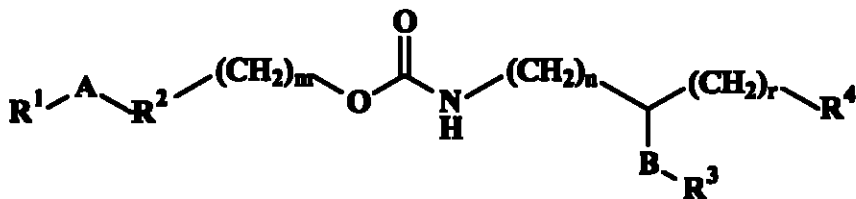
VI

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.

10

5

★ ★ ★ ★ ★

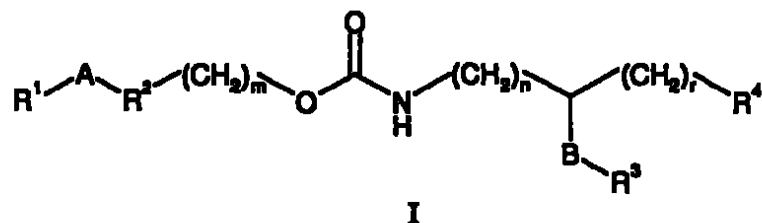
20

RESEARCH DESIGN

✓ Case 20653

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 (C₁-C₆)-alkyl, halo, haloalkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkylene-dioxy forming a ring with 2 adjacent carbon atoms of the
- 10 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, (C₁-C₆)-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-, -CONH-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, or -C≡C-;
- 20 R^1 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;
- n and r are each independently in each occurrence 0, 1, 2 or 3;

DK /31.01.2001 ✓

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.

5 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,
10 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
15 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
20 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,
25 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
30 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.*,
35 *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 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.

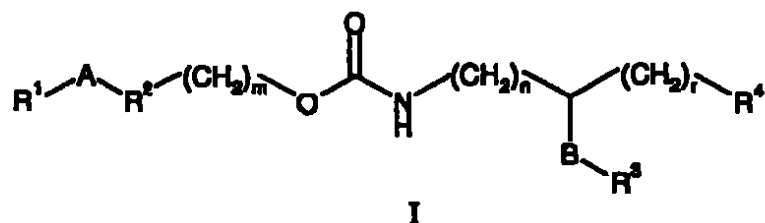
In the following patent literature compounds related to compounds of general formula I are exemplified. US 5,250,517 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG refers to certain N-hydroxyalkyl amino acid amide derivatives as inhibitors of renin for treating hypertension. US 5,610,176 and US 5,981,755 assigned 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), 253-308. Coleman *et al.*, *Pharmacological Review* 1994, **46**(2), 205-229 refer to properties, distribution and structure of prostanoid receptors and their subtypes.

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

Objects of the present invention are compounds comprising the general formula



wherein

- 10 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,
- 15 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,
- 20 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-, -CONH-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, or -C≡C-;
- 25 R' is hydrogen or lower 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;
- 30 n and r are each independently in each occurrence 0, 1, 2 or 3;
- or individual isomers, racemic or non-racemic mixtures of isomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof;

with the proviso that N-(p-phenylbenzyloxycarbonyl)-O-benzyl-D-serine is excluded.

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 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 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:

- 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 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, 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 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

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

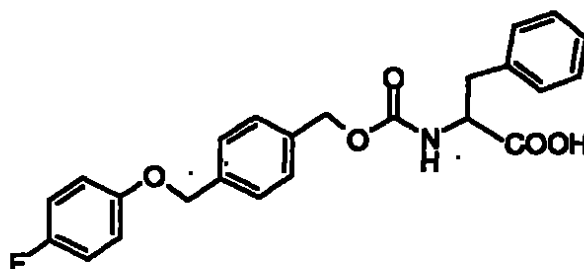
2-amino-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-propionic ester gave (R)-3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-2-(biphenyl-4-ylmethoxycarbonylamino)-propionic acid, 150, mp. 243-245 °C.

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

(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



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.

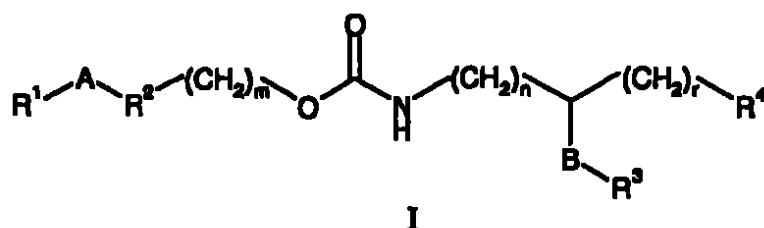
Step 1:

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 (C₁-C₆)-alkyl, halo, haloalkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (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, (C₁-C₆)-alkyl-aminosulfonyl, or aryl-aminosulfonyl;
- 10 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-, -CONH-, -(CH₂)_p-, -HC=CH-, or -C≡C-;
- 15 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
- 10 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.
- 15 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
- 20 (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)-
25 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.
- 30 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-(1H-indol-4-yloxymethyl)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
2-[4-(1H-indol-4-ylmethoxy)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid;
2-[4-(1H-indol-5-ylmethoxy)-benzyloxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic acid; or
2-[4-(1H-indol-4-yloxymethyl)-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-(1H-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-(1H-indol-5-yl)-benzofuran-2-ylmethoxycarbonylamino]-3-phenyl-propionic
acid; or
(R)-2-[2-(1H-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, isoquinolinyl, or quinolinyl, 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;

Copied from AMENDED SHEET

02-2002

Copied from AMENDED SHEET

02-2002

Copied from AMENDED SHEET

02-2002

- (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.

15 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 an IP receptor antagonist.

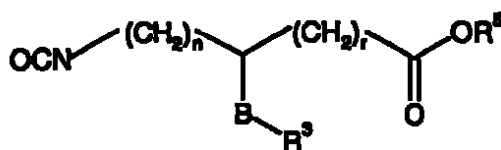
20 28. A process for preparing a compound as claimed in Claim 1 which process comprises

a) reacting a compound having a general formula



II

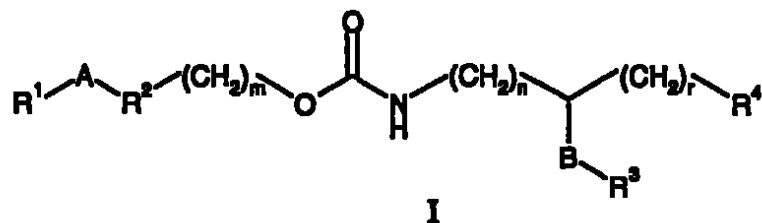
with a compound of general formula



III

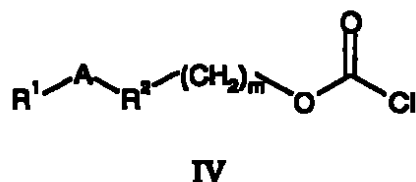
25

to provide a compound of the general formula

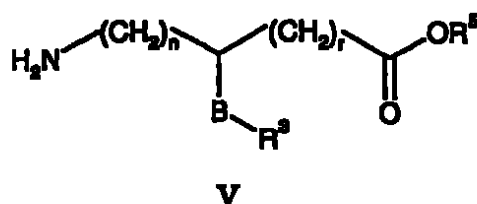


wherein R^3 is C_{1-4} -alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in claim 1; or

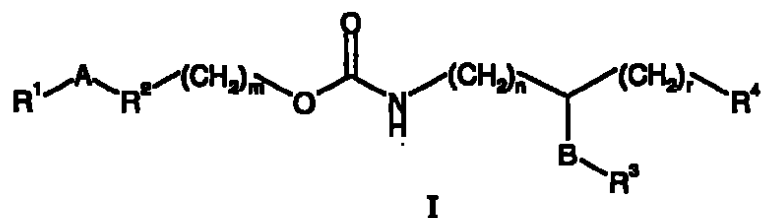
b) reacting a compound having a general formula



with a compound of general formula

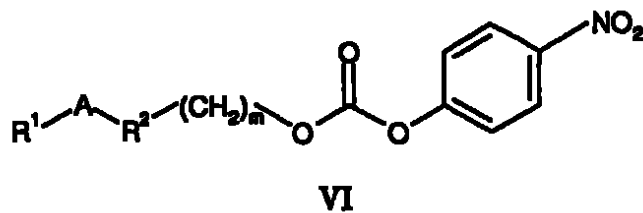


to provide a compound of the general formula



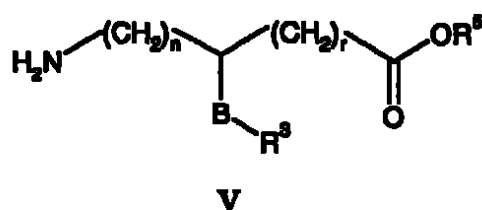
wherein R^3 is C_{1-4} alkyl, and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, m, n, and r are as defined in claim 1; or

c) reacting a compound having a general formula

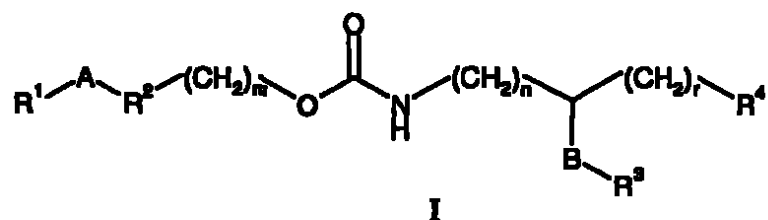


with a compound of general formula

- 96 -



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.

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.

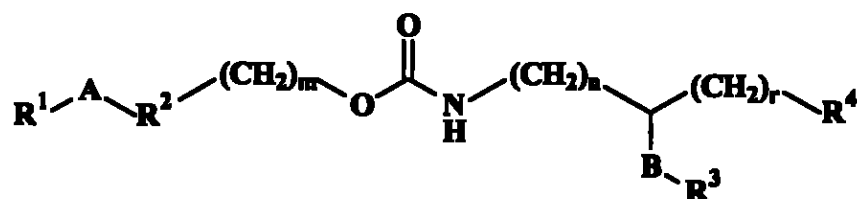
30. The use of one or more compounds according to any one of claims 1 to 24 for the treatment or prevention of a disease state.

31. The use of one or more compounds according to any one of claims 1 to 24 for the
10 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.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos que generalmente son antagonistas del receptor IP y los cuales están representados por la fórmula

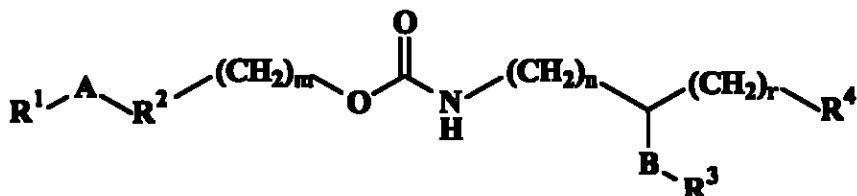


I

10

en donde R¹, R², y R³ son cada uno de ellos, independientemente de cada caso, arilo o heteroarilo, R⁴ es -COOH o tetrazolilo, A, B, m, n, y r son como se ha definido en la especificación; o isómeros individuales, mezclas de isómeros racémicas o no racémicas, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, procedimientos para su preparación y su empleo como agentes terapéuticos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula general



I

5 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
10 alquilo (C_1-C_6), halo, haloalquilo, trifluorometilo,
hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo (C_1-C_6),
alcoxicarbonilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6),
alquilenos (C_1-C_6)-dioxilo formando un anillo con 2
átomos del carbono adyacente del anillo de arilo,
15 ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo
(C_1-C_6))amino, alquilo (C_1-C_6)-aminocarbonilo,
arilo-aminocarbonilo, alquilo (C_1-C_6)-
carbonilamino, arilo-carbonilamino, alquilo
(C_1-C_6)-sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo
20 (C_1-C_6)-tio, alquilo (C_1-C_6)-sulfonilo, aril-
sulfonilo, alquilo (C_1-C_6)-aminosulfonilo, o arilo-
aminosulfonilo;

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

A es independientemente en cada caso, un enlace
25 simple,

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

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

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

B es independientemente en cada caso $-(\text{CH}_2)_q-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-$, CH_2OCH_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 solvato de los mismos.

15 Con la condición de que el ácido 3-benciloxi-2-
 (bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico está
 excluido.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de
 fórmula I son especialmente de utilidad como antagonistas de
 20 la prostaglandina IP (I_2 ó PGI_2). Las prostaglandinas o
 prostanoides (PGs) son un grupo de compuestos bioactivos
 derivados de los fosfolípidos de la membrana, que están
 formados de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos, y
 contienen tres, cuatro o cinco dobles enlaces, y un anillo de
 25 ciclopentano. Están agrupadas en varias clases principales
 designadas por las letras D, E, F, G, H, ó I, y se distinguen
 por las substituciones en el anillo de ciclopentano. Las
 clases principales se dividen además en subíndices 1, 2 ó 3,
 que reflejan sus ácidos grasos precursores. Así pues, el PGI_2
 30 tiene una estructura de doble anillo, y el subíndice 2 indica
 que está relacionado con el ácido araquidónico.

La PGI_2 (conocida también como prostaciclina) actúa

46
66

sobre las plaquetas y los vasos sanguíneos para inhibir la agregación y provocar la vasodilatación, y se piensa que es importante para la homeostasis vascular. Se ha sugerido que la PGI₂ puede contribuir a las propiedades antitrombógena de la pared vascular intacta. Se piensa también que la PGI₂ es un modulador fisiológico del tono vascular que funciona en oposición a las acciones de los vasoconstrictores. La importancia de estas acciones vasculares se subraya por la participación de la PGI₂ en la hipotensión asociada con el choque séptico. Aunque las prostaglandinas no parecen tener efectos directos sobre la permeabilidad vascular, la PGI₂ potencia de forma importante la formación de edema e infiltración de leucocitos mediante la estimulación de un flujo de sangre en la región inflamada. Por lo tanto, los antagonistas del receptor IP pueden prevenir las condiciones asociadas con una excesiva pérdida de sangre, tales como, aunque no limitadas a, la hemofilia y la hemorragia, puede revivir la hipotensión relacionada con el choque séptico, y puede reducir la formación de edema.

20 Varios estudios de analgesia *in vivo* en roedores, sugieren que la PGI₂ juega un papel de importancia en la inducción de la hiperalgesia. De forma similar, estudios *in vitro* proporcionan una substancial evidencia para sugerir que los receptores "con preferencia a la PGI₂" (IP) actúan como importantes moduladores de la función de la neurona sensorial (K. Bley y col., *Trends in Pharmacological Sciences* ("Tendencias de la Ciencia Farmacológica") 1998, 19(4), 141-147). Dado que los receptores de IP en las neuronas

sensoriales están acoplados a la activación tanto de la
adenilil ciclase como de la fosfolipasa C, y por lo tanto la
5 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
10 estudios recientes en ratones transgénicos carentes del
receptor IP (T. Murata y col., Nature 1997, 388, 678-682).

Además de ser mediadoras de la hiperalgesia, las
15 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 prostaglandina
20 principal liberada a partir de la vejiga humana. Hay algunas
sugestiones de que las prostaglandinas pueden ser una unión
entre la extensión del músculo detrusor producido por el
llenado de la vejiga y activación de los aferentes de fibra C
por la distensión de la vejiga. Se ha propuesto que las
25 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.

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

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

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

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

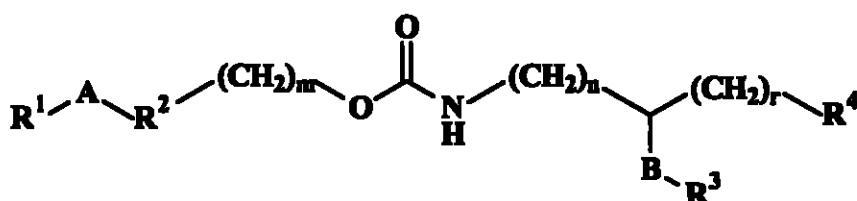
A continuación, figuran ejemplificados los compuestos de la literatura de patentes relacionadas con los compuestos de
15 fórmula general I. La patente US 5.250.517 asignada a F. Hoffmann-La Roche AG se refiere a ciertos derivados de amidas de aminoácido N-hidroxi alquilados, como inhibidores de la renina para el tratamiento de la hipertensión. Las patentes US 5.610.176 y US 5.981.755 asignadas a Warner-Lambert se
20 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 EP902018 asignada a F. Hoffmann-La Roche AG. La solicitud PCT publicada
25 de la patente WO 97/19911 asignada a Thomae se refiere a ciertos derivados de aminoácidos como antagonistas del neuro péptido Y. Las solicitudes de patente japonesa JP 06184086 y JP 06072985 describen ciertos derivados de la tetrazolilbifenilmetilurea como antagonistas de la
30 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 bifenilisopropoxicarbonilo como reactivos protectores de amino en la síntesis de péptidos.

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., Brithis Journal of Pharmacology 1998, 124(3), 513-523 se refiere a la caracterización de las respuestas evocadas por 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., Nature 1997, 388 (6643), 678-682. La farmacología de los músculos lisos 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 1984, 46(2), 205-229 se refiere a propiedades, distribución y estructura de los receptores prostanoideos y 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 que comprenden la fórmula general



I

en donde

- R^1 , R^2 , y R^3 son independientemente entre sí, en cada caso,
- 5 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,
- 10 alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo 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-
- 15 aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino,
arilo-carbonilamino, alquilo inferior-
sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo
inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, aril-
sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, o
- 20 arilo-aminosulfonilo;
- R^4 es $-\text{COOH}$ o tetrazolilo;
- A es independientemente en cada caso, un enlace
simple,
- 25 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$,
 $-\text{CONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$, ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
- R' es hidrógeno o alquilo inferior;
- B es independientemente en cada caso $-(\text{CH}_2)_q-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ó $-\text{CH}_2\text{NH}-$
- 30 m, p y q son cada uno independientemente en cada caso 1,

ST
71

2 ó 3;

n y r son cada uno independientemente en cada caso 0,

5 1, 2 ó 3;

o isómeros individuales, mezclas de isómeros racémicas o no racémicas, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos con la condición de que la N-(p-fenilbenciloxicarbonil)-O-bencil-D-serina está excluida.

10

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

15

En una versión preferida, R⁴ es -COOH, R¹ y R² son arilo 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 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 substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, y R² es fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, y A es un enlace sencillo ó -(CH₂)_p-.

20

25

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

30

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

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

indolil)-propiónico; ó

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

En otra versión preferida, R^4 es $-\text{COOH}$, 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, R^3 es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, o ciano, A es un enlace sencillo, m es 1, n y r son 0, y B es $-\text{CH}_2-$.

3 En otra versión preferida, R^4 es $-\text{COOH}$, 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, y A es $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, ó $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$; en una versión más preferida R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 y R^3 son fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, aril-sulfonilamino 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, hi-

droxilo, alcoxilo o ciano, A es $-(CH_2)_pO-$, $-O(CH_2)_p-$, ó $-(CH_2)_pO(CH_2)_p-$, m es 1, n y r son 0, y B es $-CH_2-$.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

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;

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

En otra versión preferida, R^4 es $-COOH$, R^1 es heteroarilo sin substituir o substituido y R^2 es arilo sin substituir o substituido; con mayor preferencia, R^4 es $-COOH$, R^1 es heteroarilo sin substituir o substituido y R^2 es fenileno sin substituir o substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo o ciano; y aún con mayor preferencia, R^4 es $-COOH$, R^1 es heteroarilo sin substituir o substituido, R^2 es fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo o ciano, y A es un enlace simple ó $-(CH_2)_p-$. El

ácido (R)-2-(4-indol-1-ilmetil-benciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, es un ejemplo de uno de dichos compuestos.

En otra versión preferida, R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 es heteroarilo sin substituir o substituido, R^2 es fenileno sin substituir o fenileno substituido con uno o más substituyentes seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxi-
 5 lo o ciano; y A es $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ ó $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$; con mayor preferencia, R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 es indolilo sin substituir o substituido, R^2 es fenileno sin substituir o fenileno substituido
 10 con uno o más substituyentes seleccionados de alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxi-
 lo o ciano, y A es $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, m es 1, n y r son 0, y B es $-\text{CH}_2-$.

Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos:

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;

En otra versión preferida, R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 y R^2 son heteroarilo sin substituir o substituido; con mayor preferen-
 25 cia, R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 es heteroarilo sin substituir o substituido y R^2 es independientemente en cada caso, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin

substituir o substituidos; y aún con mayor preferencia, R⁴ es -COOH, R¹ es heteroarilo sin substituir o substituido, R² es independientemente de cada caso, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos; y A es un enlace simple.

Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos:

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

10 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;

15 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.

En otra versión preferida, R⁴ es -COOH, R¹ es heteroarilo sin substituir o substituido, R² es independientemente en cada caso indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos; y A es -(CH₂)_pO- ó -O(CH₂)_p-.

En otra versión preferida, R⁴ es -COOH, R¹ es arilo sin substituir o substituido, y R² es heteroarilo 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

56
70

inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, alquileo inferior -
dioxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacen-
tes del anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano, y R^2
es independientemente en cada caso indolilo, indazolilo,
5 benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazo-
lilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o
substituidos; y con mayor preferencia R^4 es $-\text{COOH}$, R^1 es fe-
nilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más
substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo
10 inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, alquileo inferior -
dioxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacen-
tes del anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano, y R^2
es independientemente en cada caso indolilo, indazolilo,
benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazo-
15 lilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o
substituidos, y A es un enlace simple ó $-(\text{CH}_2)_p-$.

Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos:

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

20 Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxicar-
bonilamino)propiónico;

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

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

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

Acido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxi-

57
77

carbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;

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.

En otra versión preferida, 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, alquilenos inferior - díoxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes al anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano, R² es benzofuranilo sin substituir o substituido y A es enlace simple ó -(CH₂)_p-.

Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos:

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

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

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

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

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

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

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

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;

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

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

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

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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En otra versión preferida, R⁴ es -COOH, R¹ y R³ son fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más

substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, alquilenos inferior - dioxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes al anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano, R^2 es

5 benzofuranilo sin substituir o substituido y A es enlace simple ó $-(CH_2)_p-$, m es 1, n y r son 0, y B es $-CH_2-$.

En otra versión preferida, R^4 es $-COOH$, R^1 es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, alquilenos inferior - di-

10 oxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes al anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano, R^2 es benzoxazolilo sin substituir o substituido y A es enlace simple ó $-(CH_2)_p-$; con mayor preferencia R^4 es $-COOH$, R^1 y R^3

15 son fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, alquilenos inferior - dioxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes al anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano,

20 R^2 es benzoxazolilo sin substituir o substituido, A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, y B es $-CH_2-$.

En otra versión preferida, R^4 es $-COOH$, R^1 es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, halo, hidroxilo, alcoxilo, alquilenos inferior - di-

25 oxilo formando un anillo con 2 átomos de carbono adyacentes al anillo de arilo, aril-sulfonilamino o ciano, R^2 es independientemente de cada caso, indolilo, indazolilo, benzoxa-

zolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, o quinolinilo, todos sin substituir o substituidos; y A es $-(CH_2)_pO-$ ó $-O(CH_2)_p-$.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto, que comprende como ingrediente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en mezcla con por lo menos una carga farmacéuticamente aceptable; con mayor preferencia el compuesto por lo menos único es adecuado para la administración a un sujeto que tiene un estado de enfermedad que se alivia por el tratamiento con un modulador del receptor IP, e incluso con mayor preferencia, el compuesto por lo menos único es adecuado para la administración a un sujeto que tiene un estado de enfermedad que se alivia por el tratamiento con un antagonista del receptor IP. λ

Un aspecto adicional de la invención se refiere al empleo de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de fórmula general I ó isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad.

La invención se refiere además al empleo de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de fórmula general I ó isómeros individuales, mezclas racé-

52
82

micas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de un estado de una enfermedad que es aliviado por el tratamiento con un
5 antagonista del receptor IP.

En una versión preferida, este estado de la enfermedad está asociado con el tracto urinario, estados respiratorios, formación de edema, o enfermedades vasculares hipotensoras que pueden ser aliviadas por el tratamiento con un
10 antagonista del receptor IP.

En una versión preferida, el estado de la enfermedad está asociado con el tracto urinario inferior; con mayor preferencia el estado de la enfermedad comprende trastornos de la vejiga asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga
15 y condiciones de incontinencia urinaria tales como obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia urinaria, capacidad reducida de la vejiga, frecuencia de la micción, incontinencia de los impulsos, incontinencia del estrés, hiperactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (BHP), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad
20 pelviana, uretritis, síndrome de dolor pelviano, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

En otra versión de la invención, el estado de la enfermedad es dolor, con más preferencia el estado de la enfermedad comprende el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, dolor de cáncer, dolor agudo, dolor crónico, dolor quirúrgico, dolor dental, dolor premenstrual, dolor visceral, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza de migra-

ña o cefalea, neuralgias, lesiones post traumáticas, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como síndrome del intestino irritable, hiperalgesia, o síndromes regionales complejos.

5 En otra versión preferida, el estado de la enfermedad es la inflamación; con mayor preferencia el estado de la enfermedad comprende la inflamación producida por infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, artritis reumatoide, osteoartritis, cirugía, infección de la vejiga o inflamación idiopática de la vejiga, hipersensibilidad pelviana, uretritis, prostatitis, prostatodinia o conjuntivitis.

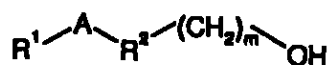
En otra versión, el estado de la enfermedad comprende estados respiratorios producidos por alergias o asma.

En otra versión, el estado de la enfermedad comprende la formación de edema.

En otra versión, el estado de la enfermedad comprende estados asociados con enfermedades vasculares hipotensoras, de preferencia el estado de la enfermedad comprende el realce de la hipotensión asociado con el choque séptico.

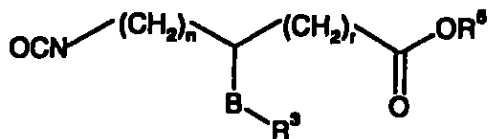
20 Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula general I ó isómeros individuales, mezcla racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, el cual comprende:

25 a) reacción de un compuesto de fórmula general



II

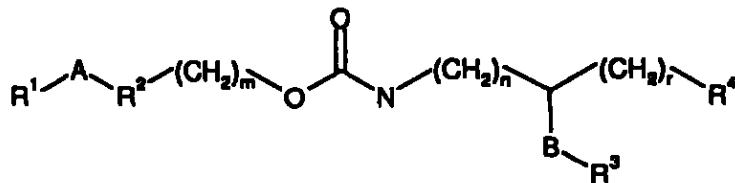
con un compuesto de fórmula general



III

5

para proporcionar un compuesto de fórmula general



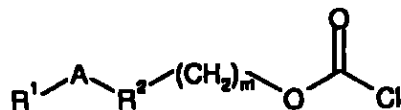
I

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 anteriormente; ó

15

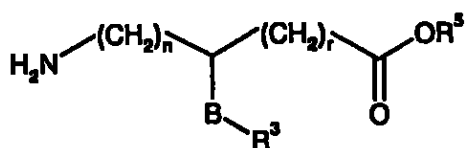
b) reacción de un compuesto de fórmula general



IV

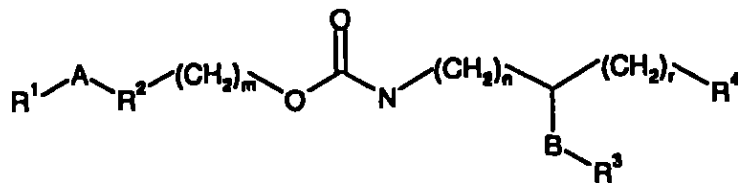
con un compuesto de fórmula general

20



V

para proporcionar un compuesto de fórmula general



I

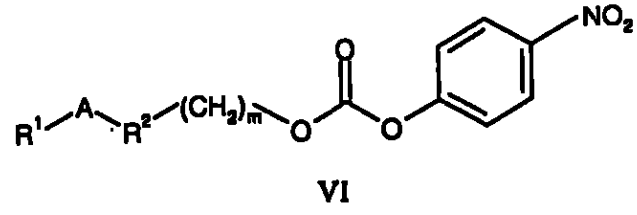
25

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 anteriormente; ó

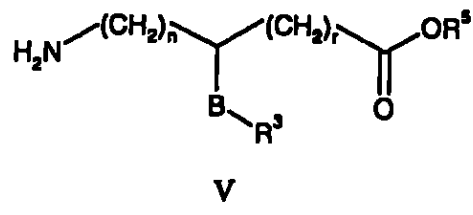
c) reacción de un compuesto de fórmula general

5



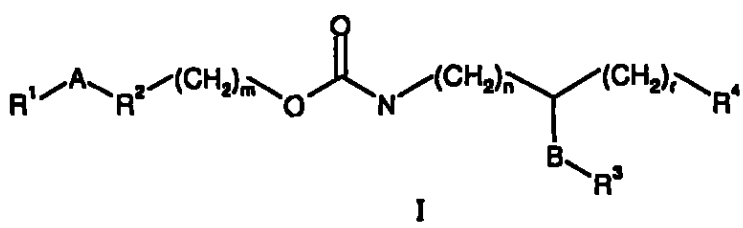
con un compuesto de fórmula general

10



para proporcionar un compuesto de fórmula general

15



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 anteriormente.

A no ser que se indique otra cosa, los términos siguientes empleados en la especificación y reivindicaciones del apéndice, tienen las definiciones dadas más abajo. Debe observarse que como se emplea en la especificación y en las reivindicaciones del apéndice, las formas en singular "un" ó "una" y "el" ó "ella" incluyen los referentes plurales de

66
86

los mismos, a no ser que el contexto de la frase indique otra cosa.

"Alquilo" significa el radical de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, el cual tiene de uno a doce átomos de carbono inclusive, a no ser que se indique otra cosa. Ejemplos de radicales alquilo incluyen pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

"Alquilo inferior" significa el radical monovalente de hidrocarburo saturado lineal o ramificado, que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, el cual tiene de uno a seis átomos inclusive de carbono, a no ser que se indique otra cosa. Ejemplos de radicales alquilo inferior incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

"Alquilenos" significa el radical divalente de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, el cual tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, a no ser que se indique otra cosa. Ejemplos de radicales alquilenos incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno, y similares.

"Alcoxilo" significa el radical $-O-R-$, en donde R es un radical hidrocarburo inferior como se ha definido anteriormente. Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen, pero no

67
87

están limitados a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, y similares.

"Alcoxicarbonilo" significa el radical $R-O-C(O)-$, en donde R es un radical alquilo inferior como se ha definido más arriba. Ejemplos de radicales alcoxicarbonilo incluyen pero no están limitados a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo y similares.

"Arilo" significa el radical de hidrocarburo aromático monovalente o divalente, que consta de un anillo individual o uno o más anillos fusionados en los cuales por lo menos un anillo es aromático por naturaleza, el cual opcionalmente puede ser substituido con uno o más, de preferencia uno o dos substituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, halo, haloalquilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo inferior) amino, alquilo inferior-aminocarbonilo, aril-aminoacarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino, aril-carbonilamino, alquilo inferior-sulfonilamino, aril-sulfonilamino, alquilo inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, arilo-sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo y/o arilo-amino-sulfonilo a no ser que se indique otra cosa. Alternativamente, dos átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser substituidos con un grupo alquilendioxilo como un grupo metilendioxilo o etilendioxilo. Ejemplos de radicales arilo monovalentes incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, bifenilo, 1,3-benzodioxolilo, 3-bencenosulfonilamino-fenilo, 1-fenil-metanoil-amino-fenilo; acetilaminofenilo, 3-nitrofe-

68
88

nilo, terc-butil fenilo, indanilo, 4-fluoro-fenilo, antraquinolilo, y similares. Ejemplos de radicales arilo bivalentes incluyen, aunque no están limitados a, fenileno, naftileno y similares.

- 5 "Heteroarilo" significa el radical carbocíclico aromático mono o bivalente el cual tiene uno o más anillos que incorporan uno, dos o tres heteroátomos dentro del anillo (escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre), los cuales pueden opcionalmente estar substituidos con uno o más substituyentes seleccionados de preferencia uno o dos substituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, halo, haloalquilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, ciano, nitro, amino, mono o di-(alquilo inferior)amino, alquilo inferior-aminocarbonilo, arilo-aminocarbonilo, alquilo inferior-carbonilamino, arilo-carbonilamino, alquilo inferior-sulfonilamino, arilo-sulfonilamino, alquilo inferior-tio, alquilo inferior-sulfonilo, arilo-sulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo o arilo-aminosulfonilo a no ser que se indique otra cosa. Ejemplos de radicales heteroarilos incluyen pero no están limitados a imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridizanilo, tiofenilo, furanilo, pirimidinilo, piridinilo, quinolin-2,6-diilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,3-benzodioxol, benzofuranilo, benzofuran-2,5-diilo, benzofuran-3,5-diilo, 2,3-dihidrobenzofurano-2,5-diilo, benzotiofen-2,5-diilo, benzotiopiranilo, benzimidazol-2,5-diilo, benzoxazolil-2,5-diilo, benzotiozolilo, benzopiranilo, indazolilo, indol-5-ilo, indol-4-ilo, indol-1-ilo, indol-2,5-diilo, N-alquil-indolilo,
- 10
- 15
- 20
- 25

69

isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, así como radicales bivalentes de los mismos, y similares.

"Halo" significa el radical flúor, bromo, cloro, y/o yodo.

"Amino" significa el radical $-NR'R''$, en donde R' y R'' son hidrógeno o un radical alquilo inferior como se ha definido más arriba. Ejemplos de radicales amino incluyen, aunque no están limitados a $-NH_2$, metilamino, dietilamino, y similares.

"Alquilsulfonilo inferior" significa el radical $-SO_2R$, en donde R es un radical alquilo inferior como se ha definido más arriba. Ejemplos de radicales alquilsulfonilo incluyen, aunque no están limitados a, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

"Arilsulfonilo" significa el radical $-SO_2R$, en donde R es un radical arilo como se ha definido más arriba. Ejemplos de radicales arilsulfonilo incluyen, aunque no están limitados a, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo y similares.

"Alquilaminosulfonilo inferior" significa el radical $-SO_2NHR$, en donde R es un radical alquilo inferior como se ha definido más arriba. Ejemplos de radicales alquilaminosulfonilo incluyen aunque no están limitados a, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo y similares.

"Arlaminosulfonilo" significa el radical $-SO_2NHR$, en donde R es un radical arilo como se ha definido aquí. Ejemplos de radicales arilaminosulfonilo incluyen aunque no están limitados a, fenilaminosulfonilo, naftilaminosulfonilo y similares.

"Alquil-sulfonilamino inferior" significa el radical $-NH-SO_2R$, en donde R es un radical alquilo inferior como se ha definido más arriba. Ejemplos de radicales alquilsulfonilamino, incluyen, aunque no están limitados a, metilsul-

fonilamino, propilsulfonilamino y similares.

"Arilsulfonilamino" significa el radical $\text{-NHSO}_2\text{R}$, en donde R es un radical arilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de radicales arilsulfonilamino incluyen, aunque no están limitados a fenilsulfonilamino, naftilsulfonilamino y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia que se describe a continuación, puede ocurrir aunque no necesariamente, y que la descripción incluye instancias en donde el acontecimiento o circunstancia tiene lugar, e instancias en las cuales no tiene lugar. Por ejemplo "enlace opcional" significa que el enlace puede o puede no estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

"Grupo lábil" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con él en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo desplazable en condiciones alquilantes. Ejemplos de grupos lábiles incluyen, aunque no están limitados por, halo, alcano, alcano o arilensulfoniloxilo, tales como el metansulfoniloxilo, etansulfoniloxilo, tiometilo, bencenosulfoniloxilo, tosilo-xilo y tieniloxilo, dihalofosfinoiloxilo, benciloxilo opcionalmente substituido, isopropiloxilo, aciloxilo y similares.

"Grupo de protección" ó "grupo protector" significa el grupo que selectivamente bloquea un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de forma que puede efectuarse selectivamente una reacción química en otro sitio reactivo

sin proteger en el sentido convencional asociado con él en la química sintética. Ciertos procedimientos de esta invención se basan en que los grupos protectores bloquean los átomos de oxígeno reactivo presentes en los reactantes.

5 Grupos protectores aceptables para los grupos hidroxilo alcohólicos o fenólicos, que pueden eliminarse sucesivamente y selectivamente, incluyen grupos protegidos como los acetatos, haloalquil carbonatos, bencil éteres, alquilsililéteres, heterociclil éteres, y metil o alquil éteres, y si-
10 milares. Grupos protectores o de bloqueo para grupos carboxilo son similares a los descritos para los grupos hidroxilo, de preferencia los ésteres de terc-butilo, bencilo o metilo.

"Disolvente orgánico inerte" ó "disolvente inerte"
15 significa el disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describe en relación al mismo, incluyendo por ejemplo, el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato
20 de etilo, acetona,, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina y similares. A no ser que se especifique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

25 "Isomerismo" significa compuestos que tienen idéntica fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la dis-

posición de sus átomos en el espacio se llaman "estereoisó-
meros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares
una de la otra, se llaman "diastereoisómeros", y los este-
reoisómeros que no son imágenes especulares superpuestas,
5 se llaman "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos.
Un átomo de carbono unido a cuatro substituyentes no idénticos se llama un "centro quiral".

"Isómero quiral" significa un compuesto con un centro
quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad
10 opuesta y puede existir bien como enantiómero individual o
como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene
iguales cantidades de formas enantioméricas individuales de
opuesta quiralidad se llama una "mezcla racémica". Un com-
puesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares
15 enantioméricos, en donde n es el número de centros quira-
les. Pueden existir compuestos con más de un centro quiral
bien como diastereómero individual o como una mezcla de
diastereómeros, llamada "mezcla de diastereoméricos". Cuan-
do existe un centro quiral, un estereoisómero puede caracte-
20 rizarse por la configuración absoluta (R ó S) de este centro
quiral. La configuración absoluta se refiere a la distribu-
ción en el espacio de los substituyentes unidos al centro
quiral. Los substituyentes unidos al centro quiral en cues-
tión están ordenados de acuerdo con la Sequence Rule ("Re-
25 gla de la Secuencia") de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn y
col., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511;
Cahn y col., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J.*
Chem. Soc. (Londres) 1951, 612; Cahn y col., *Experientia*

1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Isómeros geométricos" significa los diastereómeros que deben su existencia a la rotación inhibida alrededor de dobles enlaces. Estas configuraciones están diferencia-
5 das por sus nombres con los prefijos cis y trans, ó Z y E, los cuales indican que los grupos están sobre el mismo lado o sobre el lado opuesto del doble enlace en la molécula, de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

"Isómeros atrópicos" significa los isómeros que deben
10 su existencia a una rotación restringida causada por la inhibición de la rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central.

"Substancialmente puro" significa que por lo menos aproximadamente 90 moles por ciento, con mayor preferencia
15 por lo menos aproximadamente 95 moles por ciento, y todavía con mayor preferencia por lo menos aproximadamente 98 moles por ciento del enantiómero o estereoisómero deseado, está presente comparado con otras posibles configuraciones.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que lo que es
20 de utilidad para la preparación de una composición farmacéutica es generalmente inócuo, no tóxico y ni biológicamente ni de otra forma indeseable, e incluye lo que es aceptable en veterinaria así como para uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto,
25 significan sales que son farmacéuticamente aceptables como se han definido antes, y que poseen la deseada actividad farmacológica del compuesto original. Estas sales incluyen: sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos ta-

les como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido (4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido canfosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2] oct-2-en-1-carboxílico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxí-2-en-1-carboxílico), ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido 3-fenil-propiónico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terc-butilacético, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético y similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se reemplaza con un ión metálico p. ej. un ión metálico alcalino, un ión alcalinotérreo, un ión aluminio; o un coordinado con una base orgánica o inorgánica. Bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, dicitclohexilamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, t-butilamina y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido

78
95

de sodio.

Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de sodio, potasio, litio, t-butilamina o diciclohexilamina.

5 Debe entenderse que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se ha definido hasta aquí de la misma sal de adición ácida.

10 "Formas cristalinas" (o polimorfos) significan estructuras cristalinas en las cuales un compuesto puede cristalizar en diferentes disposiciones cristalinas, la totalidad de las cuales tienen la misma elemental composición. Diferentes formas cristalinas tienen usualmente diferentes modelos de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de ebullición, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad.
15 El disolvente de la recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden ocasionar que domine una u otra forma cristalina.
20 na.

"Solvatos" significa formas de adición de disolventes que contienen cantidades de disolvente bien sea estequiométricas o bien no estequiométricas. Algunos compuestos tienen cierta tendencia a aprisionar una relación molar fija
25 de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un al-

36
96

cohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua retiene su estado molecular como H_2O , pudiendo esta combinación formar uno o más hidratos.

"Profármaco" significa una forma farmacológicamente inactiva de un compuesto que debe ser metabolizado in vivo, p. ej. mediante fluidos metabólicos o enzimas, por un sujeto después de la administración, en una forma activa de administración farmacológica del compuesto con el fin de producir los efectos farmacológicos deseados. El profármaco puede ser metabolizado antes de la absorción, durante la absorción, después de la absorción o en un sitio específico. Aunque el metabolismo tiene lugar para muchos compuestos primordialmente en el hígado, casi todos los otros tejidos y órganos, especialmente el pulmón es capaz de efectuar varios grados de metabolismo. Las formas de profármacos de los compuestos pueden ser utilizadas por ejemplo para mejorar la biodisponibilidad, mejorar la aceptabilidad subjetiva tal como el enmascarado o reducción de características desagradables tales como el sabor amargo o la irritabilidad gastrointestinal, solubilidad alterada tal como para uso intravenoso, proporcionar una liberación o un suministro prolongado o sostenido, mejorar la facilidad de la formulación, o proporcionar un suministro específico del compuesto. La referencia aquí de un compuesto incluye las formas profármaco de un compuesto.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos

significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo aunque sin limitarlo, a los humanos, primates no humanos tales como los chimpancés y otras especies de monos y micos; animales de granja tales como ganado, caballos, 5 ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores como ratas, ratones y cobayas; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen pero sin limitarlos, los pájaros y similares. El término "sujeto" no denota una edad 10 particular o sexo.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento del estado de una enfermedad es suficiente para que tenga efecto dicho tratamiento en el 15 estado de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en función del compuesto, del estado de la enfermedad que va a tratarse, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y la forma de administración, el criterio del médico o 20 veterinario, y otros factores. "Efecto farmacológico" como se utiliza aquí agrupa todos aquellos efectos producidos en el sujeto que alcanza la finalidad de una terapia deseada. Un efecto farmacológico significa que las indicaciones tratadas del sujeto se previenen, alivian o reducen.

25 "Estado de enfermedad" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

El "tratamiento" de un estado de la enfermedad incluye:

(1) Prevención del estado de la enfermedad, es decir, ocasionando que los síntomas clínicos del estado de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de la enfermedad, pero que
5 no experimenta todavía o manifiesta síntomas del estado de la enfermedad.

(2) Inhibición del estado de la enfermedad, es decir, interrupción del desarrollo del estado de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

10 (3) Reavivamiento del estado de la enfermedad, es decir, regresión temporal o permanente del estado de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

"Modulador" significa una molécula, como por ejemplo un compuesto, que interacciona con un objetivo. Las interacciones incluyen pero no están limitadas a agonistas, antagonistas y similares, como se define aquí.
15

"Antagonistas" significa una molécula, como por ejemplo un compuesto, un fármaco, un inhibidor de enzima, o una hormona que disminuye o previene la acción de otra molécula
20 o sitio receptor.

"Trauma" significa cualquier herida o lesión. Los traumas pueden producir por ejemplo, dolor agudo y/o crónico, dolor inflamatorio, y dolor neuropático.

"Dolor" significa la sensación más o menos localizada de malestar, angustia o agonía, como consecuencia de la estimulación de terminales nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, incluyendo pero sin limitarlos a, dolores leves, dolores fantasma, dolores a impulsos, dolor
25

agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía y similares (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, edición 28, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa.). La finalidad del tratamiento
5 del dolor es reducir el grado de severidad del dolor percibido por el sujeto del tratamiento.

"Dolor neuropático" significa el dolor que resulta de trastornos funcionales y/o cambios patológicos así como lesiones no inflamatorias en el sistema nervioso periférico.
10 Los ejemplos de dolor neuropático incluyen pero sin limitarlos a, la hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, calambres y similares.

"Hiperalgesia" significa el dolor que resulta de una sensibilidad o susceptibilidad excesiva.

15 "Alodinia" significa el dolor que resulta de un estímulo no nocivo en la piel. Ejemplos de alodinia incluyen pero sin limitarlos a, la alodinia al frío, alodinia táctil, y similares.

"Síndromes de dolor regional complejos" significa el
20 dolor que incluye pero sin limitarlo a, la distrofia simpática refleja, causalgia, dolor mantenido simpáticamente, y similares.

"Causalgia" significa el dolor por quemadura, acompañado a menudo por cambios tróficos de la piel, debido a la
25 lesión de un nervio periférico.

"Nocicepción" significa el sentido de dolor. "Nociceptor" significa la estructura que induce la nocicepción. La nocicepción puede ser el resultado de un estímulo físico,

tal como p. ej. un estímulo mecánico, eléctrico, térmico o químico. La mayor parte de nociceptores son, o bien la piel o bien las paredes de las vísceras.

"Analgesia" significa el alivio del dolor sin la pérdida de la consciencia. Un "analgésico" es un agente o fármaco de utilidad para el alivio del dolor, de nuevo sin pérdida de la consciencia.

"Trastornos del tracto urinario" o "uropatía" empleado indistintamente con "síntomas del tracto urinario", significa los cambios patológicos en el tracto urinario. Ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen pero sin limitarlos a, la obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia urinaria, capacidad reducida de la vejiga, frecuencia de micción, incontinencia del impulso, incontinencia del estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (BHP), prostatitis, hiperreflexia detrusora, frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga superactiva, hipersensibilidad pelviana, incontinencia de estímulo, uretritis, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y similares.

"Vejiga superactiva" o "hiperactividad detrusora" incluye aunque sin limitarla a, los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, capacidad reducida de la vejiga, episodios de incontinencia y similares; los cambios urodinámicamente manifestados como cambios en la capacidad de la vejiga, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad del esfínter y simi-

lares; y los síntomas normalmente manifestados en la hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), en condiciones tales como obstrucción de la salida, insuficiencia de salida, hipersensibilidad pelviana, o en condiciones idiopáticas tales como inestabilidad del detrusor, y similares.

"Obstrucción de la salida" incluye aunque no está limitado a, la hipertrofia prostática benigna (BPH), enfermedad de constricción uretral, tumores y similares. Está normalmente sintomáticamente manifestada como obstructiva (baja velocidad de fluidez, dificultad en iniciar la micción, y similares), e irritativa (urgencia, dolor suprapúbico, y similares).

"Insuficiencia de la salida" incluye pero no está limitado a, la hipermovilidad uretral, deficiencia esfintérica intrínseca o incontinencia mezclada. Está normalmente sintomáticamente manifestada como incontinencia de estrés.

"Hipersensibilidad pelviana" incluye pero no está limitada al dolor pelviano, cistitis intersticial (celular), prostadinitis, prostatitis, vulvadinitis, uretritis, orquialgia y similares. Se manifiesta sintomáticamente como dolor, inflamación i malestar referido a la región pelviana, y usualmente incluye síntomas de la vejiga superactiva.

A lo largo del trabajo se aplican las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

25	AcOH	Acido acético
	AIBN	azodiisobutironitrilo
	Alk	alquilo
	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano

	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EtOAc	Acetato de etilo
5	Hal	Halo
	MeOH	Metanol
	NBS	N-bromosuccinimida
	TBS	terc-butildimetilsililo
	TFA	Acido trifluoroacético
10	THF	Tetrahidrofurano

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud, toma como base el programa AUTONOM™ versión 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC.

15 Por ejemplo un compuesto de fórmula I, en donde R¹, R² y R³ son fenilo, R⁴ es -COOH, A es -OCH₂-, B es -CH₂-, m y n son 1, y r es 0, recibe el nombre de:

Acido 2-(4-fenoximetil-benciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico.

20 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante los métodos descritos por los esquemas ilustrativos de las reacciones sintéticas mostrados y descritos a continuación.

25 Los materiales y reactivos de partida empleados en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles en suministradores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan siguiendo los procedimientos mencionados en las referencias, como *Fieser and Fieser's*

Reagents for Organic Synthesis ("Reactivos Fieser y Fieser para Síntesis Orgánica"); Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* ("Química de los Compuestos del Carbono de Rodd"), Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions* ("Reacciones Químicas"), Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los esquemas de reacciones sintéticas siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, pudiendo hacerse modificaciones a dichos esquemas de reacción siguientes que se sugerirán por un experto en la especialidad con referencia a la descripción contenida en esta solicitud.

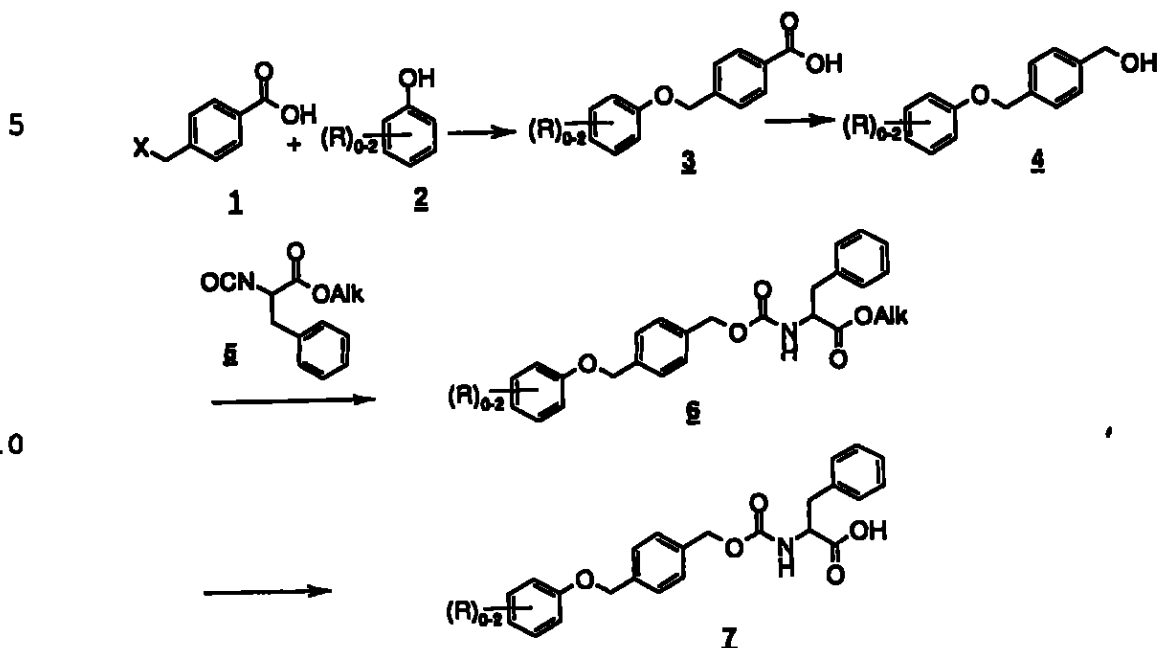
Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquema de reacción, pueden aislarse y purificarse si se desea, empleando las técnicas convencionales incluyendo pero sin limitarlas a, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden ser caracterizados empleando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí tienen lugar preferentemente a la presión atmosférica, en un margen de temperatura desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 150°C, con mayor preferencia desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 125°C.

En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los si-

guientes esquemas de reacción:

Esquema 1



15 El esquema 1 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es $-O(CH_2)_m-$, m es 1, n y r son 0, B es $-CH_2-$, y R^1 , R^2 y R^3 son arilo, de preferencia fenilo o fenileno respectivamente, X es halo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha

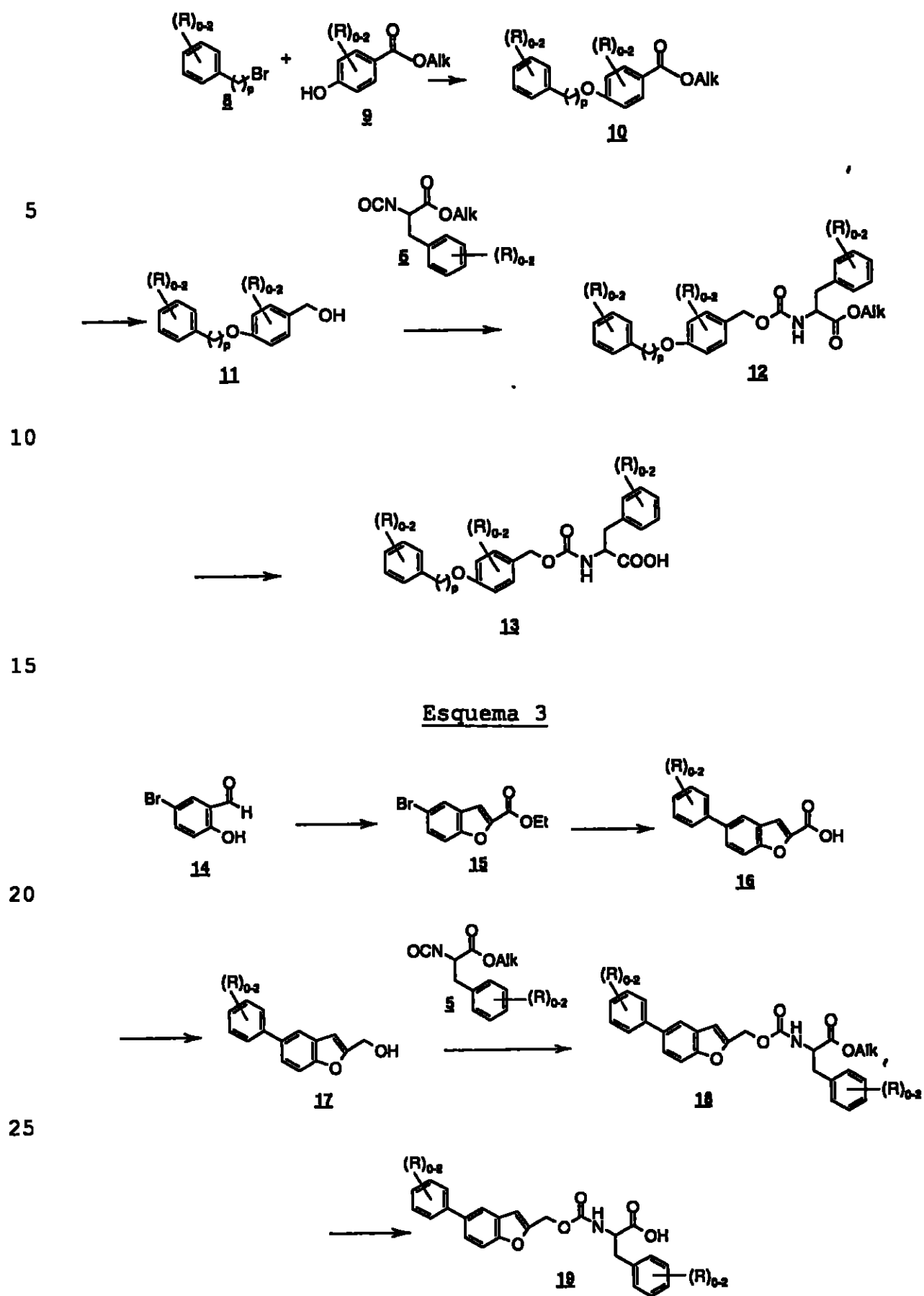
20 definido anteriormente.

Esquema 2

El esquema 2 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es $-(CH_2)_pO-$, m es 1, n y r son 0, B es $-CH_2-$, y R^1 , R^2 y R^3 son arilo, de preferencia fenilo o fenileno respectivamente, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha definido

25 anteriormente.

43

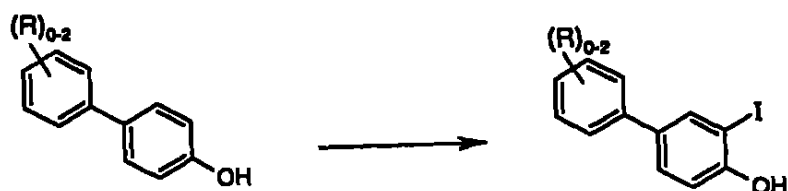


El esquema 3 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, B es $-\text{CH}_2-$, R^1 , y R^3 son arilo, de preferencia fenilo, R^2 es heteroarilo, Alk es alquilo, y R es un substituyente del anillo de arilo, como se ha definido anteriormente.

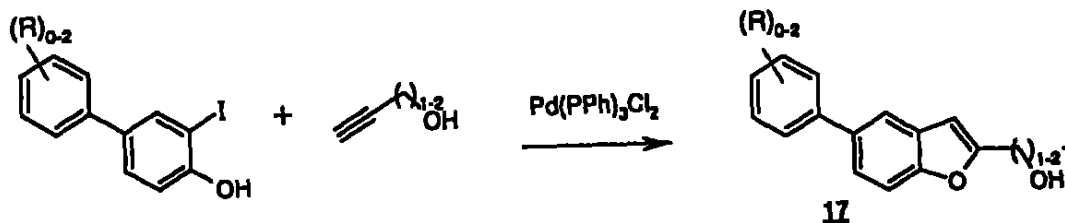
Alternativamente, el compuesto 17 puede sintetizarse como se muestra en el esquema siguiente 3a:

Esquema 3a

10



15

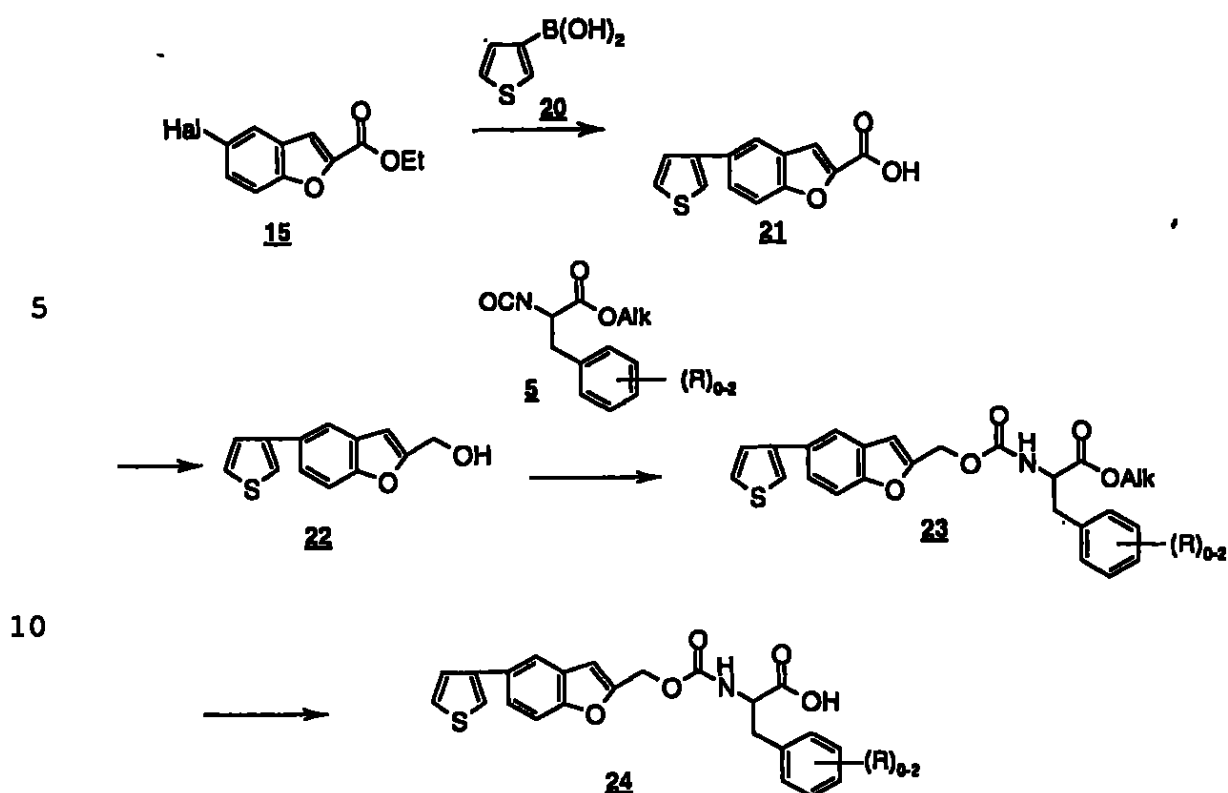


Esquema 4

20

El esquema 4 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, B es $-\text{CH}_2-$, R^1 , y R^2 son heteroarilo, R^3 es arilo de preferencia fenilo, Alk es alquilo, y R es un substituyente del anillo de arilo, como se ha definido en el Resumen de la Invención.

25



En general, como se ha mencionado en los esquemas de
 15 reacción 1, 2, 3 y 4, los alcoholes de fórmulas 4, 11, 17 y 22 pueden hacerse reaccionar con 2-isocianato-3-fenil-propionato 5 (preparado de acuerdo con el método descrito por Nowick y col., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3929) en presencia
 de una base por ejemplo trietilamina ó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para dar los ésteres de fórmulas 6, 12, 18 y
 20 23, los cuales pueden ser hidrolizados con un hidróxido alcalino tal como el de sodio, litio o potasio en una solución de un alcohol inferior para preparar ácidos de fórmula 7, 13, 19 y 24 respectivamente.

25 Los compuestos de fórmulas 4 y 11 de los esquemas 1 y 2 pueden prepararse por alquilación de fenoles de fórmula 2 y 9 con ácido haloalquilbenzoico, de preferencia ácido cloroalquilbenzoico o bromoalquilbenzoico, en presencia de una

cantidad en exceso de una base adecuada, por ejemplo hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, de preferencia hidróxido de potasio en un disolvente adecuado de preferencia sulfóxido de dimetilo (DMSO) y posterior reducción con por ejemplo hidruro de litio y aluminio o borohidruro en un disolvente éter inerte tal como el tetrahidrofurano (THF), dietiléter o dimetoxietano.

Los compuestos de fórmulas 17 y 22 de los esquemas 3 y 4 pueden prepararse a partir de halobenzofurancarboxilato, de preferencia bromobenzofurancarboxilato 15 con ácido benzenoborónico y ácido tiofenoborónico respectivamente en presencia de un catalizador de preferencia tetrakis-trifenilfosfina-paladio y una base tal como el carbonato de sodio o carbonato de potasio y posterior reducción de los ácidos por ejemplo con hidruro de litio y aluminio o borohidruro en un disolvente adecuado tal como el THF, éter dietílico ó 1,2-dimetoxietano. Han sido descritos haluros de arilo copulados con ácidos borónicos en la literatura química, por ejemplo *Synth. Commun.*, 1981, 11, 513, y *Chem. Rev.*, 1995, 95, 257.

Alternativamente, el compuesto 17 puede prepararse a partir de un cierto 4-bifenol, el cual después de la yodación en el sustituyente 3-yodo de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5287, seguido de una condensación con el acetileno terminal de un alcohol acetilénico tal como el prop-2-in-1-ol ó but-3-in-1-ol en presencia de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio(II), yoduro de cobre y una base tal como la tetrametilguanidina

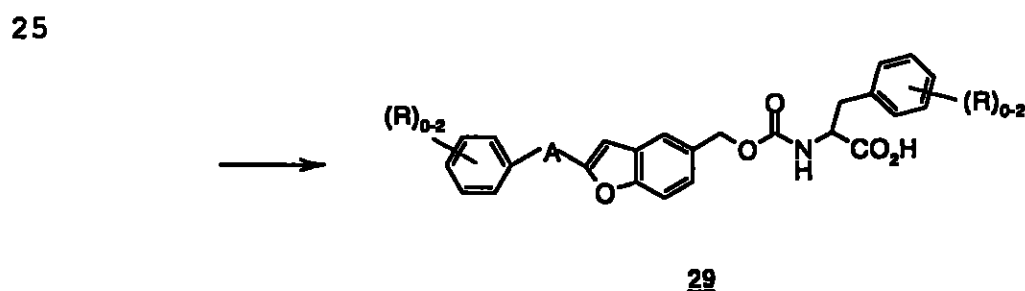
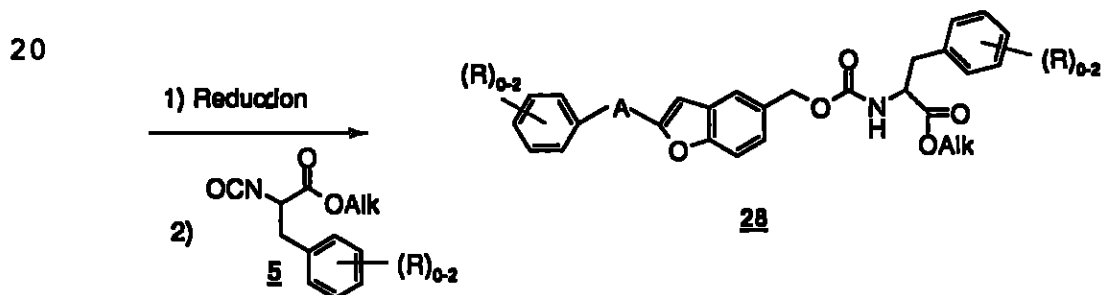
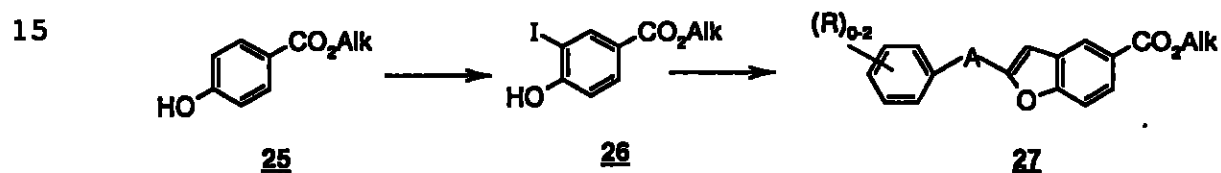
en un disolvente adecuado tal como el DMF siguiendo el procedimiento de *Tetrahedron Letters*, 1997, 38, 2311.

En los ejemplos 1, 2, 3 y 4 se describen preparaciones de ejemplos de los esquemas 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

- 5 Preparaciones alternativas del compuesto 17 pueden encontrarse en el ejemplo 3.

Esquema 5

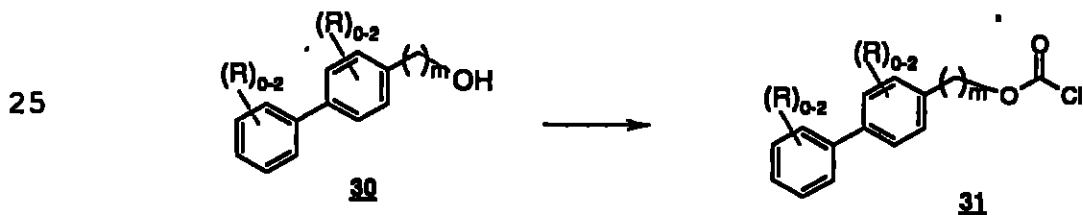
El esquema 5 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple ó
10 $-(CH_2)_p-$, m es 1, n y r son 0, y B es $-CH_2-$, R^1 y R^3 son ari-
lo, de preferencia fenilo, R^2 es un heteroarilo tal como el benzofuranilo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha definido anteriormente.



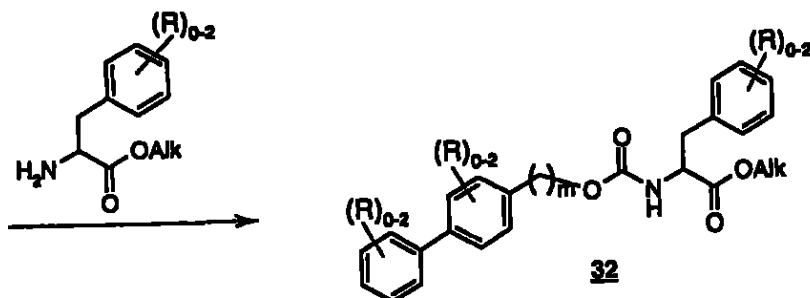
En general, como se indica en el esquema de reacción 5, el 3-yodo-4-hidrobenczoato de fórmula 26, puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en C.W. Holz-
apfel y col., *Tetrahedron* 1995, 51, 8555. Un éster de fórmula 27 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de
5 D. Francelli y col., *Tetrahedron Letters*, 1997, 38, 237 por condensación del yodohidrobenczoato de fórmula 26 con fenil-
acetileno o fenilalquilacetileno en presencia de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en un disolvente adecua-
do. Un ácido propiónico de fórmula 29 puede prepararse por
10 reducción de un éster metílico de fórmula 7 con hidruro de litio y aluminio o borohidruro, seguido por acilación con
2-isocianato-3-fenil-propionato 5, e hidrólisis de acuerdo con los procedimientos de los esquemas antes mencionados.
15 En el ejemplo 5 se describen preparaciones de ejemplos del esquema 5.

Esquema 6

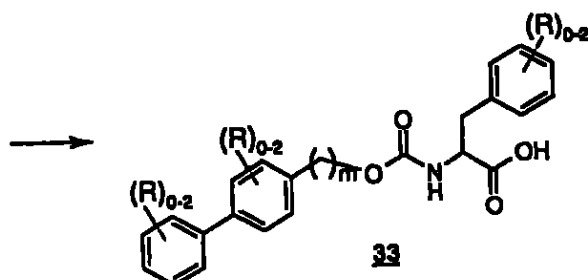
El esquema 6 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m
20 es 1 a 3, n y r son 0, y B es -CH₂-, R¹, R² y R³ son arilo, de preferencia fenilo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha definido anteriormen-
te.



5



10



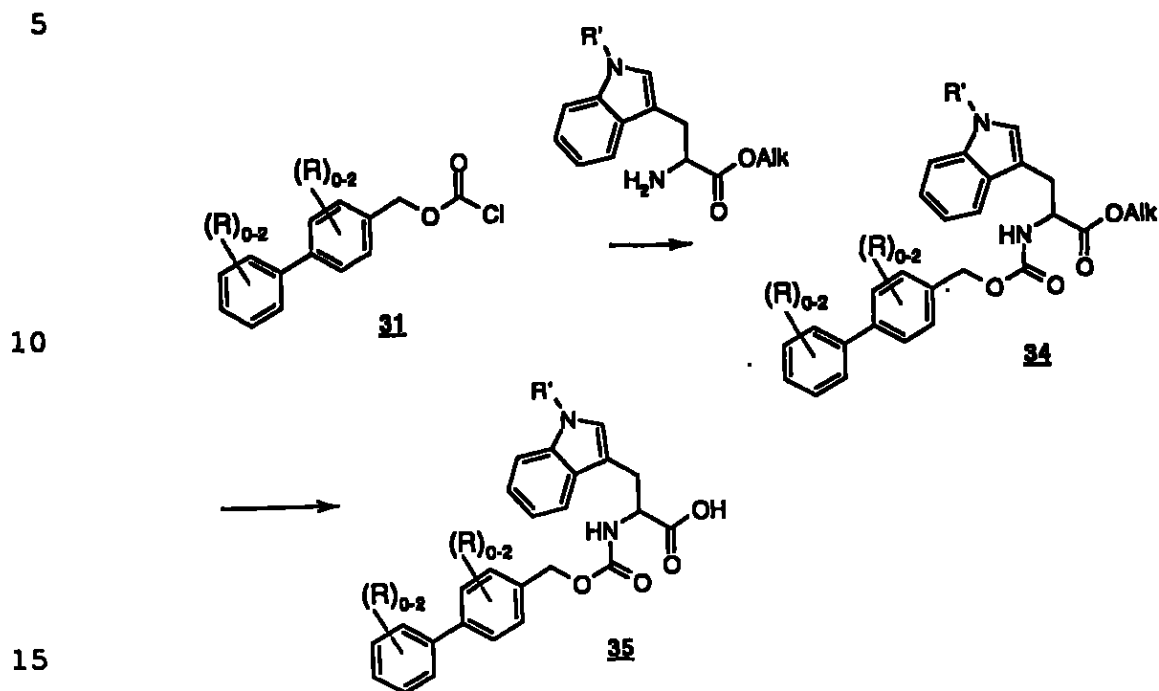
En general, como se ha descrito en el esquema de reacción 6, el cloroformiato de bifenil-4-metilo de fórmula 31,
 15 puede prepararse cuando el bifenilmetanol 30 se trata con fosgeno en un disolvente clorado inerte tal como el cloroformo o el cloruro de metileno. La acilación del cloroformiato puede efectuarse con el éster fenilalanina en presencia de una base tal como el bicarbonato de sodio o de potasio
 20 en un disolvente adecuado, por ejemplo cloruro de metileno, y a continuación se hidroliza para preparar un ácido de fórmula 33. La hidrólisis puede efectuarse siguiendo los procedimientos antes mencionados.

En el ejemplo 6 se describen preparaciones de ejemplos
 25 del esquema 6.

Esquema 7

El esquema 7 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m

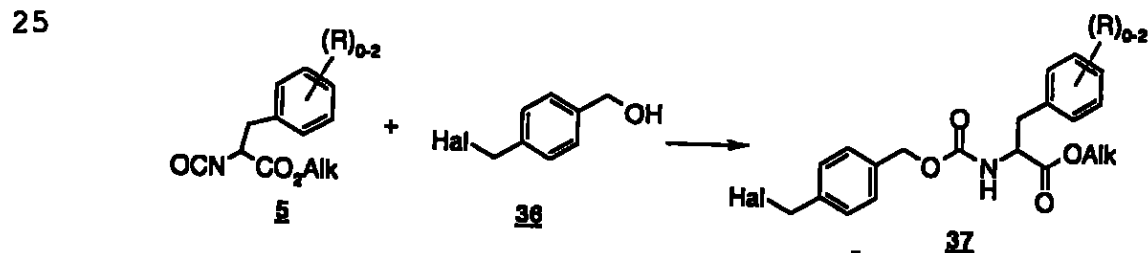
es 1, n y r son 0, y B es $-\text{CH}_2-$, R^1 y R^2 son arilo, R' es hidrógeno o alquilo, R^3 es un heteroarilo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha definido anteriormente.

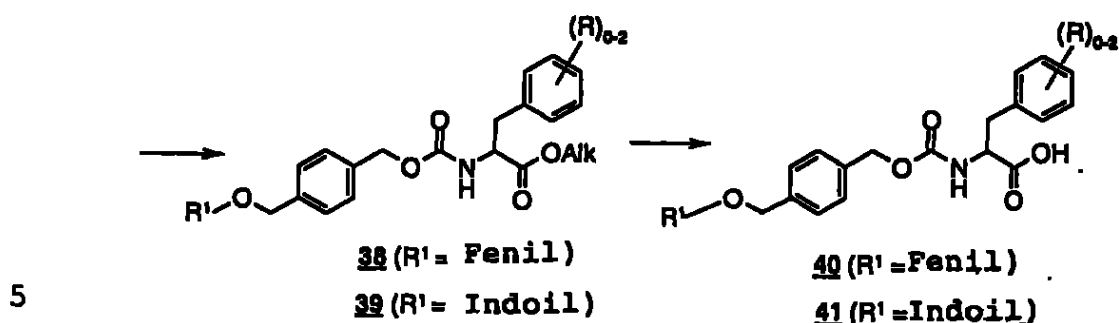


En general, el esquema de reacción 7 sigue los mismos procedimientos que para el esquema 6, pero la acilación se efectúa substituyendo el hidrocloreuro del éster fenilalanina opcionalmente con hidrocloreuro del éster de triptófano substituido, en un disolvente adecuado tal como el cloruro de metileno.

En el ejemplo 6 se describen preparaciones de ejemplos del esquema 7.

Esquema 8





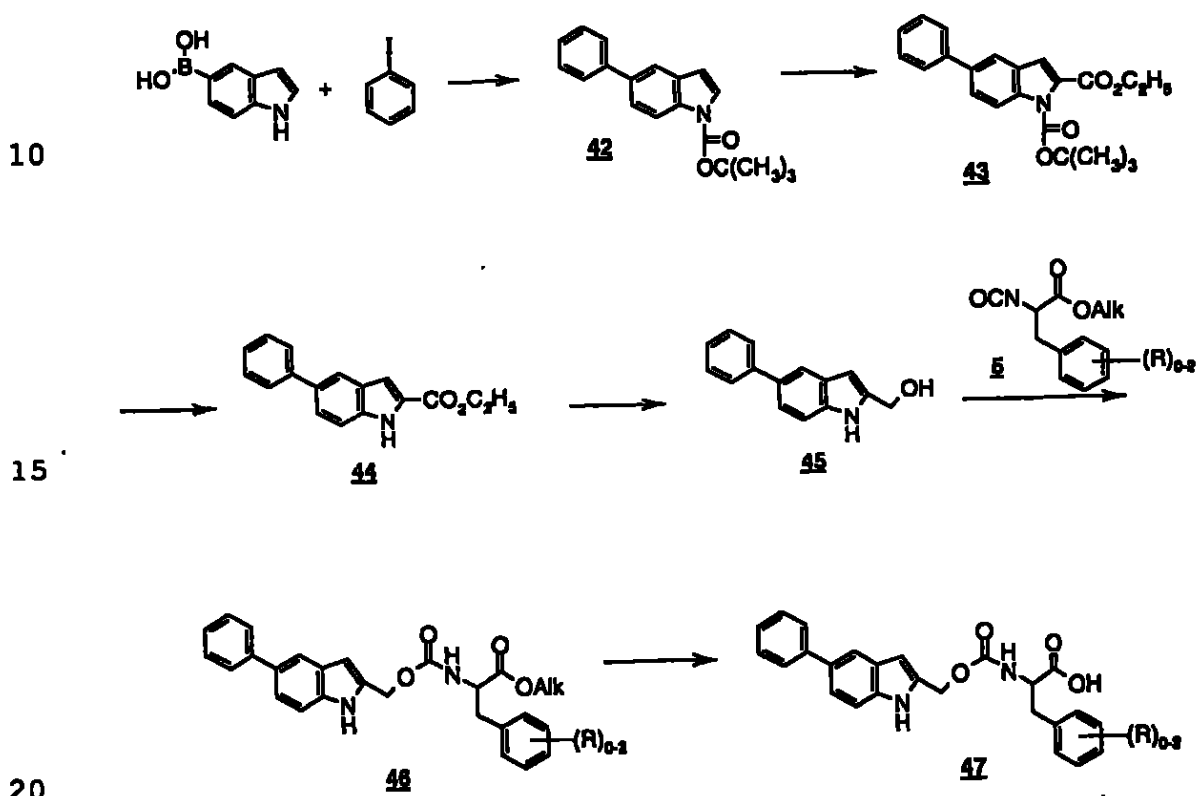
El esquema 8 describe un método alternativo de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es $-\text{O}(\text{CH}_2)-$, m es 1, n y r son 0, y B es $-\text{CH}_2-$, R^1 es arilo o heteroarilo, R^2 y R^3 son fenilo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha definido anteriormente.

En general como se ha descrito en el esquema 8, puede prepararse un éster metílico de fórmula 37 por reacción de un alcohol de clorometilbencilo de fórmula 36 con el isocianato de fórmula 5 siguiendo los procedimientos de los esquemas precedentes. Esteres de fórmula 38 ($R^1 = \text{fenilo}$) y 39 ($R^1 = \text{indolilo}$) pueden prepararse por alquilación con p-fluorofenol o indolol respectivamente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, de preferencia carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como el DMSO o cloruro de metileno. La hidrólisis siguiendo los procedimientos precedentes puede efectuarse al prepararse los correspondientes ácidos de fórmula 40 ($R^1 = \text{fenilo}$) y 41 ($R^1 = \text{indolilo}$).

En el ejemplo 7 se describen preparaciones de ejemplos del esquema 8

Esquema 9

El esquema 9 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, y B es -CH₂-, R¹ y R³ son arilo, de preferencia fenilo, R² es un heteroarilo tal como el indolilo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo, como se ha definido anteriormente.



En general, como se ha descrito en el esquema 9, puede prepararse el 5-fenil-1H-indol 42, siguiendo el procedimiento descrito por Y. Yang y col., *Heterocycles*, 1992, 34, 1169, a partir del ácido indolborónico en presencia de un catalizador tal como el tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio y una base tal como el carbonato de sodio o potasio en un disolvente adecuado tal como el dioxano. El éster del ácido fenilindolcarboxílico 44 puede prepararse después de la

cuado como se ha descrito aquí, de preferencia con el t-butoxicarbonilo, desprotonización con una base fuerte tal como el t-butillitio, carboxilación y eliminación del grupo protector del nitrógeno. La eliminación del grupo protector del nitrógeno puede efectuarse por los medios que se han descrito aquí. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a los grupos de protección y su eliminación puede encontrarse en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* ("Grupos de protección en Síntesis Orgánica"), Wiley and Sons, Nueva York 1991. Por ejemplo, un método de desprotección cuando el grupo protector es el N-t-butoxicarbonilo, puede efectuarse con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes orgánicos inertes adecuados. Puede prepararse el ácido 2-(5-fenil-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 47 después de la reducción, acilación e hidrólisis del compuesto de fórmula 44 siguiendo los procedimientos de los esquemas precedentes.

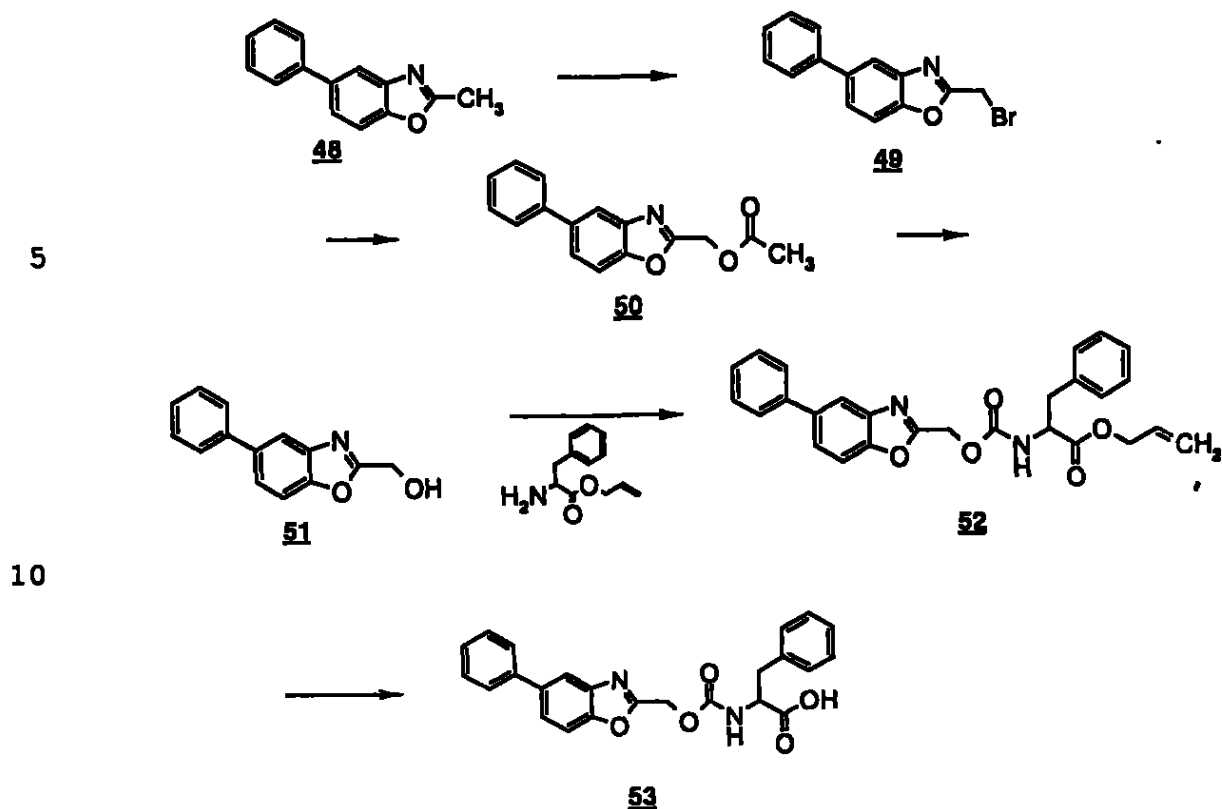
En el ejemplo 8 se describen preparaciones de ejemplos del esquema 9.

Esquema 10

El esquema 10 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, B es -CH₂-, R¹ y R³ son arilo, de preferencia fenilo y R² es un heteroarilo tal como el benzoxazol-2-ilo, como se ha definido anteriormente.

98
116

54



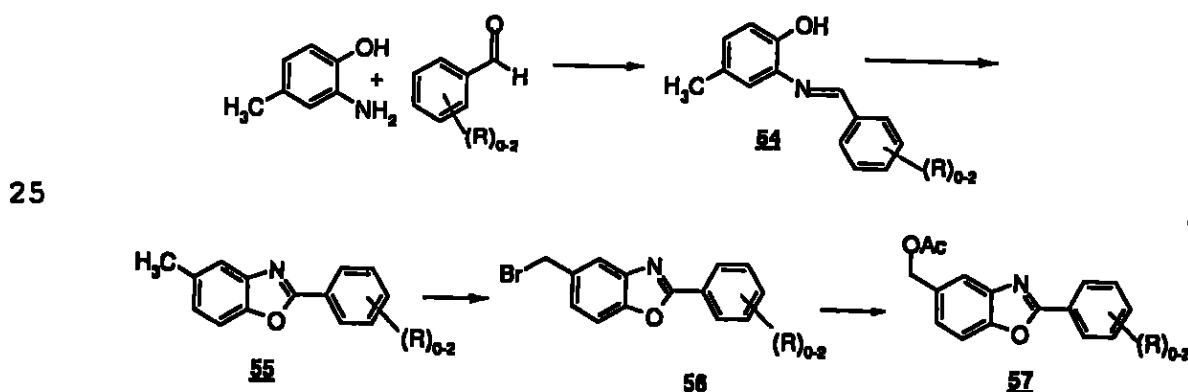
En general, como se indica en el esquema 10, se puede someter al 2-metil-5-fenilbenzoxazol 48 a una bromación radical en presencia por ejemplo, de azodiisobutironitrilo (AIBN) o peróxido de benzoilo, de preferencia AIBN, y N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como el tetracloruro de carbono para obtener un derivado bromometilo correspondiente de fórmula 49. La substitución del bromo con un acetato puede ser efectuado con un acetato tal como el acetato de cesio en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida. La eliminación del acetato en un compuesto de fórmula 50 puede efectuarse con una base tal como el carbonato de sodio o de potasio, de preferencia carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como el metanol

para obtener un alcohol de fórmula 51. Puede prepararse un éster alílico de fórmula 52 mediante la reacción con carbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como el cloruro de metileno, y posterior adición de la sal tóxica del éster alílico de la fenilalanina (preparado de acuerdo con el procedimiento de Waldman y Kunz, *Liebigs Ann. Chem.*, 1983, 1712) en presencia de una base tal como la trietilamina en un disolvente apropiado tal como el cloruro de metileno. Puede prepararse un ácido de fórmula 53 por desprotección en etanol en presencia de un catalizador adecuado tal como el cloruro de tris(trifenilfosfina)-rodio a aproximadamente 80°C.

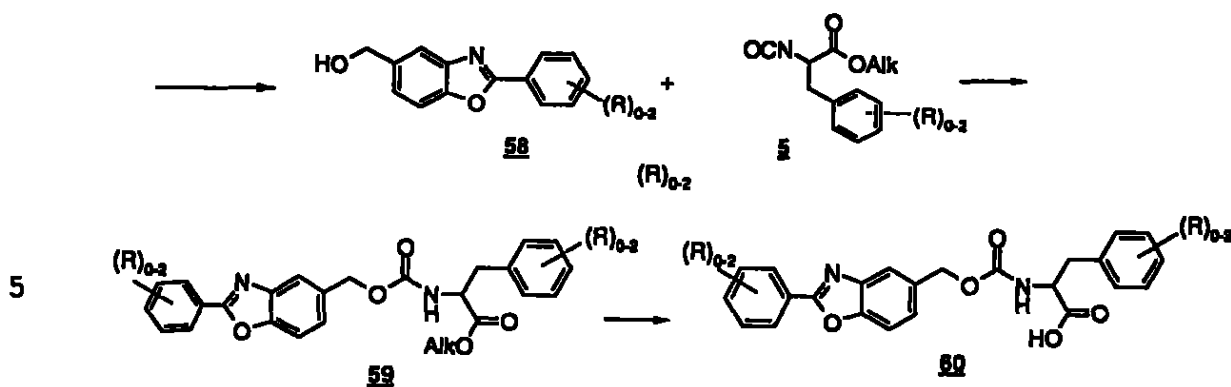
En el ejemplo 9 se describen preparaciones de ejemplos del esquema 10.

Esquema 11

El esquema 11 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, B es -CH₂-, R¹ y R³ son arilo, de preferencia fenilo, R² es un heteroarilo tal como el benzoxazol-5-ilo, Alk es alquilo, y R es un sustituyente del anillo de arilo como se ha definido anteriormente.



56



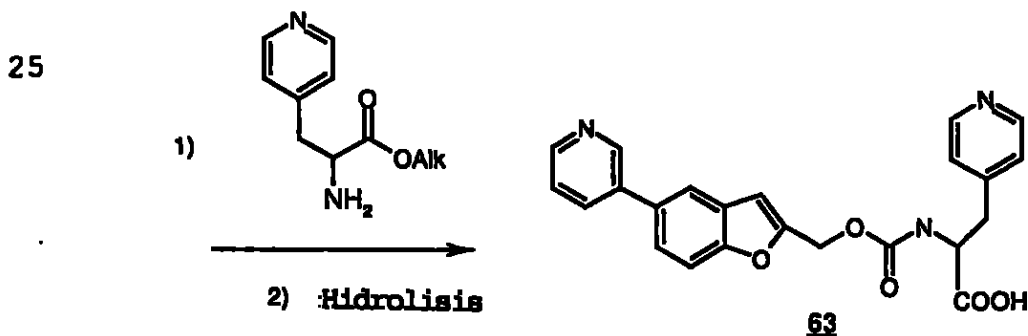
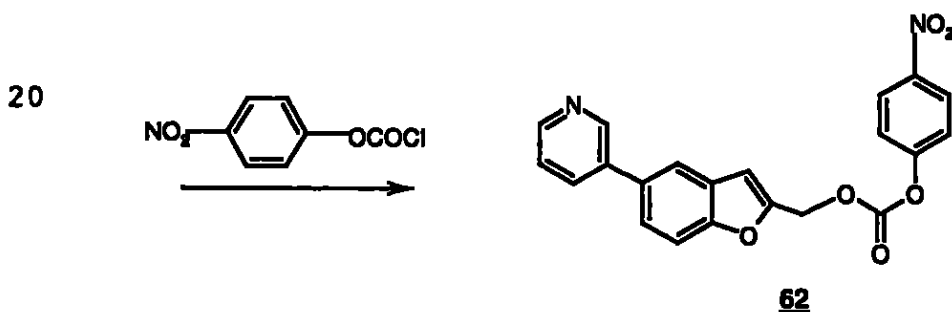
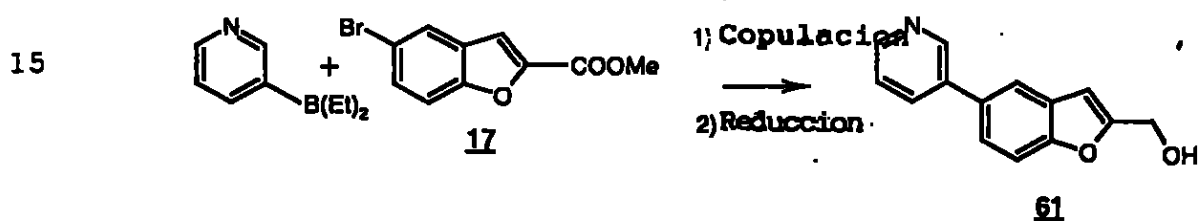
En general, como se indica en el esquema 11, se puede preparar el 2-bencilidenamino-4-metilfenol 54 siguiendo el procedimiento descrito por A.W. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1524, a partir del 2-amino-p-cresol y benzaldehído en un disolvente adecuado tal como el metanol. El 5-metil-2-fenilbenzoxazol 55 puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito por R. Varma y col., *J. Heterocyclic Chem.*, 1998, 35, 1539 mediante la ciclación del 2-bencilidenamino-4-metilfenol 54 con acetato de manganeso (III) dihidrato en un disolvente inerte adecuado tal como el benceno o tolueno, de preferencia tolueno. La bromación radical del grupo metilo puede efectuarse por los medios descritos en el esquema 10 en presencia del azodiisobutironitrilo (AIBN) o peróxido de benzoilo, de preferencia AIBN, y N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como el tetracloruro de carbono para obtener el 5-bromometil-2-fenilbenzoxazol 56. La sustitución del derivado bromado de fórmula 56 puede efectuarse con un acetato tal como el acetato de potasio o cesio, de preferencia acetato de cesio en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, seguido de una hidrólisis para obtener el alcohol de fórmula 58. La acilación

del alcohol de fórmula general 58 con el propionato de 2-isocianato-3-fenilo 5, seguido por una hidrólisis de acuerdo con los procedimientos de los esquemas antes mencionados, puede dar el ácido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil propiónico 60.

En el ejemplo 10 se describen preparaciones de ejemplo del esquema 11.

Esquema 12

El esquema 12 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, B es $-\text{CH}_2-$, R^1 y R^3 son piridilo, R^2 es (2-hidroximetil)benzofuran-5-il, como se ha definido anteriormente.

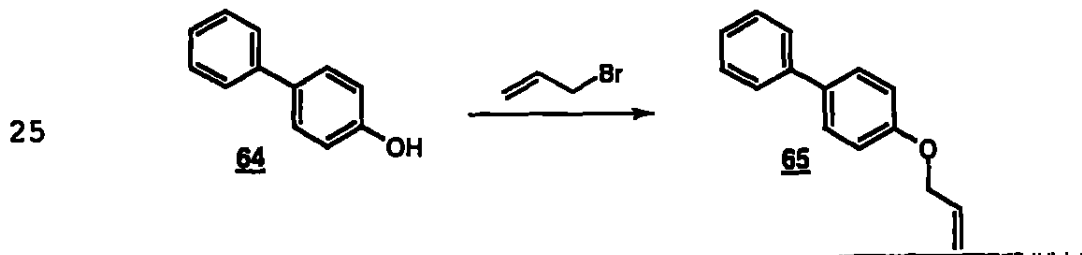


En general, como se indica en el esquema 12, puede prepararse el (5-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-metanol 61 siguiendo el procedimiento del esquema 3 para el compuesto 17 pero reemplazando el ácido bencenoborónico con el dietil 3-piridil borano. La acilación con el 4-nitrofenil cloroformiato en un disolvente halogenado tal como el diclorometano puede dar el 5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetil p-nitrofenil carbonato 62, el cual tratado con el éster metílico del ácido 2-amino-3-piridin-4-il-propiónico (el método para la síntesis está descrito en la literatura química, por ejemplo, *J. Org. Chem.* 1958, 23, 575) y DMAP en un disolvente inerte adecuado tal como el DMF, seguido por una hidrólisis, puede dar el ácido 3-piridin-4-il-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico 63.

En el ejemplo 11 se describen preparaciones de ejemplo del esquema 12.

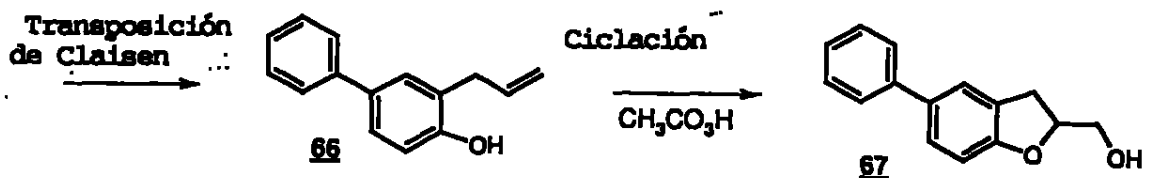
Esquema 13

El esquema 13 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, n y r son 0, B es -CH₂-, R¹ y R³ son arilo, de preferencia fenilo, Alk es alquilo, y R² es 2,3-dihidro-benzofuranol-5-ilo, como se ha definido anteriormente.

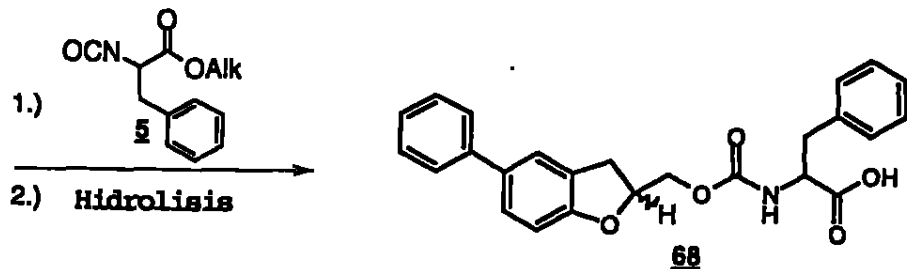


101
121

59



5



10

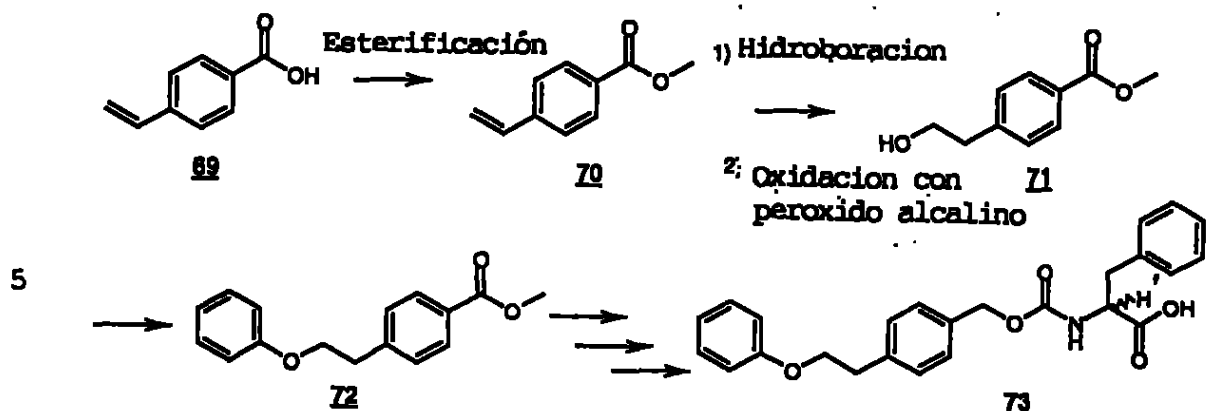
En general, como está indicado en el esquema 13, el bromuro de alilo puede reaccionar con el 4-fenilfenol 64 para dar el éter de alilo 65 el cual en condiciones básicas puede experimentar la redistribución de Claisen para preparar un alcohol alílico 66. El tratamiento con ácido peracético puede efectuar la ciclación al 2,3-dihidro-benzofuran-2-il alcohol 67. Siguiendo el procedimiento de los esquemas 1 a 5 el tratamiento con el 2-isocianato-3-fenil-propionato 5, e hidrólisis puede dar el ácido de fórmula 68.

En el ejemplo 12 se describen preparaciones de ejemplos del esquema 13.

Esquema 14

El esquema 14 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es -O(CH₂)₂-, m es 1, n y r son 0, B es -CH₂-, R¹, R² y R³ son arilo, de preferencia fenilo o fenileno respectivamente, y Alk es alquilo como se ha definido anteriormente.

402
172

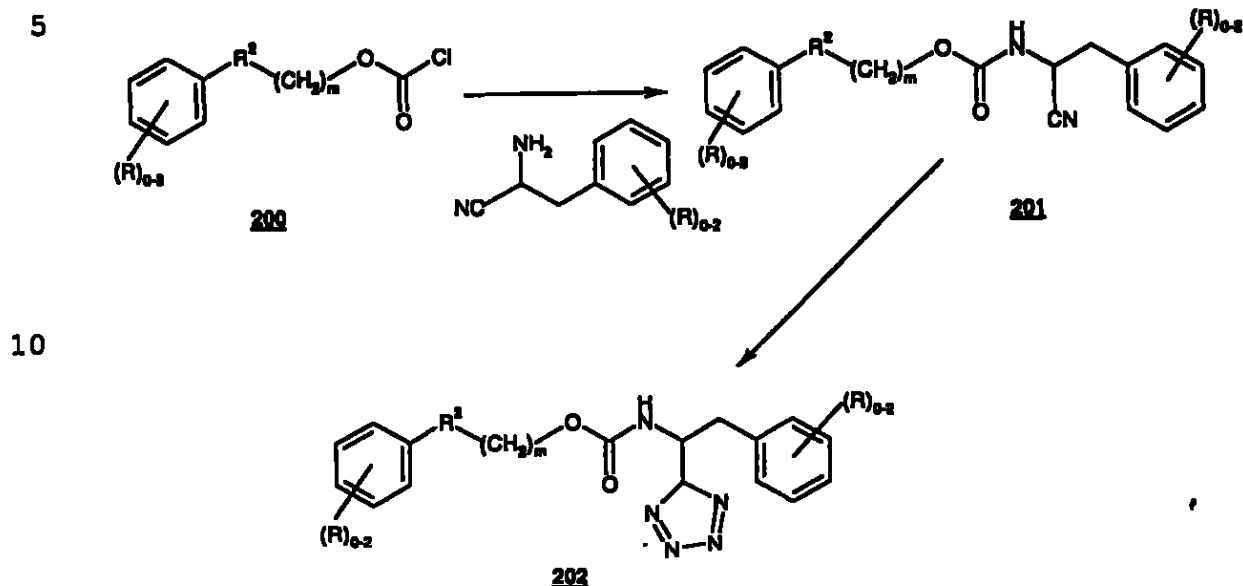


En general, como está indicado en el esquema 14, puede esterificarse el ácido 4-vinilbenzoico 69 siguiendo el procedimiento en *Liebigs Ann. Chem*, 1988, 559-563, en metanol con cloruro de tionilo. El benzoato de vinilo 70 puede ser hidroborado con 9-BBN ó BH_3 , de preferencia 9-BBN, seguido de una oxidación con un peróxido alcalino en un disolvente inerte, de preferencia tetrahidrofurano, para obtener el alcohol de fórmula 71. La conversión en el éter fenílico 72 puede efectuarse con adición de fenol en presencia de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina, en un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano, siguiendo un procedimiento de *Synthesis*, 1981, 1 ó en *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 1981, 1, 2328. La reducción del benzoato de fórmula 72, condensación con un isocianato de fórmula 5, e hidrólisis como en los esquemas precedentes, puede dar el compuesto de fórmula 73.

Esquema 15

El esquema 15 describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, en donde A es un enlace simple, m es 1, 2 ó 3, n y r son 0, B es $-\text{CH}_2-$, R^1 y R^3 son arilo de

preferencia fenilo, R^2 es arilo o heteroarilo como se han definido anteriormente, R es un sustituyente del anillo de arilo como se ha definido anteriormente, y R^4 es tetrazolilo.



15 El cloroformiato de fórmula general 200, puede ser tratado con 2-amino 3-fenil propionitrilo (K. Moli y col., *Tet. Letters*, 1984, 25, 4583) en un disolvente adecuado tal como el THF y en presencia de una base tal como la trietilamina para dar un compuesto de fórmula general 201, el cual

20 a continuación puede ser convertido en un compuesto de tetrazolilo 202, siguiendo el procedimiento de O.W. Wottersdorf, *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 840, con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio en un disolvente tal como el DMF.

25 Los antagonistas del receptor IP tales como los descritos en esta invención poseen de preferencia propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas in vivo. En consecuencia, los compuestos de fórmula I descritos en la presente inven-

ción son de utilidad como agentes antiinflamatorios y/o analgésicos en mamíferos, especialmente en humanos. Encuentran utilidad en condiciones de dolor a partir de una gran variedad de causas, incluyendo pero sin limitarlas a, dolor
5 inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, dolores de cabeza de migraña o cefalea en racimos, lesión en nervios, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor de cáncer,
10 infección vírica, parásita o bacteriana, lesiones posttraumáticas (incluyendo las fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado con trastornos de la función intestinal tales como el síndrome del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención encuentran
15 también utilidad en condiciones de inflamación a partir de una variedad de causas, incluyendo pero sin limitarlo a infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, artritis reumatoide, osteoartritis, cirugía, infección de la vejiga o inflamación idiopática de la vejiga, uso excesivo, edad avanzada o deficiencias nutricionales, prostatitis y conjuntivitis.
20

Los compuestos de la presente invención encuentran también utilidad en los trastornos asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria tales como la obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia urinaria, capacidad reducida de la vejiga, frecuencia de la micción, incontinencia del estímulo, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga.
25

ga, hipertrofia prostática benigna (BHP), prostatitis, hiperreflexia detrusora, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga superactiva, hipersensibilidad pelviana, incontinencia del estímulo uretritis, prostatitis,
5 síndrome del dolor pelviano, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Compuestos de la presente invención encuentran también utilidad en el tratamiento de las enfermedades hipotensoras vasculares tales como la hipotensión asociada con el choque
10 séptico.

Además, los compuestos de la presente invención encuentran también utilidad en el tratamiento de las enfermedades respiratorias tales como las alergias y el asma.

Estos y otros usos terapéuticos están descritos por
15 ejemplo en *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics* ("Bases farmacológicas de la Terapéutica"), novena edición, McGraw Hill, Nueva York, 1996, capítulo 26:601-616; y Coleman, R.A., *Pharmacological Reviews* ("Revista de Farmacología"), 1994, 46, 205-229.

20 La afinidad de unión de estos compuestos con el objetivo deseado, se midió con el ensayo de unión del receptor IP de plaquetas humanas *in vitro*, como está descrito con más detalle en el ejemplo 23. En este ensayo, los compuestos preferidos tienen un pK_i en el margen de 6,0 a 8,7.

25 En la tabla siguiente figuran varios ejemplos de los datos de unión del receptor IP de plaquetas humanas *in vitro*, de algunos compuestos específicos de esta invención:

100
126

Compuesto	Afinidad hacia el receptor IP de la plaqueta humana (pK _i)
7	7,78
24	7,46
33	7,23
41	8,7
53	7,9
73	6,6
75	7,5
85	7,45
91	7,4
113	6,72
116	7,9
137	7,4
144	6,47
150	6,07
156	8,1

La actividad antiinflamatoria/analgésica de los compuestos de esta invención se ensayó mediante ensayos *in vivo* tales como, el ensayo de la pata de rata Carrageenan, el
5 ensayo inducido por el coadyuvante del Freund completo de la rata, y el ensayo de contorsiones inducido por la carba-
prostaciclina como está descrito con más detalle en los ejemplos 24, 25 y 29 respectivamente. La inhibición de las
contracciones de la vejiga de esta invención puede ensayar-
10 se mediante los ensayos *in vivo* tales como la Inhibición de

las Contracciones de la Vejiga inducida por Distensión Iso-
volumétrica de la Vejiga en las Ratas y la Inhibición de
las Contracciones inducidas por el Volumen en las Ratas,
como está descrito con más detalle en los ejemplos 26 y 27
5 respectivamente. La activación de la inhibición del choque
séptico puede ensayarse mediante ensayos *in vivo* tales como
el Ensayo de Inversión de la Hipotensión Inducida por Endo-
toxinas en la rata, como está descrito con más detalle en
el ejemplo 28.

10 La presente invención incluye composiciones farmacéu-
ticas que comprenden por lo menos un compuesto de la pre-
sente invención, o un isómero individual, mezcla de isóme-
ros racémica o no racémica o una sal o solvato farmacéuti-
camente aceptable de los mismos, juntamente con por lo me-
15 nos una carga farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente
otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se
administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por
uno de los modos aceptados de administración para agentes
20 que poseen similares aplicaciones. Los márgenes adecuados
de dosificación son típicamente de 1-500 mg diariamente, de
preferencia 1-100 mg diariamente, y con mayor preferencia
1-30 mg diariamente, en función de numerosos factores tales
como la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la
25 edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del com-
puesto empleado, la ruta y forma de administración, la in-
dicación hacia la cual la administración va dirigida, y las
preferencias y experiencia del médico implicado. Una perso-

na experta en la técnica del tratamiento de tales enfermedades será capaz sin una excesiva experimentación, junto con su conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de determinar la cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada. En general, los compuestos de la presente invención serán administrados como formulaciones farmacéuticas incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa), o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente la oral empleando un régimen de dosificación diario conveniente el cual puede ajustarse de acuerdo con el grado de gravedad.

Un compuesto o compuestos de la presente invención juntamente con uno o más coadyuvantes convencionales, cargas, o diluyentes, pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden estar constituidas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo que corresponda al margen de dosificación diaria deseada que va a ser empleada. Las composiciones farmacéuticas pueden ser empleadas como sólidos

dos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación gradual o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para empleo parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) milígramo de ingrediente activo o más ampliamente, aproximadamente de 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son en consecuencia, formas adecuadas representativas de dosificación unitaria.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Las cargas farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidas o líquidas. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Una carga sólida puede ser de una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes para suspensiones, aglutinantes, conservantes, agentes para la desintegración de los comprimidos, o un material de encapsulación. En los polvos, la carga es generalmente un sólido finamente dividido el cual se mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente ac-

tivo generalmente está mezclado con la carga y tiene la necesaria capacidad de aglutinamiento en proporciones adecuadas y está compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen de preferencia desde aproximadamente uno (1) hasta aproximadamente setenta (70) por ciento de compuesto activo. Cargas adecuadas incluyen pero no están limitadas a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con un material de encapsulación como carga, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo, con o sin cargas, está rodeado por la carga, la cual está asociada al mismo. De forma similar, están incluidos los sellos y las tabletas. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y tabletas, pueden ser adecuados para la administración oral como formas sólidas.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen las preparaciones de forma líquida, las cuales comprenden las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones de forma sólida que se pretenden convertir en preparaciones de forma líquida poco antes de su empleo. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes tales como la lecitina, monooleato de sorbitan, o acacia. Pueden

prepararse soluciones acuosas por disolución del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales y sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes para suspensiones bien conocidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden contener además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (p. ej., por inyección, por ejemplo inyección de bolus o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de volumen pequeño o envases de varias dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso.

Ejemplos de cargas oleosas no acuosas, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p. ej. aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o para suspensiones, es-

tabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo obtenido por aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su reconstitución antes del empleo, con un vehículo apropiado, p. ej. agua estéril exenta de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

10 Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa u oleosa con la adición de un espesante adecuado y/o agentes gelantes. Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa las cuales contienen en general uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes,

15 agentes dispersantes, agentes para la suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen tabletas que contienen agentes activos en una base saborizante, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas

20 que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y enjuagues para la boca que contienen el ingrediente activo en una carga líquida apropiada.

Los componentes de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de

25 bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco, se funde primeramente y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo,

por agitación. La mezcla fundida homogéneamente se vierte a continuación en moldes de la medida conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden ser
5 formulados para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además del ingrediente activo aquellos cargos que son conocidas en la especialidad como apropiadas.

Los compuestos de la presente invención pueden formu-
10 larse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un goteador, pipeta o spray. Las formulaciones pueden presentarse en una forma de dosis simple o múltiple. En el último caso de un goteador o pipeta, esto puede lograrse mediante la administra-
15 ción al paciente de un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de un spray esto puede lograrse por ejemplo mediante una bomba de pulverización atomizante con medidor.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para la administración por aerosol, en particular para el tracto respiratorio e incluyen la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5)
25 micras o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo se suministra en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un

clorofluorcarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede contener también convenientemente un surfactante tal como la lecitina. La

5 dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula graduada. Alternativamente los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como la lactosa, almidón, derivados de almidón tal como la hidro-

10 xipropilmetilcelulosa y la polivinilpirrolidina (PVP). La carga de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvo puede ser presentada en una forma de dosificación unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de p. ej. gelatina o en envases blister a partir de los cuales el polvo

15 puede administrarse por medio de un inhalador.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos para el suministro transdérmico o subcutáneo del fármaco. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria una liberación continuada

20 del compuesto, y cuando la aceptación del paciente del régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en los sistemas de suministro transdérmico están frecuentemente unidos a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto en cuestión puede combinarse también con un potenciador de la

25 penetración, p. ej. Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro de liberación continuada, se insertan subcutáneamente en una capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana lipida soluble, p. ej. caucho de

silicona, o un polímero biodegradable, p. ej. ácido poliác-
tico. .

Las preparaciones farmacéuticas están de preferencia
en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la pre-
5 paración se subdivide en dosis unitarias que contienen las
cantidades apropiadas del componente activo. La forma de
dosificación unitaria puede ser una preparación envasada,
el envase puede contener cantidades discretas de la prepa-
ración tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos
10 en viales o ampollas. También, la forma de dosificación
unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o table-
ta, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas
formas de envasado.

Otras cargas farmacéuticas adecuadas y sus formulacio-
15 nes están descritas en *Remington: The Science and Practice
of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Pu-
bllishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Formu-
laciones farmacéuticas representativas que contienen un
compuesto de la presente invención, están descritas en los
20 ejemplos 8-15.

EJEMPLOS

Las preparaciones y ejemplos que siguen tienen por fi-
nalidad la de permitir a los expertos en la técnica la me-
jor comprensión y la práctica de la presente invención. No
25 deben ser considerados como limitativos del ámbito de la
invención, sinó simplemente como ilustrativos y representa-
tivos de la misma.

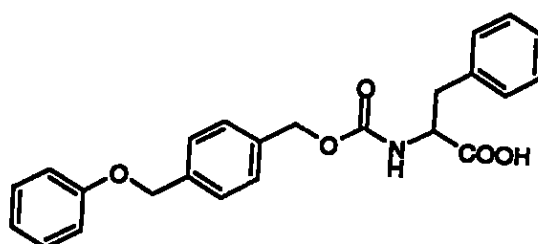
Se han efectuado esfuerzos para asegurar la exactitud

con respecto a los números empleados (p. ej. cantidades, temperaturas, etc) pero algunos errores experimentales y desviaciones deberían tolerarse por supuesto tanto en diferencias por ejemplo de calibración, redondeo de números y
5 similares.

EJEMPLO 1

Acido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-
propiónico, 7.

10



15 De acuerdo con el esquema general 1, se describe la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada uno de los R^1 , R^2 y R^3 es fenilo, A es $-OCH_2-$, B es $-CH_2-$, m es 1, y n y r son 0.

Paso 1:

20 Acido 4-fenoximetilbenzoico, 3

Se combinaron fenol 2 (4,706 g, 50,0 mmoles) y KOH (6,172 g, 110 mmoles), en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (250 ml). Se añadió ácido 4-clorometilbenzoico 1 (8,530 g, 50,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
25 la noche. A continuación, la mezcla se vertió en H_2O y se acidificó con HCl concentrado. La solución se extrajo a continuación y se concentró para dar un sólido. El sólido se disolvió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio

y a continuación se lavó con acetato de etilo. La mezcla acuosa se acidificó a continuación con HCl diluido formando un precipitado el cual se filtró y se secó para dar aproximadamente 3,7 g de ácido 4-fenoximetilbenzoico, 3.

5 Paso 2:

4-fenoximetilfenilmetanol, 4

El ácido 4-fenoximetilbenzoico, 3, (3,424 g, 15,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y se enfrió a 0°C. Una solución de borano en THF (33 ml, 33,0 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. A continuación, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se interrumpió con agua, se añadió NaOH acuoso y se agitó durante 30 minutos. La solución se acidificó con HCl diluido y se extrajo. Los extractos se secaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía para dar aproximadamente 2,9 g de 4-fenoximetilfenilmetanol cristalino, 4.

Paso 3:

Ester metílico del ácido (R)-2-(4-fenoximetil-bencil-oxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 6.

Se disolvió el hidrocloreuro del éster metílico de la (R)-fenilalalina (6,5 g, 30 mmol), en cloruro de metileno y se enfrió a 0°C. Se añadió fosgeno (2M en tolueno, 21,0 ml, 42,0 mmol) seguido de piridina (9,0 ml, 111 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. A continuación, se vertió la mezcla en HCl diluido. Se separaron las capas formadas. Los extractos orgánicos se lavaron, se secaron, y concentraron

para dar aproximadamente 5,8 g de un aceite transparente de éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5. Se combinaron el 4-fenoximetilfenilmetanol 4 (0,857 g, 4,0 mmoles), el éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (1,026 g, 5,0 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg), se calentaron hasta la fusión, y se agitaron durante 20 minutos. Después de enfriar, se purificó el residuo mediante cromatografía para dar aproximadamente 1,6 g del éster metílico del ácido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 6.

Paso 4:

Acido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 7.

Se disolvió éster metílico del ácido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 6 (1,605 g, 3,83 mmoles) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de LiOH (177 mg, 4,21 mmoles) en 15 ml de H₂O, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (50 ml). A continuación, se eliminó el metanol al vacío. El residuo acuoso se acidificó con HCl 4,5 N formando un precipitado que se filtró y se secó. La recristalización dio aproximadamente 1,2 g de ácido (R)-2-(4-fenoximetil-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 7, p.f. 115,9-116,7°C.

De manera similar, substituyendo el fenol 2 por los fenoles substituidos apropiados del paso 1, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Acido 2-[4-(2-metoxi-fenoximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico, 74, p.f. 92,6-93,5°C;

Acido 2-[4-(2-fluoro-fenoximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico, 75, p.f. 114,0-117,0°C;

5 Acido 2-[4-(3-fluoro-fenoximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico, 76, p.f. 107,9-110,0°C;

Acido (R)-2-[4-(3-metansulfonilamino-fenoximetil)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 77, p.f. 161,9-164,9°C;

10 Acido (R)-2-[4-(3-bencenosulfonilamino-fenoximetil)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 78, p.f. 96,6-98,6°C;

Acido (R)-2-[4-(3-acetilamino-fenoximetil)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 79, p.f. 190,3-193,5°C;

15 Acido (R)-2-[4-(3-nitro-fenoximetil)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 80, p.f. 160,8-161,7°C; y

Acido (R)-3-fenil-2-(4-{3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-fenoximetil}-benciloxicarbonilamino)-propiónico, 81, p.f. 161,9-163,7°C.

20 De manera similar, reemplazando el fenol 2 del paso 1 con tiofenol se obtuvo el ácido 3-fenil-2-(4-fenilsulfanilmetil-benciloxicarbonilamino)-propiónico 82a, p.f. 113,3-114,1°C.

25 De manera similar reemplazando el ácido 4-clorometilbenzoico 1 del paso 1 con el ácido 3-fluoro-4-bromometilbenzoico (preparado a partir del ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico por bromación con AIBN y N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono, como está descrito en el procedi-

miento en *J. Med. Chem.* 1992, 35, 877-885, obteniéndose el ácido 2-(3-fluoro-4-fenoximetil-benciloxicarbonilamino-3-fenil-propiónico 82b, p.f. 104,2-104,7°C.

De manera similar, reemplazando el éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 del paso 3, con derivados apropiados de isocianato ácido propiónico, pudieron prepararse los siguientes compuestos:

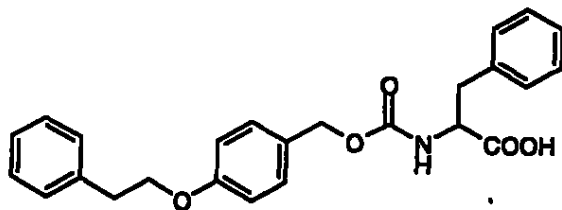
El éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-propiónico dio el ácido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(4-fenoximetil-benciloxicarbonilamino)-propiónico, 83, p.f. 129,7-130,3°C; y

El éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico dio el ácido (R)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(4-fenoximetil-benciloxicarbonilamino)-propiónico, 170, p.f. 79,9-82,6°C;

EJEMPLO 2

Acido (R)-2-(4-fenetiloxibenciloxi-carbonilamino)-3-fenil-propiónico 13

20



25

De acuerdo con el esquema general 2, se describe a continuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada uno de los R^1 , R^2 y R^3 es fenilo, A es $-(CH_2)_2O-$, B es $-CH_2-$, m es 1, y n y r son 0.

Paso 1:

Ester metílico del ácido 4-fenetiloxibenzoico 10

Se añadió NaH (60%) (4,400 g, 120,0 mmoles) a THF recién destilado, se enfrió a 0°C, seguido por éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico 9 (15,215 g, 100,0 mmoles). Una vez hubo cesado el desprendimiento de H₂, se añadió dimetilformamida (DMF) (20 ml) aclarándose la turbidez de la solución, y se añadió bromuro de fenetilo 8 (16,39 ml, 120,0 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en H₂O y se extrajo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 7,6 g de éster metílico del ácido 4-fenetiloxibenzoico 10.

15 Paso 2:

(4-fenetiloxifenil)metanol 11

Se disolvió éster metílico del ácido 4-fenetiloxibenzoico 10 (7,66 g, 29,89 mmoles) en éter dietílico y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente LiAlH₄ y se dejó agitando a 0°C durante 3 horas. La mezcla se interrumpió con H₂O. Después de la adición de NaOH 3N se dejó la mezcla agitando durante 30 minutos. A continuación, se acidificó la mezcla con HCl 4,5N, se extrajo, se secó, y se concentró al vacío para dar 6,7 g de (4-fenetiloxifenil)-metanol 11, cristalino.

25 no.

Paso 3:

Ester metílico del ácido (R)-2-(4-fenetiloxibenciloxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico 12

122
KZ

Se combinaron (4-fenetiloxifenil)metanol 11 (1,141 g, 5,0 mmoles), éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (1,036 g, 5,0 mmoles) y DMAP (10 mg), se calentaron hasta fusión y se agitaron durante 20 minutos.

- 5 Después de enfriar, se purificó el residuo mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 2,1 g de éster metílico del ácido (R)-2-(4-fenetiloxibenciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 12.

Paso 4:

- 10 Acido (R)-2-(4-fenetiloxibenciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 13

- Se disolvió el éster metílico del ácido (R)-2-(4-fenetiloxibenciloxi-carbonilamino)-3-fenil-propiónico 12 (2,106 g, 4,85 mmoles) en metanol (75 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de LiOH (244 mg, 5,83 mmoles) en 20 ml de H₂O y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml). A continuación, el metanol se eliminó al vacío. El residuo acuoso se lavó con éter dietílico y se acidificó con HCl
- 15 4,5N. La mezcla acuosa se extrajo a continuación con diclorometano, se secó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico caliente. Se añadió un ligero exceso de t-butilamina. La mezcla se calentó de nuevo hasta ebullición, a continuación se dejó en reposo formando cristales.
- 25 Después de enfriar se filtraron los cristales y se secaron obteniéndose aproximadamente 1,9 g de sal de t-butilamina del ácido (R)-2-(4-fenetiloxibenciloxi-carbonilamino)-3-fenil-propiónico 13, p.f. 155,6-157,0°C.

De manera similar, siguiendo los pasos 3 y 4, y substituyendo el (4-fenetiloxifenil)metanol 11 con otro arilalcóxifenilmetanol apropiado, se obtuvieron los siguientes compuestos:

5 Acido 2-(4-benciloxibencilcarbonilamino)-3-fenil-propiónico 84, p.f. 118,3-119,9°C;

 Acido 2-[4-(4-fluoro-benciloxi)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico 85, p.f. 134,0-138,0°C;

 Acido 2-(4-fenetiloxi-benciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 86, p.f. 96,9-97,4°C; y

10 Acido (R)-3-fenil-2-[4-(3-fenil-propoxi)-benciloxicarbonilamino]-propiónico 87, p.f. 105,6-106,5°C;

 De manera similar, substituyendo el bromuro de fenetilo 8 en el paso 1, con los bromuros apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

 El 6-bromometil-1H-indol dio el ácido 2-{2-hidroxi-2-[4-(1H-indol-4-ilmetoxi)-fenil]-etanolamino}-3-fenil-propiónico 88, p.f. 178-181°C;

 El (2-bromoetoxi)-benceno dio el ácido (R)-2-[4-(2-fenoxi-etoxi)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico 89, p.f. 130,0-131,3°C.

 De manera similar substituyendo el bromuro de fenetilo 8 en el paso 1 con bromuro de bencilo y substituyendo el éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico 9 en el paso 1 con el éster metílico del ácido 4-hidroximetilbenzoico, se obtuvo el 2-(4-benciloximetil-benciloxicarbonil-amino)-3-fenil-propiónico 90, p.f. 78,3-79,9°C.

 De manera similar, siguiendo los pasos 3 y 4, y subs-

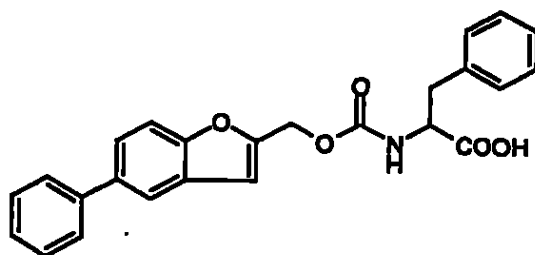
424
144

tituyendo el (4-fenetiloxifenil)metanol 11 con N-(4-hidro-
ximetil-fenil)-benzamida (preparado por adición de cloruro
de bencilo a 4-aminobencil alcohol en piridina y agitando
durante 4 horas a temperatura ambiente), se obtuvo el ácido
5 2-(4-benzoilamino-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-propióni-
co 181, p.f. 196,9-198,1°C.

EJEMPLO 3

Acido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-
fenil-propiónico 19

10



15

De acuerdo con el esquema general 3, se describe a
continuación la preparación de un compuesto de fórmula I,
en donde cada R¹ es fenilo, R² es benzofuranilo, y R³ es fe-
nilo, A es un enlace simple, B es -CH₂-, m es 1, y n y r
20 son 0.

Paso 1:

5-bromo-benzofuran-2-carboxilato de etilo 15

Una mezcla de 5-bromosalicilaldehído 14 (10 g, 50 mmo-
les), bromomalonato de dietilo (13,1 g, 55 mmoles), carbo-
25 nato de potasio (6,9 g, 50 mmoles), y 2-butanona (80 ml) se
agitó a 90°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a
presión reducida a 45°C y el residuo se acidificó con HCl
1M, se extrajo, se lavó, se secó y se evaporó. El residuo

se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 3,6 g de 5-bromo-benzofuran-2-carboxilato de etilo 15, p.f. 59-60°C.

Paso 2:

5 Acido 5-fenil-benzofuran-2-carboxílico 16

Una mezcla de 5-bromo-benzofuran-2-carboxilato de etilo 15 (2,5 g, 9,3 mmoles), ácido bencenoborónico (1,25 g, 10,2 mmoles), tetrakis2(trifenilfosfina)paladio (0) (118 mg) y carbonato de sodio (3,25 g, 30,6 mmoles) en agua (25 ml) y dioxano (25 ml) se agitó en atmósfera de argón y se calentó a 100°C durante 16 horas. La masa blanca heterogénea se acidificó con HCl 1M, se extrajo, se lavó, se secó y se evaporó, para dar aproximadamente 2,2 g de 5-fenil-benzofuran-2-carboxílico 16, p.f. 218-220°C.

15 Paso 3:

2-hidroximetil-5-fenil-benzofurano 17

Una solución de ácido 5-fenil-benzofuran-2-carboxílico 16 (2,1 g, 8,8 mmoles) disueltos en THF (50 ml) se enfrió a 5°C en un baño de hielo, y se añadió LiAlH₄ (0,67 g, 17,6 mmoles) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El reactivo en exceso se descompuso con adición de HCl 1M y la mezcla acidificada se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 1,22 g de 2-hidroximetil-5-fenil-benzofuran 17, p.f. 134-135°C.

Paso 4:

Ester metílico del ácido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-

126
146

ilmetoxycarbonilamino)-3-fenilpropiónico 18

Una mezcla de 2-hidroximetil-5-fenil-benzofurano 17 (1,20 g, 5,85 mmoles), éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (1,2 g, 5,9 mmoles), trietilamina (1,7 ml) y THF (30 ml) se calentó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 1,6 g de éster metílico del ácido (R)-2-(fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 18, p.f. 85-86°C.

Paso 5:

ácido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 19

Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 18 (1,39 g, 3,24 mmoles) en metanol (30 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (149 mg, 3,56 mmoles) en agua (2 ml) y se calentó a 50°C durante 3 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M, se extrajo con acetato de etilo, se separó, se lavó, se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó obteniéndose aproximadamente 1,13 g de ácido (R)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 19, p.f. 154-156°C.

De manera similar, la substitución del ácido bencenoborónico en el paso 2 con los ácidos bencenoborónicos substituidos apropiados, dio los siguientes compuestos:

ácido (R)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-

- carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 91, p.f. (para 0,5 H₂O)
129,5-131,5°C;
- ácido (R)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-
carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 92, p.f. (para 1 H₂O)
5 132-156,1°C;
- ácido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-
carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 93, p.f. (para 0,5 H₂O)
110,4-119°C;
- ácido (R)-2-[5-(4-cloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-
10 carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 94, p.f. (para 0,2 H₂O)
129,5-144°C;
- ácido (R)-2-[5-(4-metil-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-
carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 95, p.f. (para 0,2 H₂O)
151-154°C;
- 15 ácido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-
carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 96, p.f. (para 0,2 H₂O)
64-68,5°C;
- ácido (R)-2-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzofuran-2-il-
metoxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 97, p.f. (para
20 0,66 H₂O) 125-131°C;
- ácido (R)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxi-
carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 98, p.f. (para 0,5 H₂O)
97,1-100,8°C;
- ácido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilme-
25 toxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 99, p.f. 163-167°C;
- ácido (R)-2-[5-(2,3-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilme-
toxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 100, p.f. 159-160°C;
- ácido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-4-il-benzofuran-2-il-

metoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 102, p.f. 191-192°C;

ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 103, p.f. 89,4-5 92,6°C; y

ácido (R)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 104, p.f. 98,9-101,7°C.

De manera similar, substituyendo el éster metílico del 10 ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 en el paso 4 por los derivados de isocianato apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(5-fenilbenzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 105, p.f. (para 0,3 H₂O) 15 131,5-135°C;

ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 106, p.f. 151-157°C;

ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 107, p.f. 136-140°C;

20 ácido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 171, p.f. 105-108°C;

ácido (R)-3-(3-fluoro-fenil)-2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 108, p.f. 141,4-142,3°C;

25 y

ácido 4-fenil-3-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-butírico, 110, p.f. 168,0-169,8°C. (el derivado de isocianato empleado en esta preparación puede prepararse

129
149.
a partir del amino éster sintetizado de acuerdo con el procedimiento en *J. Med. Chem.* 1994, 37 (20), 3247 a partir del 3-ceto-4-fenilbutirato de bencilo).

De forma similar, substituyendo el ácido bencenoborónico en el paso 2, con otros ácidos bencenoborónicos substituidos, y substituyendo el éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 en el paso 4 con los derivados de isocianato apropiados se obtuvieron los siguientes compuestos:

10 ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluorofenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-propiónico, 111, p.f. (para 1 H₂O) 158-162°C;

 ácido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 112, p.f.

15 (0,2 H₂O) 84-87,5°C;

 ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-propiónico, 113, p.f. 148,3-157,0°C;

 ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-propiónico, 114, p.f. 105,2-110,2°C;

 ácido (R)-2-[5-(2-cloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 115, p.f. 86,7-100,1°C;

25 ácido (R)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico; 116, p.f. 132-134,5°C;

 ácido (R)-2-[5-(4-terc-butil-fenil)-benzofuran-2-ilme-

toxicarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 117, p.f. 114,3-124,6°C;

ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico, 118, p.f. 130-5 154,5°C;

ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico, 119, p.f. 150,6-160°C;

10 ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-propiónico, 120, p.f. 81,7-82,9°C;

ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 121, p.f. 98-101°C;

15 ácido (R)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 122, p.f. 97-99,1°C;

ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 177, p.f. 20 101,1-103,2°C; y

ácido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 123, p.f. 174-175°C.

De manera similar, reemplazando el 2-hidroximetil-5-25 fenil-benzofurano 17, en el paso 4, con los metanoles apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

con el [5-(4-metoxi-fenil)-furan-3-il]-metanol, se obtuvo el ácido 2-[5-(4-metoxi-fenil)-furan-3-ilmetoxicarbo-

134
151
nilamino]-3-fenil-propiónico, 126, calculado para $C_{22}H_{21}NO_6$:
C 66,83; H 5,35; N 23,54. Encontrado: C 66,69; H 5,33; N
3,73;

con el (5-p-tolil-furan-3-il)-metanol, se obtuvo el
5 ácido 3-fenil-2-(5-p-tolil-furan-3-ilmetoxicarbonilamino)-
propiónico, 127, p.f. 67,7-68,2°C;

con el 2-hidroxietil-5-fenil-benzofuran (preparado co-
mo se describe más adelante), se obtuvo el ácido (S)-3-fe-
nil-2-[2-(5-fenil-benzofuran-2-il)-etoxicarbonilamino]-pro-
10 piónico, 128, p.f. 170,9-171,9°C;

con el 2-fenil-1H-benzoimidazol-5-ilmetanol (como está
descrito en la patente EP 260744) se obtuvo el ácido (R)-3-
fenil-2-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-
propiónico, 129, p.f. 165-215°C;

15 con el 1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-metanol (prepara-
do por reducción del correspondiente ácido como está des-
crito en la patente DE 26 41 060)) se obtuvo el ácido (R)-
2-(1-metil-2-fenil-1H-benzoimidazol-5-ilmetoxicarbonilami-
no)-3-fenil-propiónico, 130, p.f. 176-177°C;

20 con el (2-fenil-quinolin-7-il)-metanol (preparado a
partir del bromuro como está descrito en *Bioorg. Med. Chem.*
Lett., 1998, 8, 1243, después de la conversión en acetato
con acetato de cesio seguido de hidrolización con hidróxido
de sodio), se obtuvo el ácido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-quino-
25 lin-6-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 131, p.f. 190-
191°C;

con el (2-fenil-3H-indol-6-il)-metanol, preparado por
reducción del ácido como está descrito en *Tetrahedron Let-*

ters, 1997, 38, 2707, se obtuvo el ácido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-1H-indol-5-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 132, p.f. 176-177°C;

con el [4-((E)-estiril)-fenil]-metanol, se obtuvo el
5 ácido 3-fenil-2-[4-((E)-estiril)-benciloxicarbonilamino]-propiónico, 133, p.f. 165,0-168,5°C;

con el 5-bencil-2-hidroximetilbenzofurano, se obtuvo el ácido (R)-2-(5-bencil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 134, p.f. 159,4-160,1°C; y (R)-2-
10 (5-bencil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)-propiónico, 135, p.f. 177,3-133,9°C;

con el 3-hidroximetil-6-fenil-benzofurano (preparado como se describe más adelante), se obtuvo el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-3-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico,
15 172, p.f. 177,6-178,6°C; y

con el 5-benzoil-2-hidroximetilbenzofurano, se obtuvo el ácido (R)-3-fenil-2-[5-(1-fenil-metanoil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-propiónico, 136, p.f. 136,3-138,6°C.

Síntesis alternativa de los compuestos de fórmula 17

20 Preparación de 12-hidroxietil-5-fenil-benzofurano

Una mezcla de 2,00 g (6,75 mmoles) de 4-hidroxí-3-yodobifenilo, 2,36 g (33,7 mmoles) de 3-butín-1-ol, 64 mg (0,34 mmoles), 237 mg (0,34 mmoles) de diclorobis-(trifenilfosfina)paladio(II), y 7,78 g (67,5 mmoles) de tetrame-
25 tilguanidina en 40 ml de DMF se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó al alto vacío para eliminar el DMF. El residuo se cromatografió sobre sílica-

gel empleando EtOAc 4% en hexano como diluyente. Esto proporcionó 1,15 g de 2-hidroxietil-5-fenil-benzofurano.

De forma similar, con el 3-yodo-4-hidroxi-difenilmetano, preparado a partir del 4-bencil-fenol, de acuerdo con el procedimiento en *J. Org. Chem.* 1981, 46 (22), 4535, y alcohol propargílico, se obtuvo el 5-bencil-2-hidroximetil-benzofurano, y con la 4-hidroxi-3-yodobenzofenona, preparada a partir de la 4-hidroxi-benzofenona de acuerdo con el procedimiento en *J. Org. Chem.* 1999, 64 (20), 7312, y el alcohol propargílico, se obtuvo el 5-benzoil-2-hidroximetilbenzofurano.

Preparación del 3-hidroximetil-6-fenil-benzofurano

Una solución de 3-fenilfenol (5,0 g, 29,4 mmoles), yoduro de sodio (4,40 g, 29,4 mmoles) e hidróxido de sodio (1,17 g, 29,4 mmoles) en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0-5°C. Una solución de hipoclorito de sodio (42 g de una solución al 5,25%, aprox. 29,4 mmoles), se añadió gota a gota durante 1¼ horas. Después de la adición la mezcla se dejó agitar en frío durante 1 hora más. La reacción se interrumpió mediante la adición de 32 ml de Na₂S₂O₃ solución al 10%, y a continuación se acidificó con una solución de HCl 2N.

El aceite que se separó se disolvió en cloruro de metileno (aprox. 50 ml), se lavó con sal muera, y se secó con MgSO₄. La evaporación del disolvente proporcionó 7,98 g de material crudo que se cromatografió sobre silicagel y se eluyó con CH₂Cl₂:hexano (1:2). Esto proporcionó 1,91 g (22%) de 3-hidroxi-4-yodobifenil en forma de un sólido de color

blanco.

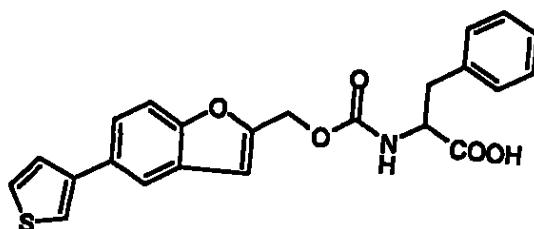
Una solución de 3-hidroxi-4-yodobifenilo (1,91 g, 6,45 mmole), 3-O-bis(TBS)propinol (2,20 g, 7,75 mmole), LiCl (273 mg, 6,45 mmole), carbonato de sodio (3,41 g, 32,25 mmole) y Pd(OAc)₂ (73 mg, 0,32 mmole) en 20 ml de DMF, se sometió al vacío y se purgó con argón tres veces, a continuación se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 5½ horas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y hexanos (50 ml). La mezcla se filtró para eliminar los insolubles. La capa de hexano se separó, se lavó con sal muera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre silicagel y se eluyó con CH₂Cl₂ 10% en hexano. Esto proporcionó 1,39 g (47%) de 2-TBS-3-(TBSoximetil)-6-fenilbenzofurano en forma de un aceite de color amarillo pálido.

El benzofurano bis-prottegido de más arriba (1,38 g, 3,0 mmole), fluoruro de potasio dihidrato (602 mg, 6,4 mmole) y cloruro de benciltrimetilamonio (764 mg, 3,3 mmole), se combinaron en acetonitrilo (25 ml) y se calentaron a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió sobre silicagel y se eluyó con EtOAc:hexano (1:2). Esto proporcionó 402 mg (58%) de 3-hidroximetil-6-fenilbenzofurano en forma de un sólido de color blanco.

EJEMPLO 4

Acido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonil-amino)-3-fenil-propiónico 24



5

De acuerdo con el esquema general 4, se describe a continuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada R^1 es tiofenilo, R^2 es benzofuranilo, y R^3 es fenilo, A es un enlace sencillo, B es $-\text{CH}_2-$, m es 1, y n y r son 0.

Paso 1:

Acido 5-tiofen-3-il-benzofuran-2-carboxílico 21

Una mezcla de 5-bromobenzofuran-2-carboxilato de etilo 15 (1,0 g, 3,7 mmoles), 3-tiofenborónico (0,52 g, 4,1 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (47 mg), carbonato de sodio (1,30 g, 12,3 mmoles) en agua (10 ml) y dioxano (10 ml), se agitó en atmósfera de argón y se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se acidificó con HCl 1M, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, y se evaporó, obteniéndose aproximadamente 0,88 g de ácido 5-tiofen-3-il-benzofuran-2-carboxílico, 21, p.f. 215-220°C.

Paso 2:

2-hidroximetil-5-tiofen-3-il-benzofuran 22

Una solución de ácido 5-tiofen-3-il-benzofuran-2-carboxílico 21 (0,84 g, 3,4 mmoles) disuelto en THF (30 ml) se enfrió a 5°C, LiAlH_4 (0,26 g, 6,9 mmoles) se añadió en porciones. A continuación, se agitó la solución a temperatura

25

ambiente durante 2 horas. Después de la adición de HCl 1M se extrajo la mezcla, se lavó, se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 0,368 g de 2-hidroximetil-5-tiofen-3-il-benzofuran 22, p.f. 122-124°C.

Paso 3:

Ester metílico del ácido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbo-nilamino)-3-fenil-propiónico 23

Una mezcla de 2-hidroximetil-5-tiofen-3-il-benzofuran 22 (0,31 g, 1,35 mmoles) del éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (0,33 g, 1,6 mmoles), trietilamina (0,43 ml) y THF (25 ml) se calentó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 0,28 g del éster metílico del ácido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico 23, p.f. 105-106°C.

Paso 4:

Acido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbo-nilamino)-3-fenilpropiónico 24

Una solución del éster metílico del ácido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 23, (0,23 g, 0,54 mmoles) en metanol (10 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,59 mmoles) en agua (1 ml) y se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió, se acidificó con HCl 1M, se evaporó, se repartió en acetato de etilo y HCl 1M, se separó,

134
137

se lavó, se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó obteniéndose aproximadamente 0,15 g de ácido (R)-2-(5-tiofen-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico 24, p.f. 169-170°C.

5 De manera similar substituyendo el ácido tiofenborónico en el paso 1 por ácidos heteroarilborónicos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

con el ácido indol-4-borónico se obtuvo el ácido (R)-2-[5-(1H-indol-4-il)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico 137, p.f. (como la sal de diciclohexilamina) 100-106°C;

con el ácido indol-5-borónico se obtuvo el ácido (R)-2-[5-(1H-indol-5-il)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico 138, p.f. 90-95°C;

15 con el ácido piridin-4-borónico se obtuvo el ácido 3-fenil-2-(5-piridin-4-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 174, p.f. 119-121°C;

con el ácido pirimidin-5-borónico (preparado siguiendo el procedimiento en Chem. Scripia, 1986, 26, 305) se obtuvo el ácido 3-fenil-2-(5-pirimidin-5-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 175, p.f. 192-192,5°C;

De manera similar, substituyendo el ácido tiofenborónico en el paso 1 con dietil 3-piridinil borano se obtuvieron los siguientes compuestos:

25 Acido (R)-3-fenil-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 124, p.f. 143-145,7°C; y

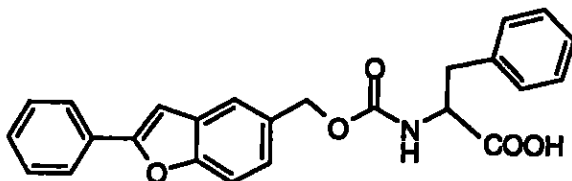
Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 125, p.f. (0,6

H₂O) 176,9-178,4°C.

EJEMPLO 5

Acido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmeto-
xicarbonilamino)-propiónico, 29,

5



10 De acuerdo con el esquema general 5, se describe a con-
tinuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en
donde cada R¹ y R³ son fenilo, R² es benzofuranilo, A es un
enlace sencillo o -(CH₂)_p-, B es -CH₂-, m es 1, y n y r son 0.

Paso 1:

15 Ester metílico del ácido 2-fenil-benzofuran-5-carboxi-
lico 27

Una mezcla de 3-yodo-4-hidroxibenzoato de metilo 26 (1
g, 3,6 mmoles), fenilacetileno (2 ml, 18 mmoles), tetrame-
tilguanidina (4,5 ml, 36 mmoles), yoduro de cobre (I) (34
20 mg, 1,8 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
(II) (130 mg, 1,8 mmoles) y DMF (20 ml) se agitó a tempera-
tura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se
vertió en agua, se extrajo, se lavó y se secó. Después de la
evaporación del disolvente el residuo se purificó mediante
25 cromatografía obteniéndose aproximadamente 0,9 g del éster
metílico del ácido 2-fenil-benzofuran-5-carboxílico 27.

Paso 2:

Ester metílico del ácido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzo-
furan-5-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico 28

A una solución del éster metílico del ácido 2-fenil-benzofuran-5-carboxílico 27 (0,7 g, 2,8 mmoles) en THF (15 ml), se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (1M en THF) (3,6 ml, 3,6 mmoles) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se diluyó con éter y se añadió sulfato de sodio decahidrato. Después de la filtración los sólidos se lavaron con éter, y la capa orgánica se lavó y se secó. La evaporación del disolvente y la purificación mediante cromatografía proporcionó el (2-fenil-benzofuran-5-il)-metanol (0,55 g). Una mezcla de (2-fenil-benzofuran-5-il)-metanol (0,5 g, 2,23 mmoles), éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (0,55 g, 2,68 mmoles), trietilamina (0,74 ml, 5,35 mmoles) y THF (15 ml) se calentó a 50°C durante 6 horas. Se añadió más éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (0,15 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Después de la extracción y evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 0,76 g del éster metílico del ácido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 28.

Paso 3

Acido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 29.

A una solución del éster metílico del ácido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmetoxi-carbonilamino)-propiónico 28 (0,7 g, 1,63 mmoles) en THF (15 ml) y metanol (15

ml), se añadió una solución de hidróxido de litio (1 N) en
 agua (2 ml, 2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a
 50°C durante 6 horas y a continuación se dejó a temperatura
 ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y se
 5 añadió agua (20 ml). La mezcla se acidificó con HCl 1N y se
 añadió acetato de etilo. El sólido obtenido después de la
 precipitación y evaporación del disolvente se purificó por
 recristalización obteniéndose aproximadamente 0,35 g de
 ácido (R)-3-fenil-2-(2-fenil-benzofuran-5-ilmetoxicarbonil-
 10 amino)-propiónico 29, p.f. 172,8-173,5°C.

De manera similar, substituyendo el fenilacetileno en
 el paso 1, con 3-fenil-1-propino y siguiendo el procedi-
 miento de los pasos 1, 2 y 3, se prepararon los siguientes
 compuestos:

15 Acido (R)-2-(2-bencil-benzofuran-5-ilmetoxicarbonil-
 amino)-3-fenil-propiónico, 139, p.f. 108,8-110,5°C; y

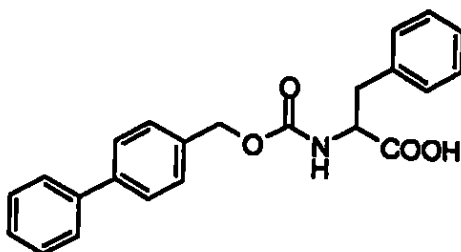
Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-
 benzofuran-5-ilmetoxicarbonilamino]-propiónico, 140, p.f.
 201,0-204,0°C.

20

EJEMPLO 6

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico 33

25



De acuerdo con el esquema general 6, se describe a

continuación la preparación de un compuesto de fórmula 1, en donde cada uno de los R^1 , R^2 y R^3 son fenilo, A es un enlace sencillo, B es $-CH_2-$, m es 1, y n y r son 0.

Paso 1:

5 Cloroformiato de bifenil-4-metilo 31

Se disolvió el bifenil-4-metanol 30 (1,82 g, 10 mmoles) en 25 ml de CH_2Cl_2 , y se añadió fosgeno (20% en tolueno, 8 ml) a temperatura ambiente. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 96 horas, y se evaporaron los volátiles. El producto crudo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 1,51 g de cloroformiato de bifenil-4-metilo 31.

Paso 2:

15 Ester metílico del ácido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 32

Se suspendió el hidrocloreuro del éster metílico de la fenilalanina (880 mg, 4,2 mmoles), en 20 ml de CH_2Cl_2 . Se añadió una solución de 2 g de K_2CO_3 en 20 ml de H_2O . Se añadió el cloroformiato 31 (1,0 g, 4 mmoles), y la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se vertió en éter, y la capa orgánica se evaporó y cromatografió. El producto se recrystalizó obteniéndose aproximadamente 1,3 g del éster metílico del ácido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 32.

25 Paso 3:

Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 33

Se disolvió el éster 32 (1,30 g, 3,4 mmoles) en 25 ml

de metanol, a continuación se trató con 200 mg de LiOH en 5 ml de agua. Después de 30 minutos a 50°C, se vertió la mezcla en un exceso de agua, se acidificó con HCl diluido y se extrajo. La recristalización proporcionó aproximadamente 5 1,12 g de ácido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 33, p.f. 141,7-142,2°C.

De manera similar, reemplazando el bifenil-4-metanol en el paso 1 con el bifenil-4-alcohol substituido apropiado, y/o reemplazando el hidrocloreuro del éster de fenil 10 alanina en el paso 2, con el hidrocloreuro del éster de fenilalanina substituido, pueden prepararse los siguientes compuestos:

Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 141, m/e 529,345 (100%);

15 Acido 3-(4-fluoro-fenil)-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, 142, m/p 65-74°C; y

Acido 2-(3-bifenil-4-il-propoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 143, m/p 139,1-139,9°C.

De manera similar, reemplazando el bifenil-4-metanol 20 en el paso 1 con (4-feniletinil-fenil)-metanol, puede prepararse el ácido 3-fenil-2-(4-feniletinil-benciloxicarbonilamino)-propiónico, 182, p.f. 172,1-173,4°C.

De manera similar substituyendo el hidrocloreuro del éster metílico de la fenilalanina en el paso 2 por hidrocloreuro del éster metílico de triptófano, se prepararon los 25 siguientes compuestos de fórmula I, en donde cada uno de los R¹ y R² son fenilo y R³ es 3-indolilo; A es un enlace simple; B es CH₂; m y n son 1; y r es 0:

5 Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(3-indo-
lil)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;

 Acido 2-(bifenil-4-ilmetoxycarbonilamino)-3-(1-propil-
10 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

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

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

 con el éster 2-amino-(2-metil-1-oxo-1, 2-dihidro-iso-
20 quinolin-4-il)-propiónico, se obtuvo el ácido (R)-2-(bife-
nil-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-
25 ilmetoxycarbonilamino)-propiónico, 150, p.f. 243-245°C;

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

144
164

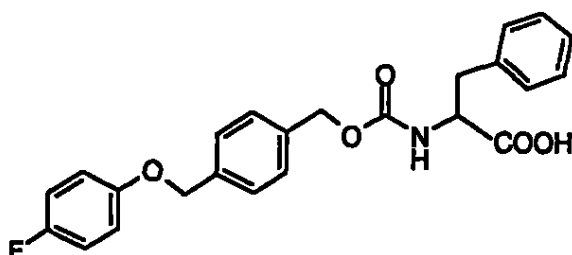
146°C;

con el éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(4-metoxifenilamino)-propiónico, se obtuvo el ácido 2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-3-(4-metoxi-fenilamino)-propiónico,
5 180, p.f. 152,6-154,8°C.

EJEMPLO 7

Acido 2-[4-(4-fluoro-fenoximetil)benciloxycarbonil]amino-3-fenil-propiónico 40

10



15

De acuerdo con el esquema general 8, se describe a continuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada R¹ es fenilo ó 3-indolilo, R² y R³ son fenilo, A es un enlace sencillo; B es -CH₂-; m es 1; y n y r son 0.

Paso 1:

20

4-clorometilbencil alcohol 36

Se disolvió el ácido 4-clorometilbenzoico (20 mmoles) en 20 ml de THF, a continuación se añadieron 30 ml de bcrano/THF. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y a continuación se interrumpió con un exceso de
25 metanol. La evaporación proporcionó aproximadamente 2,5 g de 4-clorometilbencil alcohol 36.

Paso 2:

Ester metílico del ácido 2-(4-clorometilbenciloxicar-

145
165bonil)amino-3-fenilpropiónico 37

Se combinaron el 4-clorometilbencil alcohol 36 (790 mg, 5 mmoles) y el isocianato del éster metílico de la fenilalanina 5 (1,13 g, 5,5 mmoles) con 2 mg de 4-dimetil-
5 aminopiridina: La mezcla se fundió y se mantuvo a 110°C durante 2 minutos. La cromatografía proporcionó aproximadamente 1,165 g del éster metílico del ácido 2-(4-clorometilbenciloxi-carbonil)amino-3-fenil-propiónico 37.

Paso 3:

10 Ester metílico del ácido 2-(4-(4-fluorofenoxi)metilbenciloxicarbonil)amino-3-fenil-propiónico

Se disolvió el p-fluorofenol (75 mg, 0,7 mmoles) en DMSO juntamente con 181 mg (0,5 mmoles) del éster metílico del ácido 2-(4-clorometilbenciloxicarbonil)amino-3-fenil-
15 propiónico 37. Se añadió carbonato de cesio (300 mg), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter y HCl acuoso diluido. La fase orgánica se secó, se evaporó y se cromatografió obteniéndose aproximadamente 121 mg del éster metí-
20 lico del ácido 2-[4-(4-fluorofenoximetil)benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico, 38.

Paso 4:

Acido 2-[4-(4-fluoro-fenoximetil)benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico 40

25 Se disolvió el éster metílico del ácido 2-[4-(4-fluoro-fenoximetil)benciloxicarbonil]amino-3-fenil-propiónico, 38 (115 mg) en 10 ml de metanol, a continuación se trató con 1,1 equivalentes de LiOH disueltos previamente en agua. Después de 2 horas a 60°C, se vertió la mezcla en agua, se

acidificó con HCl y se extrajo. La fase orgánica se secó, se evaporó y se recrystalizó obteniéndose aproximadamente 74 mg de 2-[4-(fluoro-fenoximetil)benciloxicarbonil]amino-3-fenil-propiónico, 40, p.f. 111,8-113,4°C.

5 De manera similar, substituyendo el p-fluorofenol con otros fenoles o indoles substituidos, y siguiendo el procedimiento de los pasos 2 al 5, se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-
10 amino]-3-fenil-propiónico, 41, p.f. 105,9-108,5°C.

Acido 2-[4-(1H-indol-5-ilmetoxi)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico, 151, EIMS m/e 467,236;

Acido (R)-3-fenil-2-[4-(quinolin-5-iloximetil)-bencil-oxicarbonilamino]-propiónico, 152, p.f. 189,4-189,8°C;

15 Acido (R)-2-(4-indol-1-ilmetil-benciloxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 153, p.f. 122-125°C;

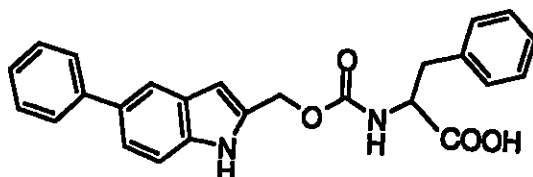
Acido 2-[4-(3-metoxi-fenoximetil)-benciloxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 154, p.f. (0,55 H₂O) 62,5-64,8°C;

Acido 2-[4-(4-cloro-fenoximetil)-benciloxicarbonil-
20 amino]-3-fenil-propiónico, 155, p.f. 122,0-123,1°C; y

Acido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico, 156, p.f. 106,8-108,2°C.

EJEMPLO 8

Acido (R)-2-(5-fenil-indol-2-ilmetoxycarbonilamino)-3-
25 fenil-propiónico 47;



147
167

De acuerdo con el esquema general 9, se describe a continuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada R^1 y R^3 son fenilo, R^2 es indolilo, A es un enlace simple, B es $-CH_2-$, m es 1, y n y r son 0.

5 Paso 1:

Ester terc-butílico del ácido 5-fenil-1H-indol-1-carboxílico 42

Una mezcla de ácido indol-5-borónico (2,0 g, 12,4 mmoles); yodobenceno (2,48 g, 12,2 mmoles), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (288 mg, 0,25 mmoles), carbonato de sodio (4,34 g, 40,9 mmoles) en agua (20 ml) y dioxano (20 ml), se agitó en atmósfera de argón y se calentó a 100°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M, se extrajo, se lavó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 1,6 g de 5-fenil-1H-indol, p.f. 72-74°C.

Una mezcla de 5-fenil-1H-indol (1,56 g, 8,1 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (2,12 g, 9,73 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (0,10 g, 0,81 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se vertió en acetato de etilo, se lavó, se secó y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 1,8 g del éster terc-butílico del ácido 5-fenil-1H-indol-1-carboxílico, 42, p.f. 105-106°C.

Paso 2:

Ester terc-butílico del ácido 5-fenil-1H-indol-1-carboxílico - éster etílico del ácido -2-carboxílico, 43

148
168

Una solución del éster terc-butilico del ácido 5-fenil-1H-indol-1-carboxílico (1,56 g, 5,32 mmoles) en THF anhidro (18 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C , se trató gota a gota con terc-butillitio 1,6M en pentano (4,0 ml, 6,38 mmoles), y se agitó durante 2,5 horas. Se añadió cloroformiato de etilo (0,69 g, 6,38 mmoles), y se agitó durante 40 minutos. A continuación, se cambió la mezcla de reacción a un baño de hielo, se agitó durante 45 minutos más y se interrumpió con solución saturada de NH_4Cl . A continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo, se lavó, se secó y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 1,04 g del éster terc-butilico del ácido 5-fenil-1H-indol-1-carboxílico - éster etílico del ácido -2-carboxílico, 43.

Paso 3:

Ester etílico del ácido 5-fenil-1H-indol-2-carboxílico, 44

Una solución del éster terc-butilico del ácido 5-fenil-1H-indol-1-carboxílico - éster etílico del ácido -2-carboxílico, 43 (1,0 g, 2,74 mmoles) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación del disolvente proporcionó 0,72 g del éster etílico del ácido 5-fenil-1H-indol-2-carboxílico, 44, p.f. $173-174^{\circ}\text{C}$.

Paso 4:

(5-fenil-indol-2-il)-metanol 45

Se añadió hidruro de litio y aluminio 1M en THF a una

149
169

solución enfriada del éster etílico del ácido 5-fenil-1H-indol-2-carboxílico 44 (0,375 g, 1,41 mmoles) en THF (5 ml) anhidro. Después de 2 horas a temperatura ambiente, el exceso de reactivo se descompuso con agua, se acidificó con HCl 1M, se lavó, se secó, y evaporó obteniéndose aproximadamente 0,285 g de (5-fenil-indol-2-il)-metanol 45, p.f. 115-116°C.

Paso 5:

Ester metílico del ácido (R)-2-(5-fenil-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico 46

Una mezcla de (5-fenil-indol-2-il)-metanol 45 (0,259 g, 1,16 mmoles), éster metílico del ácido (R)-2-isocianato-3-fenil-propiónico 5 (0,286 g, 1,39 mmoles), en trietilamina (0,37 ml) y THF (10 ml) se calentó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 0,220 g del éster metílico del ácido (R)-2-(5-fenil-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 46, p.f. 142-143°C.

Paso 6:

Acido (R)-2-(5-fenil-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 47

Una solución del éster metílico del ácido (R)-2-(5-fenil-indol-2-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 46 (0,195 g, 0,455 mmoles) en metanol (20 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (23 mg, 0,55 mmoles) en agua (1 ml) y se calentó a 50°C durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó, se evaporó

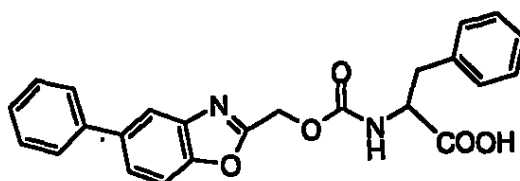
150
170

y se extrajo con EtOAc, se lavó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose aproximadamente 46 mg del ácido (R)-2-(5-fenil-indol-2-il-metoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico, 47, p.f. 168-
5 174°C.

EJEMPLO 9

Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxicar-
bonilamino)-propiónico, 53

10



De acuerdo con el esquema general 10, se describe a continuación la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde cada R¹ y R³ son fenilo, R² es benzoxazolilo, A es
15 un enlace simple, B es -CH₂-, m es 1, y n y r son 0.

Paso 1:

2-bromometil-5-fenil-benzoxazol 49

El 2-metil-5-fenil-benzoxazol 48 (1,05 g, 5,0 mmoles),
20 N-bromosuccinimida (89 mg, 5,0 mmoles) y azodiisobutironitrilo (AIBN) (41 mg, 0,25 mmoles) en 10 ml de CCl₄, se calentó a reflujo. Después de 5 horas se añadieron 50 mg adicionales de AIBN y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó, se lavó con agua, se secó y
25 se concentró. El producto crudo se cromatografió obteniéndose 465 mg de 2-bromometil-5-fenil-benzoxazol 49.

Paso 2:

Ester 5-fenil-benzoxazol-2-ilmetílico del ácido acético 50

Una mezcla de 2-bromoetil-5-fenil-benzoxazol 49 (440 mg, 1,53 mmoles) y acetato de cesio (585 mg, 3,06 mmoles) en 5 ml de DMF, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con sal muera, se secó, se filtró y se concentró obteniéndose el éster 5-fenil-benzoxazol-2-ilmetílico del ácido acético 50.

Paso 3:

(5-fenil-benzoxazol-2-il)metanol 51

10 Se disolvió el éster 5-fenil-benzoxazol-2-il)metílico del ácido acético 50 (409 mg, 1,53 mmoles) en 10 ml de metanol. Se añadió K_2CO_3 finamente molido (53 mg, 0,38 mmoles). Después de 3 horas, la mezcla se concentró, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con sal muera, se secaron, se filtraron y se concentraron, obteniéndose aproximadamente 15 251 mg de (5-fenil-benzoxazol-2-il)metanol 51.

Paso 4:

20 Ester alílico del ácido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxicarbonilamino)propiónico 52

(5-fenil-benzoxazol-2-il)metanol 51 (437 mg, 1,94 mmoles)) y carbonildiimidazol (393 mg, 2,43 mmoles) en 7 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió la sal del ácido tósico del éster alílico de la (R)-fenilalanina (767 mg, 1,94 mmoles), seguido de 25 0,42 ml de trietilamina (301 mg, 2,98 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó y se lavó con solución 1M de HCl, y a continuación, con sal muera. Des-

152
172

pués de secar, se filtró la fase orgánica y se concentró. El producto crudo se cromatografió obteniéndose aproximadamente 711 mg del éster alílico del ácido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxycarbonilamino)propiónico 52.

5 Paso 5:

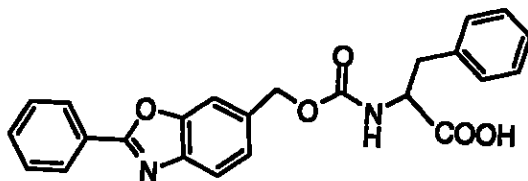
(R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxycarbonilamino)propionato 53

Se calentó el éster alílico del ácido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxycarbonilamino)propiónico 52,
10 y $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ en 10 ml de etanol/agua 9:1, a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó, se secó, se filtró y se concentró. El producto crudo se cromatografió obteniéndose 365 mg de producto todavía impuro, el cual
15 se recromatografió obteniéndose 241 mg de producto. Este se disolvió en 2 ml de éter terc-butil metílico, al cual se añadió 1 ml de diciclohexilamina. La sal resultante se recristalizó a partir del acetato de etilo obteniéndose aproximadamente 208 mg del ácido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-benzoxazol-2-ilmetoxycarbonilamino)propiónico 53, p.f. 150,9-
20 152,7°C, en forma de sal de diciclohexilamonio.

EJEMPLO 10

Acido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-ilmetoxycarbonilamino)-3-fenil propiónico 60

25



Paso 1:

2-Bencilidenamino-4-metilfenol 54

Una solución de 2-amino-p-cresol (1,23 g, 10 mmoles) y benzaldehído (1,06 g, 10 mmoles) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y a continuación se enfrió en un baño de hielo. El producto se separó por filtración, se lavó con un poco de metanol frío y se secó obteniéndose 1,35 g de 2-benciliden-amino-4-metilfenol 54.

Paso 2:

10 5-metil-2-fenilbenzoxazol 55

Una mezcla de 2-bencilidenamino-4-metilfenol 54 (1,34 g, 6,3 mmoles) y acetato de manganeso (III) dihidrato (3,4 g, 12,7 mmoles) en tolueno (65 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para eliminar las sales de manganeso insolubles. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó mediante filtración obteniéndose 1,23 g de 5-metil-2-fenilbenzoxazol 55.

20 Paso 3:

5-bromometil-2-fenilbenzoxazol 56

Se disolvió el 5-metil-2-fenilbenzoxazol 55 (1,23 g, 5,8 mmoles) y NBS (1,17 g, 6,5 mmoles), en tetracloruro de carbono (20 ml). La mezcla se sometió a vacío y se purgó con argón. Se añadió AIBN (aprox. 5 mg) y la mezcla se calentó a reflujo y se irradió con una lámpara solar durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose

1,18 g de 5-bromometil-2-fenilbenzoxazol 56.

Paso 4:

• Ester 2-fenilbenzoxazol-5-ilmetílico del ácido acético 57

5-bromometil-2-fenilbenzoxazol 56 (1,0 g, 3,4 mmoles)
5 y acetato de cesio (1,33 g, 6,94 mmoles)), se agitaron jun-
tamente en DMF (25 ml) en una atmósfera de N₂ durante la
noche. El DMF se evaporó al alto vacío y el residuo se re-
partió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La
capa de acetato de etilo se separó a continuación, se lavó
10 y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó 920 mg
del éster 2-fenilbenzoxazol-5-ilmetílico del ácido acético,
57.

Paso 5:

2-(fenilbenzoxazol-5-il)metanol 58

15 El éster 2-fenilbenzoxazol-5-ilmetílico del ácido
acético, 57 (920 mg, 3,4 mmoles) y el carbonato de pota-
sio (100 mg), se agitaron en metanol (50 ml) y agua (5
ml) en atmósfera de N₂ durante 3 horas. El disolvente se
evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo que se
20 recristalizó para dar 619 mg de 2-(fenilbenzoxazol-5-il)
metanol 58.

Paso 6:

Ester metílico del ácido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-
ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico 59

25 Una mezcla de 2-(fenilbenzoxazol-5-il)metanol 58 (215
mg, 0,95 mmoles), éster metílico del ácido (R)-2-isociana-
to-3-fenilpropiónico 5 (196 mg, 0,95 mmoles), DMAP (12 mg,
0,095 mmoles) y tolueno (12 ml) se calentó a reflujo en una

atmósfera de N₂ durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 381 mg del éster metílico del ácido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico, 59.

Paso 7

Acido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico, 60

Una solución del éster metílico del ácido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico, 59 (374 mg, 0,8 mmoles) en dioxano (8 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio hidrato (55 mg, 1,3 mmoles) en agua (4 ml) en atmósfera de N₂ y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl 1N, a continuación se extrajo con acetato de etilo (25 ml). El acetato de etilo se extrajo, se lavó y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó el producto que se recristalizó obteniéndose 220 mg (60%) del ácido (R)-2-(2-fenilbenzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico, 60, p.f. 220,0-221,4°C.

De forma similar se prepararon los siguientes compuestos de fórmula I, en donde R² es benzoxazol-5-il:

Acido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-propiónico, 157, p.f. 197,1-198,7°C;

Acido (R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-3-fenil-propiónico, 158, p.f. 208,2-208,5°C;

Acido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-benzoxazol-5-ilmetoxi-

carbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 159, p.f. 208,5-209,2°C;

Acido (R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-benzoxazol-5-il-metoxycarbonilamino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, 160,
5 p.f. 196,2-197,7°C;

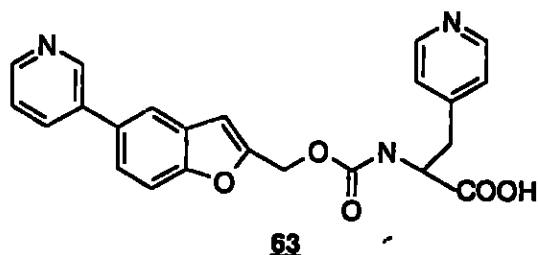
Acido (R)-2-[2-(1H-indol-4-il)-benzoxazol-5-ilmetoxi-carbonilamino]-3-fenil-propiónico, 161, p.f. 187,0-189,0°C;
y

Acido (R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-benzoxazol-5-il-metoxycarbonilamino]-3-fenil)-propiónico, 162, p.f. 193,8-195,0°C.

EJEMPLO 11

Acido 3-piridin-4-il-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico, 63

15



20

Paso 1:

(5-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-metanol 61

Una mezcla de 5-bromo-benzofuran-2-carboxilato de etilo 15, (6 g, 22,3 mmoles), dietil-3-piridilborano (3,66 g, 25 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (270 mg),
25 y fosfato de potasio (11,4 g, 53,7 mmoles) en DMF (60 ml) se agitó en atmósfera de argón y se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo y se lavó con HCl 10%. La ca-

pa orgánica se lavó con sal muera, se secó, y se evaporó obteniéndose 10,4 g del éster metílico del ácido 5-piridin-3-il-benzofuran-2-carboxílico.

A continuación, se disolvieron 534 mg del éster carboxílico en 11 ml de t-butanol y se agitaron en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de 198 mg de NaBH_4 seguido de 1,75 ml de metanol, la reacción se agitó a 55°C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se vertió en sal muera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose 330 mg de (5-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-metanol 61.

Paso 2

5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetil-p-nitrofenilcarbonato 62

Una suspensión de 330 mg de (5-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-metanol 61, en 5 ml de CH_2Cl_2 se agitó en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Después de la adición de 256 mg de 4-nitrofenilcloroformiato en 5 ml de CH_2Cl_2 , la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron 75 mg adicionales de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 2 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la evaporación de los volátiles, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y purificó mediante cromatografía para dar 368 mg de 5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetil-p-nitrofenilcarbonato 62.

Paso 3:

Acido 3-piridin-4-il-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 63.

Una mezcla de 300 mg (0,77 mmoles) de 5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetil-p-nitrofenilcarbonato 62, 195 mg (0,77 mmoles) del éster metílico del ácido 2-amino-3-piridin-4-il-propiónico, y 290 mg de DMAP (2,4 mmoles) en 2 ml de DMF, se agitaron en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃, seguido de agua y sal muera, se secó y purificó mediante cromatografía obteniéndose 241 mg de ácido 3-piridin-4-il-2-(5-piridin-3-il-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonil-amino)-propiónico 63, p.f. 256,6-257,3°C.

De manera similar, substituyendo el (5-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-metanol en el paso 1 con el 2-hidroximetil-5-fenil-benzofuran 17, se obtuvo el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino)-3-piridin-4-il-propiónico, 163, p.f. 219-220°C; y con el 2-hidroximetil-5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran se obtuvo el ácido 2-[5-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino]-3-piridin-4-il-propiónico, 176, p.f. 255,2-255,7°C.

De forma similar, substituyendo el (5-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-metanol en el paso 1, con 2-hidroximetil-5-fenil-benzofuran 17, y el éster metílico del ácido 3-amino-3-piridin-4-il-propiónico en el paso 3 con el éster metílico del ácido 2-amino-3-piridin-3-il-propiónico, se obtuvo el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxicarbonil-

amino)-3-piridin-3-il-propiónico, 164, p.f. 164-169°C.

De forma similar, substituyendo el éster metílico del ácido 2-amino-3-piridin-4-il-propiónico en el paso 3 con los propionatos adecuados, se prepararon los siguientes
5 compuestos:

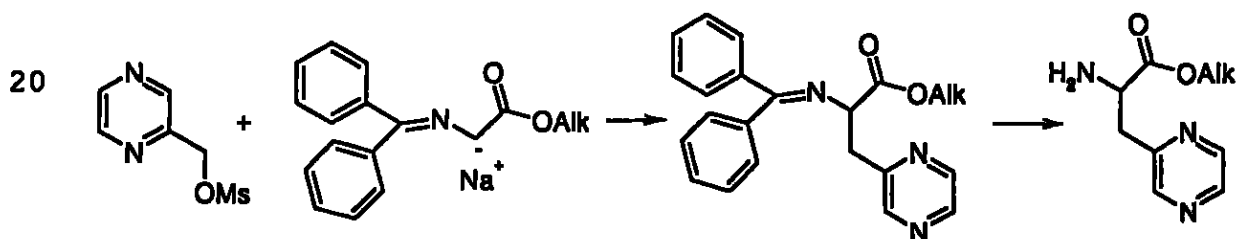
con el 2-(pirazin-2-il)glicinato de etilo, se obtuvo el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonil-amino)-3-pirazin-2-il-propiónico, 165, p.f. 144,9-146,0°C;

con el 2-(pirimidin-5-il)glicinato de etilo, se obtuvo
10 el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonil-amino)-3-pirimidin-5-il-propiónico, 173, p.f. 181,4-184,5°C;

con el 2-(pirimidin-4-il)glicinato de etilo, se obtuvo el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonil-amino)-3-pirimidin-4-il-propiónico, 166, p.f. 182,9-183,2°C; y

con el 2-(piridazin-3-il)glicinato de etilo, se obtuvo
15 el ácido 2-(5-fenil-benzofuran-2-ilmetoxycarbonil-amino)-3-piridazin-3-il-propiónico, 167, p.f. 174,7-175,0°C.

Preparación del 2-(pirazin-2-il)glicinato de etilo:



Una solución de 2-(metansulfoniloximetil)pirazina (5
25 mmoles) (preparado a partir de 2'-(pirazin-2-il)estireno de acuerdo con el procedimiento de la patente EP 02 257, seguido por tratamiento con cloruro de metansulfonilo, de acuerdo con el procedimiento de Can. J. Chem 1999, 77 (4)

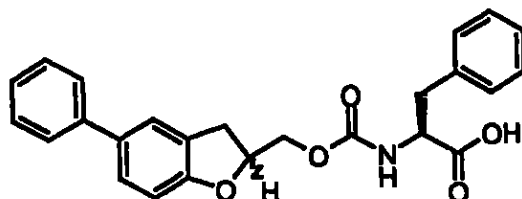
463 en 20 ml de THF, se añadió gota a gota a la sal sódica del N-(difenilmetileno)glicinato de etilo (5 mmoles) en 20 ml de DMF enfriado en un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La capa acuosa se separó y se reextrajo con éter (75 ml). Los extractos etéreos reunidos se lavaron con sal muera y se secaron con MgSO₄. La evaporación del disolvente proporcionó un residuo que fue cromatografiado sobre silicagel y se eluyó con acetona:hexano (1:3) obteniéndose 1,27 g (78%) de 2-(pirazin-2-il)-N-(difenilmetileno)glicinato de etilo.

El 2-(pirazin-2-il)-N-(difenilmetileno)glicinato de etilo (1,64 g, 4,56 mmoles), se agitó en 30 ml de una mezcla (1:1:1) de (HOAc:H₂O:THF) durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre silicagel y se eluyó con MeOH 7,5% (conteniendo 2% de NH₄OH) en cloruro de metileno. Se obtuvieron 684 mg (77%) de 2-(pirazin-2-il)glicinato de etilo.

De manera similar se prepararon siguiendo este procedimiento, el 2-(pirimidin-5-il)glicinato de etilo, el 2-(pirimidin-4-il)glicinato de etilo y el 2-(piridazin-3-il)glicinato de etilo.

EJEMPLO 12

Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 68



Paso 1:

4-aliloxi-bifenil 65

4-fenilfenol 64 (25,5 g, 0,15 moles), bromuro de alilo (20,0 g, 0,165 moles) y K_2CO_3 (41,5 g, 0,15 moles) en 75 ml de DMF anhidro, se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de éter dietílico y se lavó con agua. La capa etérea se lavó con sal muera, se secó y se concentró para obtener un sólido de color pardo claro, que se recrystalizó a partir de hexano obteniéndose 24,9 g de 4-aliloxi-bifenilo 65.

Paso 2:

3-alil-bifenil-4-ol 66

Una solución de 4-aliloxi-bifenilo 65 (5,03 g, 23,9 mmoles) en 20 ml de dimetilanilina, se calentó a 170°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con 250 ml de éter dietílico y se lavó con solución 1M de HCl. La fase etérea se lavó con sal muera, se secó y se concentró para dar un sólido de color pardo. El producto crudo se recrystalizó a partir del ciclohexano para dar 2,69 g de 3-alil-bifenil-4-ol 66. Las aguas madres se concentraron y cromatografiaron (acetato de etilo 7%/hexano) para dar 2,13 g adicionales de 2-alil-4-fenil-fenol 66.

Paso 3:

(5-fenil-2,3-dihidrobenczofuran-2-il)-metanol 67

Una solución de 2-alil-4-fenil-fenol 66 (1,05 g, 5,0 mmoles) en 10 ml de CH_2Cl_2 , se trató con una solución de ácido peracético (32% en ácido acético, 2,10 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La

182
182

mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa extraída con éter y los extractos etéreos reunidos, se lavaron con sal muera, se secaron y concentraron para dar 0,78 g de un sólido de color crema, de (5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-metanol 67.

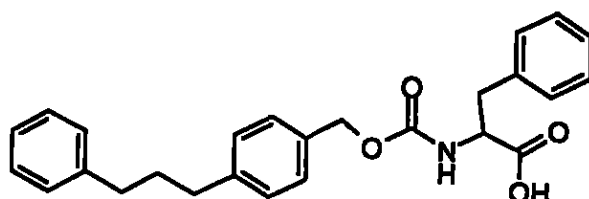
Paso 4:

Acido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico 68

10 Se añadió una solución de LiOH (1M, 0,85 ml) a una solución de (5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-metanol 67 (183 mg, 0,424 mmoles) en 2 ml de THF. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl 1M. El producto se extrajo con éter. Los extractos se
15 lavaron con sal muera, se secaron y concentraron para dar el ácido (R)-3-fenil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetoxi-carbonilamino)-propiónico. El producto crudo se disolvió en 1 ml de acetato de etilo y se trató con 0,15 ml de diciclohexilamina. El producto se precipitó mediante la
20 adición de hexano. Los disolventes se eliminaron con una pipeta y los cristales se lavaron con éter frío, a continuación se secaron en una estufa de vacío a 60°C durante la noche para dar 211 mg de la sal de diciclohexilamina del
25 toxicarbonilamino)-propiónico 68, p.f. 176,3-182°C.

EJEMPLO 13

Acido 3-fenil-2-[4-(3-fenil-propil)-benciloxicarbonilamino]-propiónico 168

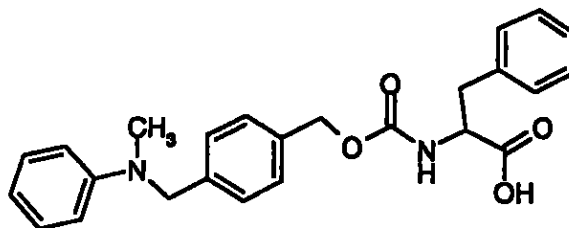


5

El ácido 3-fenil-2-[4-(3-fenil-propil)-benciloxicarbo-
nilamino]-propiónico 168, p.f. 134,8-135,2°C, se preparó a
partir del ácido 4-(3-fenil-propil)-benzoico (comercialmen-
te adquirible en Aldrich), seguido de la reducción a [4-(3-
10 fenil-propil)-fenil]-metanol, condensación con (R)-2-iso-
cianato-3-fenil-propionato de fórmula 5 e hidrólisis como
se ha descrito por ejemplo en el ejemplo 1.

EJEMPLO 14

Acido 2-[4-[(metil-fenil-amino)-metil-benciloxicarbonilami-
15 no]-3-propiónico 169



20

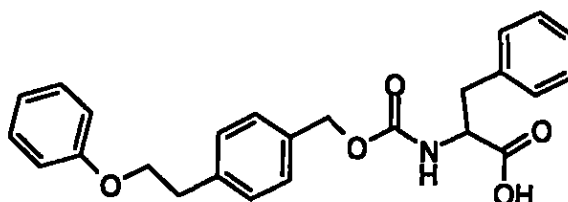
Siguiendo el procedimiento en J. Org. Chem. 1996, 61
(11), 3849-3862, se disolvió el metil-4-formil-benzoato
(0,821 g, 5,00 mmoles) en 1,2-dicloroetano (75 ml) a tempe-
ratura ambiente. Se añadió N-metilanilina (0,542 ml, 5,00
25 mmoles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1,484 g,
7,00 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura am-
biente durante la noche. La mezcla se interrumpió con solu-
ción saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter

164
184

dietílico. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílicagel, se eluyó con hexano/acetona 4:1 para dar 1,097 g (85,9%) de un
5 aceite amarillo claro de éster metílico del ácido 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-benzoico. Reducción a {4-[(metil-fenil-amino)-metil]-fenil}-metanol, condensación con (R)-2-isocianato-3-fenil-propionato de fórmula 5 e hidrólisis como está descrito por ejemplo en el ejemplo 1 pasos 2-4, obte-
10 niéndose aproximadamente 1,5 g del ácido 2-{4-[(metil-fenil-amino)-metil]-benciloxycarbonilamino}-3-fenil-propiónico 169, p.f. 69,6-70,1°C.

EJEMPLO 15

Acido 2-[4-(2-fenoxi-etil)-benciloxycarbonilamino]-3-fenil-
15 propiónico, 73



Paso 1:

Metil-4-vinilbenzoato, 70

Se disolvió ácido vinilbenzoico 69 (2,222 g, 15,00 mmoles) en 5 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,094 ml, 15,00 mmoles)
25 y se dejó agitando durante 2 horas. A continuación, se calentó la mezcla a reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno. El

disolvente se eliminó en corriente de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre silicagel y se eluyó con cloruro de metileno/metanol 95:5 obteniéndose 2,370 g (97,4%) de metil-4-vinilbenzoato 70, en forma de un aceite de color amarillo.

Paso 2:

Ester metílico del ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico, 71

Se disolvió el metil-4-vinilbenzoato 70 (2,270 g, 14,00 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano, y se enfrió a 0°C. Se añadió 9-BBN (0,5 M en THF) (28,00 ml, 14,00 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. La reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con peróxido de hidrógeno alcalino. A continuación, la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre silicagel y se eluyó con hexano/acetona 4:1 obteniéndose 1,632 g (64,7%) del éster metílico del ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico 71, en forma de un aceite transparente.

Paso 3:

Ester metílico del ácido 4-(2-fenoxietil)-benzoico 72

Se disolvió el éster metílico del ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico 71 (1,622 g, 9,00 mmoles), trifenil fosfina (3,541 g, 13,50 mmoles), junto con azodicarboxilato de dietilo (2,13 ml, 13,50 mmoles), en 50 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 30 minu-

153
186

tos. Se añadió fenol (0,847 g, 9,00 mmoles) y la mezcla se dejó agitando durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos se se-
caron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al va-
cío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash
sobre silicagel y se eluyó con hexano/acetona 99:1 obte-
niéndose 387 mg (16,8%) de éster metílico del ácido 4-(2-
fenoxi-etil)-benzoico 72 en forma de un aceite transparen-
te.

10 Paso 4:

Acido 2-[4-(2-fenoxi-etil)-benciloxycarbonilamino]-3-
fenil-propiónico 73

El ácido 4-(2-fenoxi-etil)-benzoico (387 g) se redujo
posteriormente con LiAlH₄, se condensó con (R)-2-isociana-
to-3-fenil-propionato de fórmula 5 y se hidrolizó como está
descrito por ejemplo en el ejemplo 1, pasos 2-4, obtenién-
dose aproximadamente 550 mg del ácido 2-[4-(2-fenoxi-etil)-
benciloxycarbonilamino]-3-fenil-propiónico 73, p.f. 150,2-
152,4°C.

20

EJEMPLO 16

Composición para administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

107
(8)

Los ingredientes se mezclan y se envasan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a la dosificación diaria total.

EJEMPLO 17

5 Composición para administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan empleando un disolvente tal como el metanol. A continuación, se seca la formulación y se prensa en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) en una máquina apropiada para comprimidos.

EJEMPLO 18

Composición para administración oral

15

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Acido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g

188
188

Sorbitol (solución 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

EJEMPLO 19

Formulación parenteral (IV)

5

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. para solución isotónica
Agua para inyecciones hasta	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una parte del agua para inyecciones. A continuación, se añade una cantidad suficiente con agitación para obtener una solución isotónica. La solución se completa hasta el peso con el resto del agua para inyecciones, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras, y se envasa en condiciones estériles.

EJEMPLO 20

Formulación para supositorios

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

169
189

Los ingredientes se funden juntamente y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

EJEMPLO 21

5

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2 - 2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. para 100

Se combinan todos los ingredientes excepto el agua y se calientan aproximadamente a 60°C con agitación. A continuación, se añade una cantidad suficiente de agua aproximadamente a 60°C agitando con fuerza hasta emulsionar los ingredientes, y a continuación se añade agua c.s. hasta aproximadamente 100 g.

EJEMPLO 22

15

Formulaciones para spray nasales

Varias suspensiones acuosas que contienen aproximadamente 0,025 - 0,5 por ciento de compuesto activo, se preparan como formulaciones para spray nasales. Las formulacio-

nes contienen opcionalmente ingredientes inactivos tales como por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones para spray nasales pueden suministrarse mediante una bomba dosificadora para spray nasal suministrando típicamente una cantidad aproximada de 50-100 microlitros de formulación cada vez que se acciona. Un programa de dosificación típico es de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

10

EJEMPLO 23

Ensayo in vitro de unión del radioligando del receptor IP de plaquetas humanas

El ensayo in vitro de unión del receptor IP de plaquetas humanas, midió la fuerza de una potencial afinidad de unión del fármaco al objetivo deseado.

15

Para cada fármaco ensayado, la concentración que produjo el 50% de inhibición de la unión (IC_{50}), y la pendiente del pico, se determinó empleando técnicas iterativas de construcción de la curva. Si se conoce la K_d de un radioligando, se puede determinar la constante de disociación de la inhibición (K_i) de cada fármaco de acuerdo con el método de Cheng & Prusoff (1973). Para este receptor, un K_d típico empleando las condiciones experimentales precedentes fue 1×10^{-8} M. Normalmente se dio el logaritmo negativo del K_i (pK_i).

20
25

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se prepararon los siguientes tampones empleando el agua más pura posible.

121
PI

Tapón de lisis: 10 mM Tris-HCl, 1,0 mM EDTA (di-Na) pH 7,5 a 4°C

Tampón de ensayo: 20 mM Tris-HCl, 5,0 mM MgCl₂ pH 7,4 a 25°C

5 Tampón de lavado: 20 mM Tris-HCl, 5,0 mM MgCl₂ pH 7,4 a 4°C.

1. Preparación de la membrana

250 ml de plasma rico en plaquetas, se transfirió en tubos de centrifuga de 250 ml y se centrifugó a 6000 g durante 10 minutos a 20°C. Se resuspendieron los sedimentos en tampón de lisis IP y se homogeneizaron empleando un politrón (ajuste 7, explosión 1x20 seg.), se pasaron a un volumen final de 180 ml y se centrifugó a 40000 g durante 15 minutos a 4°C. A continuación, se resuspendieron los sedimentos en tampón de ensayo IP, se determinó la densidad de la proteína mediante el método BCA (Pierce) y se guardó en viales de 2,0 ml a -80°C para usar en el subsiguiente ensayo.

20 Para obtener por lo menos un 80% de unión específica, se emplearon 50 µg de proteína/tubo de ensayo, en un experimento de competición. La concentración final del radioligando fue de 1 a 3E-8 M.

2. Ensayo de competición

25 Las membranas se descongelaron a temperatura ambiente y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo a la concentración apropiada. En primer lugar, se añadieron el tampón, el fármaco, el radioligando, y finalmente se añadieron las membranas a los tubos de ensayo. Se incubaron los tubos

172
192

de ensayo a 25°C durante 60 minutos. Se filtraron los tubos de ensayo sobre almohadillas filtrantes de fibra de vidrio (GF/B) pretratadas con PEI 0,3% empleando un cosechador de células Packard Top Count de 96 pocillos. Los tubos se en-
5 juagaron tres veces con 20 mM Tris HCl, 5 mM MgCl₂ pH = 7,4 (3 x 0,5 ml/muestra) enfriado con hielo. La radioactividad de la unión se determinó empleando el conteo por centelleo líquido.

De acuerdo con este procedimiento, se ensayaron los
10 compuestos de fórmula I, y se encontró que eran antagonistas del receptor IP.

EJEMPLO 24

Ensayo de hiperalgesia mecánica inducida por Carrageenan

La actividad antiinflamatoria/analgésica de los com-
15 puestos de esta invención se determinó por el ensayo de hiperalgesia mecánica inducida por Carrageenan, mediante la medición de la inhibición de la hiperalgesia de la pata inducida por Carrageenan en la rata, empleando una modificación del método descrito por L.O. Randall y J.J. Selitto,
20 *Archives of International Pharmacodynamics* ("Archivos de Farmacodinamia Internacional"), 1957, 11, 409-419, y Vinegar y col., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* ("Revista de Farmacología y Terapéutica Experimental"), 1969, 166, 96-103.

25 Se pesaron ratas macho Sprague-Dawley (130-150 g) y se asignaron al azar a grupos de tratamiento (n=10). Para inducir la hiperalgesia mecánica, las ratas se anestesiaron ligeramente con halothane y se administró Carrageenan al 1%

ó vehículo 1 (100 µl) en la superficie de la planta del pié de la pata trasera izquierda. Se administró a las ratas, el vehículo (10 ml/kg, p.o. ó 1 ml/kg, i.v.) ó compuestos de esta invención (a 1, 3, 10, 30 y 100 mg/kg, p.o.) ó (0,3, 5 1,0, 3,0 y 10 mg/kg, i.v.) una hora antes del ensayo. La hiperalgesia mecánica se midió empleando un medidor de analgesia (UGO BASILE, Biological Research Apparatus ("Aparatos para la Investigación Biológica"), Comerio, Italia). La pata trasera tratada con el vehículo o la pata trasera 10 tratada con Carrageenan se colocó sobre la cúpula del aparato, con la superficie de la planta del pié mirando hacia abajo. A continuación, se aplicó una fuerza gradualmente creciente sobre la superficie dorsal de la pata. La fuerza a la cual la rata contrajo la pata, forcejeó o chilló, se 15 consideró el punto final.

Los grupos de tratamiento se compararon empleando un análisis de la varianza de una sola vía sobre la fuerza de contracción de la pata (RESP). La comparación por parejas de los grupos tratados con fármacos respecto al grupo tratado con vehículo, se efectuó empleando la estrategia LSD 20 de Fisher y el procedimiento de Dunn. Se calculó el tanto por ciento de la inhibición de la hiperalgesia mecánica para cada animal y se estimó el valor promedio del ID₅₀ empleando el siguiente modelo estigmoidal:

25 % de inhibición = $100 / (1 + \exp ((\text{dosis para ID}_{50}) / N))$

en donde ID₅₀ es la dosis del compuesto necesaria para inhibir la mitad de la máxima respuesta (es decir, 100% en este modelo) y N es un parámetro de la curvatura.

Los compuestos de esta invención se mostraron activos en este ensayo.

ENSAYO 25

Ensayo de la hiperalgesia mecánica inducida por el
5 coadyuvante de Freund completo.

La actividad antiinflamatoria/analgésica de los compuestos de esta invención puede determinarse también empleando un modelo de dolor artrítico inducido por un coadyuvante en la rata, en donde el dolor se determina mediante
10 la respuesta del animal a la compresión del pié inflamado, empleando una modificación del método descrito en J. Hylden y col., *Pain* ("Dolor") 1989, 37, 229-243. La modificación incluye la determinación de la hiperalgesia en lugar de los cambios de actividad de las neuronas de la médula espinal.

15 En resumen, las ratas se pesaron y se distribuyeron al azar en grupos de tratamiento. Para inducir la hiperalgesia mecánica, las ratas fueron ligeramente anestesiadas con halothane y se administraron 100 µl de Coadyuvante de Freund Completo o solución salina, en la superficie de la planta
20 del pié de la pata trasera izquierda. 24 horas más tarde, se administró por vía oral, agua (vehículo) o los compuestos de la invención a las ratas 1 hora antes del ensayo. La hiperalgesia mecánica se midió empleando un medidor de analgesia (UGO BASILE, Biological Research Apparatus, Comerio, Italia). La pata trasera tratada con solución salina o
25 tratada con Carrageenan, se colocó sobre la cúpula del aparato, con la superficie de la planta del pié mirando hacia abajo. A continuación, se aplicó una fuerza gradualmente

creciente sobre la superficie dorsal de la pata, y la fuerza a la cual la rata contrajo la pata, forcejeó o chilló, se consideró el punto final. Los grupos de tratamiento se compararon empleando un análisis de la varianza de una sola vía de la fuerza de contracción de la pata. Se calculó el tanto por ciento de inhibición para cada animal con la fórmula:

$$100 \times ((c/d : c/v) / (s/v - c/v))$$

en donde c/d es la fuerza de contracción de la pata para la pata tratada con Carrageenan en un animal al cual se ha administrado el fármaco; c/v es la fuerza de contracción de la pata para la pata tratada con Carrageenan en un animal al cual se ha administrado el vehículo; y s/v es la fuerza de contracción de la pata para la pata tratada con solución salina en un animal al cual se ha administrado el vehículo. La significación se determinó mediante el ensayo t de Student.

Los compuestos de la invención se mostraron activos en este ensayo.

20

EJEMPLO 26

Inhibición de las contracciones de la vejiga inducidas por la distensión volumétrica de la vejiga en las ratas.

La inhibición de las contracciones de la vejiga se determinó mediante un ensayo usando una modificación del método descrito en C.A. Maggi y col., *J. Pharm. and Exper. Therapeutics*, 1984, 230, 500-513.

En resumen, se pesaron ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g) y se distribuyeron al azar en grupos de trata-

miento. Se insertó un catéter a través de la uretra en la vejiga para inducir las contracciones de la vejiga, y se infundió una solución salina caliente (5 ml). Se produjeron unas contracciones rítmicas en aproximadamente el 30% de los animales. Los compuestos de la invención (0,1, 0,3 ó 1 mg/kg) se administraron por vía intravenosa al comienzo de las contracciones rítmicas regulares. A continuación, se midieron los efectos sobre las contracciones rítmicas.

Los compuestos de esta invención fueron activos en este ensayo.

EJEMPLO 27

Inhibición de las contracciones inducidas por el volumen, en las ratas

La inhibición de las contracciones de la vejiga se determinó mediante un ensayo usando una modificación del método descrito en S.S. Hegde y col., *Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society* ("Actas del 26 Congreso Anual de la Sociedad Internacional de la Continencia") (del 27 al 30 de Agosto) 1996, Resumen 126.

Ratas hembras Sprague-Dawley se anestesiaron con uretano y se instrumentaron para la administración intravenosa de fármacos, y en algunos casos, medición de la presión arterial, ritmo cardíaco y presión interna de la vejiga. El efecto de los compuestos del ensayo sobre las contracciones de la vejiga inducidas por el volumen, se determinó en grupos separados de animales. Las contracciones reflejas de la vejiga inducidas por el volumen fueron inducidas mediante el llenado de la vejiga con solución salina. Los compuestos

423
197

de ensayo se administraron por vía intravenosa de forma acumulativa a intervalos de 10 minutos. La atropina (0,3 mg/kg, iv) se administró al final del estudio como un control positivo.

- 5 Los compuestos de esta invención fueron activos en este ensayo.

EJEMPLO 28

Inversión de la hipotensión inducida por endotoxinas en ratas

- El choque séptico, a veces llamado choque endotóxico, está causado por la presencia de agentes infecciosos, en particular endotoxinas bacterianas, en el torrente sanguíneo y se caracteriza por una hipotensión y disfunciones orgánicas. Muchos síntomas del choque séptico, en particular la hipotensión, están inducidos en la rata por la administración de endotoxinas bacterianas. La capacidad de un compuesto para inhibir la hipotensión inducida por endotoxinas pronostica por lo tanto la utilidad del compuesto en el tratamiento del choque séptico o endotóxico.
- 10
15

- La actividad de los compuestos de la invención en el tratamiento del choque séptico o endotóxico se determinó por medición de la inversión de la hipotensión inducida por endotoxinas en la rata, empleando una modificación del método descrito en M. Giral y col., *British Journal of Pharmacology* ("Revista británica de Farmacología"), 1969, 118, 1223-1231.
- 20
25

En resumen, ratas adultas (> 200 g) se anestesiaron con una inhalación anestésica y las arterias y venas femorales se canularon para la inserción de transductores de presión sanguínea y líneas para administración de fármacos, respec-

tivamente. Se colocaron en los limitadores de Mayo todavía bajo la influencia del anestésico. Después de recuperarse de la anestesia y estabilización del ritmo cardíaco y presión sanguínea (lo cual requirió normalmente alrededor de 5 30 minutos), se administró la endotoxina por vía intravenosa (50mg/kg de E. coli y 25 mg/kg de Salmonella). Se monitorizaron los cambios de la presión sanguínea y del ritmo cardíaco. Después de una hora, los compuestos de esta invención o el vehículo fueron también administrados por vía 10 intravenosa, y se monitorizaron continuamente los parámetros cardiovasculares durante las próximas tres horas. Las respuestas se representaron como tanto por ciento de retorno a la presión sanguínea diastólica inicial. La significación se determinó empleando el ensayo "t" de Student.

15 Los compuestos de esta invención fueron activos en este ensayo.

ENSAYO 29

Test de contorsión inducido por carbaprostaciclina

Las propiedades analgésicas de estos compuestos fueron 20 investigadas con el ensayo de contorsiones inducido por la carbaprostaciclina. Las ratas (100-130 g) fueron pesadas y distribuidas al azar en grupos de tratamiento (n=8). Se administró el vehículo a cada animal, sustancia de referencia o sustancia de ensayo a una dosis y volumen de la dosis 25 determinados por el director del estudio. En el momento apropiado después de la dosis del fármaco (tiempo del pico de la acción para el compuesto de ensayo), se administró la carbaprostaciclina (30 µg/kg, 2 ml/kg, i.p.). Después de la

administración de la carbaprostaciclina, las ratas se colocaron en jaulas de plexiglás individuales. Las contorsiones de dolor se contaron durante 15 minutos empezando 5 minutos después de la administración de la carbaprostaciclina. Una
5 contorsión consiste en una dorsiflexión o contracción fuerte de la musculatura abdominal con un simultáneo estiramiento.

Comparaciones de los grupos: Los grupos de tratamiento y el control negativo (vehículo + agente inductor) se comparan empleando un análisis de la varianza de una sola vía.
10 Comparaciones por parejas entre el control negativo y cada grupo de tratamiento están hechos empleando el ensayo LSD de Fischer con ajuste de Bonferroni si la diferencia global no es importante. Los datos clasificados se aplican en el
15 análisis. El grupo de control positivo se compara con el grupo de control negativo empleando el ensayo de "rank-sum" de Wilcoxon para la verificación del ensayo.

Estimación del ID₅₀: El % de inhibición se calcula para cada animal en forma de $100 \cdot (1 - (\text{número de convulsiones} / \text{media de convulsiones para el grupo del vehículo}))$. El
20 ID₅₀ se estima empleando el modelo sigmoidal siguiente: % de inhibición = $100 / (1 + (ID_{50} / \text{dosis})^N)$, en donde ID₅₀ es la dosis para el compuesto para lograr la mitad de la respuesta máxima (50%) en la curva de respuesta de la dosis, N es
25 el parámetro de curvatura. La respuesta máxima es asumida como el 100% en el modelo.

Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las versiones específicas de la misma, debe com-

180
200

prenderse por los expertos en la técnica que pueden intro-
ducirse distintos cambios en la misma, y pueden substituir-
se equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y ám-
bito de la invención. Además, pueden hacerse muchas modifi-
5 caciones para adaptarse a una situación particular, al ma-
terial, composición de la materia, proceso, proceso paso
por paso, al espíritu del objetivo y ámbito de la presente
invención. Todas estas modificaciones se pretende que estén
dentro del ámbito de las reivindicaciones que figuran en el
10 apéndice en cuestión.

15

20

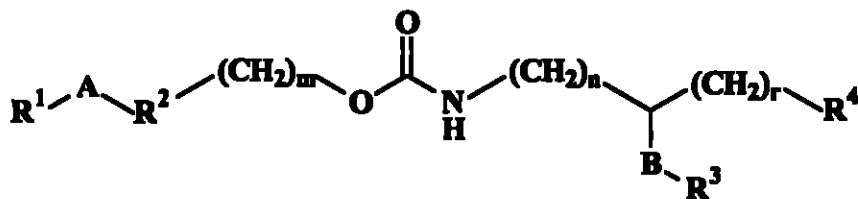
25

181
191

REIVINDICACIONES

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,

15

trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo,
alcoxilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆),
alquilenos (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 racé-
 mica o no racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable o
 un solvato de los mismos. Con la condición de que el ácido 3-
 15 benciloxi-2-(bifenil-4-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico está
 excluido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁴
 es $-\text{COOH}$.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R¹
 20 y R² son arilo sin substituir o substituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R¹
 es fenilo sin substituir o fenilo substituido con uno o más
 substituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo
 (C_1-C_6), halo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_6), o ciano y R² 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, alcoxilo (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-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-benciloxycarbonilamino)-3-
fenil-propiónico;

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

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

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

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

20 Acido 3-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-(4-fenoxime-
til-benciloxycarbonilamino)-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

384
104

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:

 ácido (R)-2-(4-indol-1-ilmetil-benciloxicarbonilamino)-3-
10 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 Ácido 2-[4-(1H-indol-4-iloximetil)-benciloxicarbonil-amino]-3-fenil-propiónico;

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

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

 Ácido 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.

125
6

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-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; 6

15 Acido (R)-2-[2-(1H-indol-4-il)-benzoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-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 6 -(CH₂)_p-.

196
206

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;

184
107

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

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

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

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

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

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

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

388
200

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;

189
209

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.

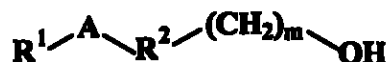
25. Una composición farmacéutica que comprende una
10 cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

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

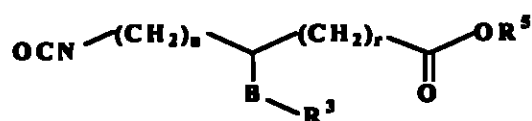
28. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

25 a) reacción de un compuesto de fórmula general



II

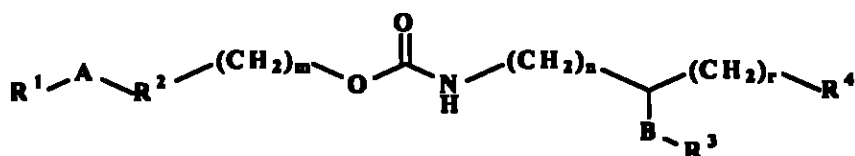
con un compuesto de fórmula general



III

5

para proporcionar un compuesto de fórmula general



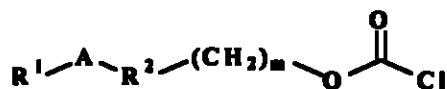
I

10

en donde R⁵ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R¹, R², R³, R⁴, A, B, m, n y r son como se ha definido en la reivindicación 1; ó

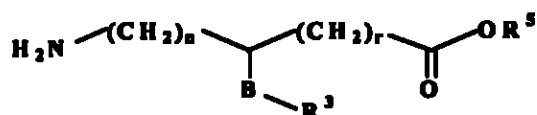
(b) reacción de un compuesto de fórmula general

15



IV

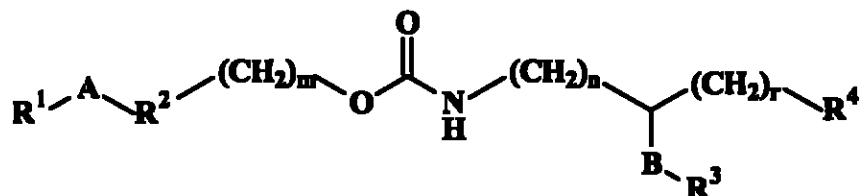
con un compuesto de fórmula general



V

20

para proporcionar un compuesto de fórmula general

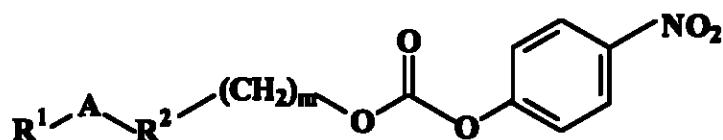


I

394
211

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
5 reivindicación 1; 6

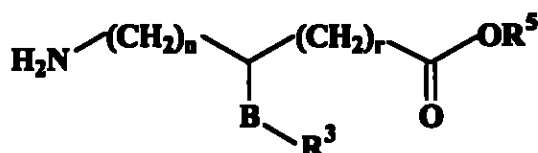
c) reacción de un compuesto de fórmula general



VI

10

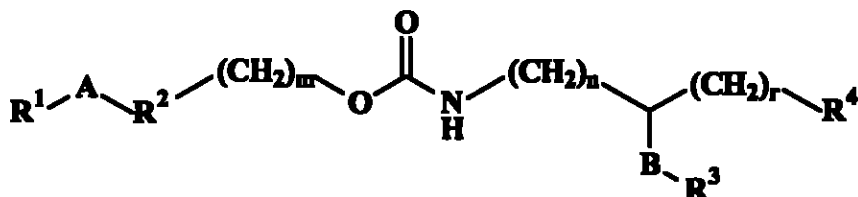
con un compuesto de fórmula general



V

para proporcionar un compuesto de fórmula general

15



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
20 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.

25

492
212

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

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

PCT

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 43
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 43
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 3

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 de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha: _____