



No. 11-058068-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:18:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Ene: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-58068

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION



TITULO: PIRROLIDINAS.

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 11 de Mayo de 2011

P2011/000085

10-06-2011
W.C.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 11-058068-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:18:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 139

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000085

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent
CT13 9NJ

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: (1) Kevin Neil, DACK; (2) James Edward John, MILLS; (3) Sarah
Elizabeth, SKERRATT.

Dirección: Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich Kent CT13 9NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: (1), (2) y (3) Británica.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/054824

Fecha Octubre 30, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/052625

Fecha Mayo 14, 2010

6

Título (54) PIRROLIDINAS.

Clasificación Internacional (51)

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 10, 2008

(31) Número de Solicitud

61/112.869

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Mayo de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-051.241
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

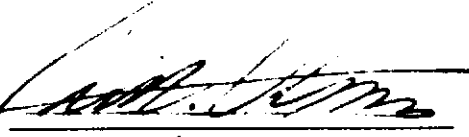
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0044744

Bogotá D.C., Mayo 10 de 2011 - 16:19:06

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157074481	10/05/2011	10.179.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN
			571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058068- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:18:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Mayo 10 de 2011 - 16:19:08

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

Nota del Traductor:

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

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de **DICHO NOTARIO PÚBLICO**

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

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

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth (Sello secreto de Directa)

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

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

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

Traductor Oficial
JORGE E. VERA REYES
Licencia 376 - 993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

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

Signature/Firma:

Department

Date/Fecha: 31 May 2006

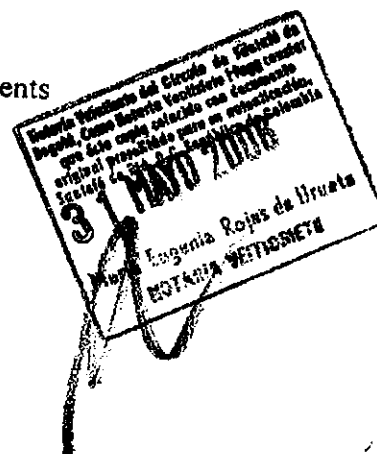
City, Country/Ciudad, País: Sandwich, Kent, England.

El suscrito,
PFIZER LIMITED

domiciliado en

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

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents



MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

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

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

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

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

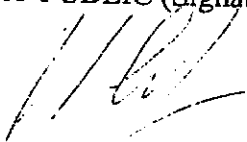
con sede principal ubicada en

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

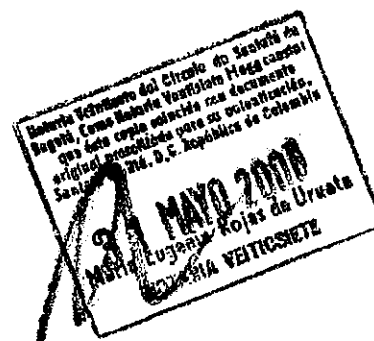
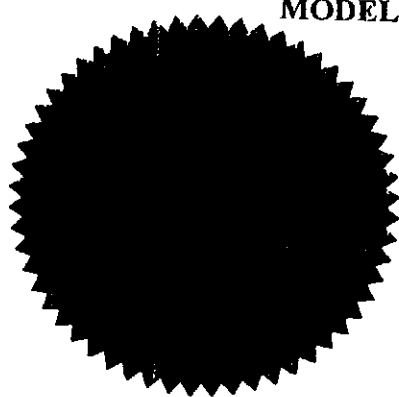
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
6. the/le **12 May 2006**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H014598**

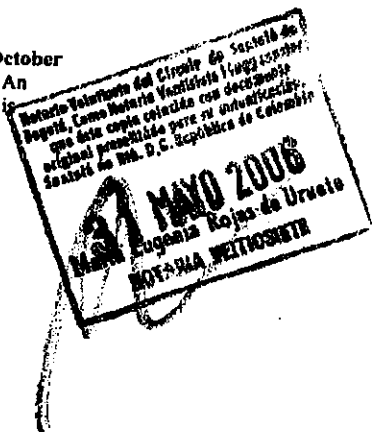
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **S. Kemsley**



Sck

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

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



VIII-1-1	Declaration: Identity of the Inventor Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	in relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	DACK, Kevin Neil of Pfizer Global Research and Development Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	MILLS, James Edward John of Pfizer Global Research and Development Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	SKERRATT, Sarah Elizabeth of Pfizer Global Research and Development Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application PFIZER LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from DACK, Kevin Neil to PFIZER LIMITED, dated 04 December 2008 (04.12.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MILLS, James Edward John to PFIZER LIMITED, dated 04 December 2008 (04.12.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SKERRATT, Sarah Elizabeth to PFIZER LIMITED, dated 04 December 2008 (04.12.2008)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application PFIZER LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. 61/112,869 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from DACK, Kevin Neil to PFIZER LIMITED, dated 04 December 2008 (04.12.2008)
VIII-3-1(i v)		an assignment from MILLS, James Edward John to PFIZER LIMITED, dated 04 December 2008 (04.12.2008)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SKERRATT, Sarah Elizabeth to PFIZER LIMITED, dated 04 December 2008 (04.12.2008)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 May 2010 (14.05.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/052625 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2009/054824
- (22) International Filing Date:
30 October 2009 (30.10.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/112,869 10 November 2008 (10.11.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): DACK, Kevin Neil [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). MILLS, James Edward John [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). SKERRATT, Sarah Elizabeth [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).
- (74) Agent: DROUIN, Stephane; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

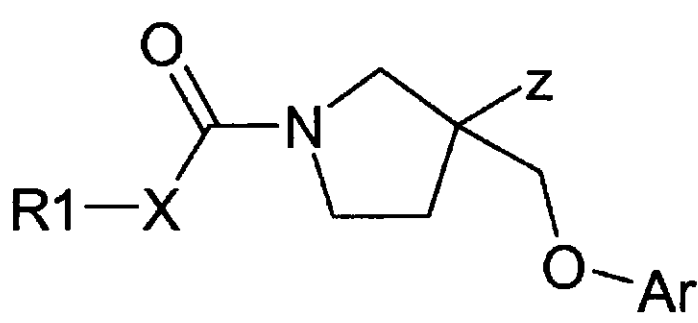
Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PYRROLIDINES



(I)

(57) Abstract: This invention relates to a class of pyrrolidine compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, to their use in medicine, to compositions containing them, and to processes for their preparation. It also relates to intermediates used in the preparation of such compounds and derivatives. In particular the compounds of formula (I) are useful for the treatment of EP2-mediated conditions, such as endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease and polycystic ovarian syndrome.

WO 2010/052625 A1

Pyrrolidines

This invention relates to a certain class of pyrrolidine compounds, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, to their use in medicine, to
5 compositions containing them, and to processes for their preparation. It also relates to intermediates used in the preparation of such compounds and derivatives.

The compounds are preferably antagonists at the prostaglandin E₂ (PGE₂) receptor-2 (also known as the EP2 receptor). More preferably the compounds are EP2
10 antagonists with selectivity over DP1 (prostaglandin D1 receptor) and/or EP4 (prostaglandin E₄ (PGE₄) receptor-4). Most preferably the compounds are EP2 antagonists with selectivity over DP1 and EP4. In particular the present invention relates to a class of pyrrolidine compounds which are useful for the treatment of EP2-mediated conditions, such as endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata),
15 menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease or polycystic ovarian syndrome.

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

Originally described by Von Rokitansky in 1860 (Von Rokitansky 1860), the exact pathogenesis of endometriosis is unclear (Witz 1999; Witz 2002), but the most widely accepted theory is the implantation, or Sampson, theory (Sampson 1927). The
30 Sampson theory postulates that the development of endometriosis is a consequence of retrograde dissemination and implantation of endometrial tissue into the peritoneal cavity during menstruation. Following attachment, the fragments of endometrium recruit a vascular supply and undergo cycles of proliferation and shedding under local

and systemic hormonal controls. In women with patent fallopian tubes, retrograde menstruation appears to be a universal phenomenon (Liu & Hitchcock 1986). The disease often manifests itself as rectovaginal endometriosis or adenomyosis, ovarian cystic endometriomas and, most commonly, peritoneal endometriosis. The major sites of attachment and lesion growth within the pelvis are the ovaries, broad and round ligaments, fallopian tubes, cervix, vagina, peritoneum and the pouch of Douglas. At its most severe, endometriosis can cause profound structural modification to peritoneal cavity, including multi-organ adhesions and fibrosis.

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

Uterine leiomyomas (Walker 2002; Flake, *et al.* 2003), or fibroids, are the most common benign tumours found in women and occur in the majority of women by the time they reach the menopause. Although uterine fibroids are the most frequent indication for hysterectomy in the United States, as with endometriosis, remarkably little is known about the underlying pathophysiology of the disease. As with endometriotic lesions, the presence of enlarged uterine fibroids is associated with abnormal uterine bleeding, dysmenorrhoea, pelvic pain and infertility. Outside of surgical management, medical treatments commonly used for endometriosis, such as GnRH analogues or

danazol, have been shown to suppress fibroid growth by inducing a reversible hypoestrogenic state (Chrisp & Goa 1990; Chrisp & Goa 1991; De Leo, *et al.* 2002; Ishihara, *et al.* 2003).

5 However, the future disease management of both uterine fibroids and endometriosis will rely on the development of more effective, well-tolerated and safer agents than those that are currently available. There are long term deleterious effects (principally altered sexual function, decreases in bone mineral density as well as increased risk of cardiovascular and thrombotic complications) of existing agents that completely
10 suppress ovarian function and lead to decreases in bone mineral density, there is a motivation for developing non-hormonal mechanisms or approaches which modify the disease specifically at the level of the ectopic disease. One of these approaches includes agents which modify the cyclooxygenase-2 (COX-2) dependent PGE₂ signalling pathway (Boice & Rohrer 2005). PGE₂ mediates its effects through G
15 protein-coupled receptors EP1, EP2, EP3 and EP4. Both the differential expression of EP receptors as well as their intracellular coupling pathways mediate the diverse biological functions of PGE₂ in different cell types (Narumiya, *et al.* 1999; Tilley, *et al.* 2001). The EP2 and EP4 receptors specifically couple to G proteins which activate adenylate cyclase and lead to the production of cAMP. In the uterine endometrium,
20 COX-2 expression increases on glandular epithelium in the proliferative phase and is accompanied by an increase in EP2 and EP4 receptor expression (reviewed by (Sales & Jabbour 2003; Jabbour, *et al.* 2006)). In pathological conditions of the endometrium, such as endometrial adenocarcinoma, adenomyosis and endometriosis, this pathway appears to be up-regulated (Jabbour, *et al.* 2001; Ota, *et al.* 2001; Chishima, *et al.*
25 2002; Jabbour 2003; Matsuzaki, *et al.* 2004b; Buchweitz, *et al.* 2006). COX-2 plays an important role in ovulation, implantation, decidualisation and parturition (Sales & Jabbour 2003). Mice in which the EP2 receptor is deleted by homologous recombination have defects in embryo implantation and fertility (Hizaki, *et al.* 1999; Kennedy, *et al.* 1999; Tilley, *et al.* 1999), supporting the notion that COX-2 derived
30 PGE₂ mediates effects on the uterine endometrium in part through the EP2 receptor. The expression of COX-2 is known to be greatly up-regulated at ectopic sites of disease, in contrast to that on normal eutopic endometrium (Ota, *et al.* 2001; Chishima, *et al.* 2002; Matsuzaki, *et al.* 2004b; Buchweitz, *et al.* 2006) and PGE₂ induces the

proliferation of endometrial epithelial cells in culture (Jabbour & Boddy 2003). In pre-clinical disease models of endometriosis, treatment with COX-2 selective agents, leads to the decrease in disease burden (Dogan, *et al.* 2004; Matsuzaki, *et al.* 2004a; Ozawa, *et al.* 2006; Laschke, *et al.* 2007). There is also one published clinical study (Cobellis, *et al.* 2004) which indicates that treatment of patients with endometriosis with rofecoxib for 6 months leads to improvements in pain symptoms and outcomes compared with placebo.

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

20

There are other possible mechanisms by which a selective EP2 antagonist might inhibit cell growth. The observed effects of COX-2 inhibitors, such as celecoxib, in preventing intestinal polyp formation (Arber, *et al.* 2006) and the protection from adenoma formation in a mouse model (Δ^{716} APC mouse) of familial adenomatous polyposis complex by deletion of COX-2 (Oshima, *et al.* 1996; Oshima, *et al.* 2001), implies that the PGE₂ pathway also has a key role in promoting carcinoma growth. That polyp and adenoma formation in the Δ^{716} APC mouse model can also be inhibited by crossing these by additional germline deletion of the EP2 receptor, is consistent with the view that PGE₂ mediates effects on cell differentiation and growth through the EP2 receptor (Sonoshita, *et al.* 2001; Seno, *et al.* 2002). Furthermore, the emerging knowledge of the downstream signalling pathway from the EP2 receptor is consistent with EP2 playing a key role in early G1 events in cell cycle control, such as the regulation of β -catenin

(Castellone, *et al.* 2005; Castellone, *et al.* 2006) and MAP kinase pathways (Jabbour & Boddy 2003).

Angiogenesis, the sprouting of capillaries from pre-existing vasculature, occurs during
5 embryo development, wound repair and tumour growth. The increased COX-2
expression and vascular densities which accompany the development of adenomas in
the Δ^{716} APC mouse, are also consistently observed in clinical specimens and pre-
clinical models of endometriosis and malignant conditions of, including but not limited
10 to, ovarian, dermal, prostate, gastric, colorectal and breast cancer (Subbaramaiah, *et al.* 2002; Hull, *et al.* 2003; Kamiyama, *et al.* 2006). The involvement of the COX-2
pathway in this process has been supported by a number of observations (Liu, *et al.*
2001; Leahy, *et al.* 2002; Chang, *et al.* 2004; Ozawa, *et al.* 2006). The peritoneal fluid
of women with endometriosis appears to display greater angiogenic activity than
women without endometriosis (Gazvani & Templeton 2002; Bourlev, *et al.* 2006) and
15 PGE₂ has been shown to promote the transcription of angiogenic factors such as VEGF
and angiopoietins (reviewed in (Gately & Li 2004)). Recent data that indicate the
specific contribution of EP2 receptors in the stimulation of endothelial cell growth and
migration (Kamiyama, *et al.* 2006) as well as response to hypoxia (Critchley, *et al.*
2006), is consistent with and supports the notion that compounds of the present
20 invention would have utility in the treatment of angiogenic disorders including, but not
limited to, endometriosis, adenomyosis, leiomyoma, menorrhagia, macular
degeneration, rheumatoid arthritis and cancer.

Both uterine nerve ablation and pre-sacral neurectomy surgical techniques are used to
25 manage the painful symptoms of primary and secondary dysmenorrhoea (Proctor, *et al.*
2005). As PGE₂ is generated from PGH₂ by the action of COX-1 and COX-2 on
arachadonic acid, elevated PGE₂ would have direct, pain-sensitizing effects on sensory
afferent fibres that innervate the peritoneum and ectopic lesions (Tulandi, *et al.* 2001;
Al-Fozan, *et al.* 2004; Berkley, *et al.* 2004; Quinn & Armstrong 2004; Tokushige, *et al.*
30 2006a; Tokushige, *et al.* 2006b). That elevated COX-2 expression correlates with non-
menstrual chronic pelvic pain (Buchweitz, *et al.* 2006) is consistent with this notion. A
number of lines of evidence from studies in mouse models suggest that one of the
modes of action of PGE₂ on pain and nociception is mediated by the EP2 receptor

(Ahmadi, *et al.* 2002; Reinold, *et al.* 2005; Hosl, *et al.* 2006). As such compounds of the present invention would have utility in the treatment of pain disorders including, but not limited to, dysmenorrhoea, dyschezia, dyspareunia, irritable bowel syndrome, endometriosis, adenomyosis, leiomyomata, chronic pelvic pain, interstitial cystitis,
 5 inflammatory and neuropathic pain conditions.

During the development of endometriosis activated inflammatory cells appear to be recruited into the peritoneal cavity. Peritoneal macrophages from women with endometriosis release more PGE₂ than those without endometriosis (Karck, *et al.* 1996;
 10 Wu, *et al.* 2005). One of the effects of elevated levels PGE₂ on peritoneal macrophages is to inhibit MMP-9 expression and thereby attenuate macrophage phagocytic function (Wu, *et al.* 2005), leading to the prolonged accumulation of endometrial tissue in the peritoneum. As such by restoring macrophage function, these findings give further support to the use of compounds of the present invention in the
 15 treatment of endometriosis and cancer.

Known EP2 antagonists include AH6809, (Pelletier, *et al.* 2001), but both its potency and selectivity are insufficient for it to be suitable for medical therapy.

20 Details of the references referred to above are provided below:

● S. Ahmadi, S. Lippross, W. L. Neuhuber & H. U. Zeilhofer. PGE₂ selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* 5, 34-40 (2002).
 25

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

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

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

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

- V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, N. Lets, A. Larsson & M. Olovsson. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction* 132, 501-09 (2006).
- 5 O. Buchweitz, A. Staebler, P. Wuelfing, E. Hauzman, R. Greb & L. Kiesel. COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with non-menstrual chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124, 216-21 (2006).
- 10 M. D. Castellone, H. Teramoto, B. O. Williams, K. M. Druey & J. S. Gutkind. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth Through a Gs-axin-b-catenin signaling axis. *Science (Washington, DC, United States)* 310, 1504-10 (2005).
- 15 M. D. Castellone, H. Teramoto & J. S. Gutkind. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: The beta-catenin connection. *Cancer Research* 66, 11085-88 (2006).
- 20 S.-H. Chang, C. H. Liu, R. Conway, D. K. Han, K. Nithipatikom, O. C. Trifan, T. F. Lane & T. Hla. From the Cover: Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 101, 591-96 (2004).
- 25 F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita, N. Kinukawa, S. Aleemuzzaman, N. Nemoto, T. Yamamoto & M. Honda. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 48, 50-6 (2002).
- 30 P. Chrisp & K. L. Goa. Nafarelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. *Review* 74 refs. *Drugs* 39, 523-51 (1990).
- 35 P. Chrisp & K. L. Goa. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. *Review* 155 refs. *Drugs* 41, 254-88 (1991).
- 40 L. Cobellis, S. Razzi, S. De Simone, A. Sartini, A. Fava, S. Danero, W. Gioffre, M. Mazzini & F. Petraglia. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 116, 100-02 (2004).
- 45 H. O. D. Critchley, J. Osei, T. A. Henderson, L. Boswell, K. J. Sales, H. N. Jabbour & N. Hirani. Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Expression in Human Endometrium and Its Regulation by Prostaglandin E-Series Prostanoid Receptor 2 (EP2). *Endocrinology* 147, 744-53 (2006).
- V. De Leo, G. Morgante, A. La Marca, M. C. Musacchio, M. Sorace, C. Cavicchioli & F. Petraglia. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Safety* 25, 759-79 (2002).

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

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

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

10

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

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

- 20 K. Hosl, H. Reinold, R. J. Harvey, U. Muller, S. Narumiya & H. U. Zeilhofer. Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor [alpha]3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection. *Pain* 126, 46-53 (2006).

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

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

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

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

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

45

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

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

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

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

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

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

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

- 30 D. T. Liu & A. Hitchcock. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-62 (1986).

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

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

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

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

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

- M. Oshima, N. Murai, S. Kargman, M. Arguello, P. Luk, E. Kwong, M. M. Taketo & J. F. Evans. Chemoprevention of intestinal polyposis in the ApcD716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 61, 1733-40 (2001).
- 5 H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki & T. Tanaka. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 16, 561-6. (2001).
- 10 Y. Ozawa, T. Murakami, M. Tamura, Y. Terada, N. Yaegashi & K. Okamura. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertility and Sterility* 86, 1146-51 (2006).
- 15 S. Pelletier, J. Dube, A. Villeneuve, F. Gobeil, Q. Yang, B. Battistini, G. Guillemette & P. Sirois. Prostaglandin E2 increases cyclic AMP and inhibits endothelin-1 production/secretion by guinea-pig tracheal epithelial cells through EP4 receptors. *Br J Pharmacol* 132, 999-1008 (2001).
- 20 A. Prentice. Regular review: Endometriosis. *BMJ* 323, 93-5 (2001).
- M. L. Proctor, P. M. Latthe, C. M. Farquhar, K. S. Khan & N. P. Johnson. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* CD001896 (2005).
- 25 M. Quinn & G. Armstrong. 932-3 (Department of Obstetrics and Gynaecology, Hope Hospital, Manchester, UK., England: United Kingdom, 2004).
- H. Reinold, S. Ahmadi, U. B. Depner, B. Layh, C. Heindl, M. Hamza, A. Pahl, K. Brune, S. Narumiya, U. Muller & H. U. Zeilhofer. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. *J. Clin. Invest.* 115, 673-79 (2005).
- 30 K. J. Sales & H. N. Jabbour. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 126, 559-67 (2003).
- 35 J. A. Sampson. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 14, 422-9 (1927).
- 40 H. Seno, M. Oshima, T.-O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S. Narumiya & M. M. Taketo. Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in ApcD716 mouse intestinal polyps. *Cancer Research* 62, 506-11 (2002).
- 45 M. Sonoshita, K. Takaku, N. Sasaki, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, S. Narumiya, M. Oshima & M. M. Taketo. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in ApcD716 knockout mice. *Nature Medicine* (New York, NY, United States) 7, 1048-51 (2001).

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

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

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

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

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

10 T. Tulandi, A. Felemban & M. F. Chen. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8, 95-8 (2001).

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

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

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

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

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

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

● The compounds of the present invention have been found to have potentially useful pharmaceutical properties. Their potential use is related to , but is not limited to, their EP2 antagonist properties, which should be useful in the treatment of endometriosis, 35 uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, precocious puberty, cervical ripening, breast carcinoma, colon carcinoma, familial adenomatous polyposis, colorectal adenomas, endometrial carcinoma, prostate carcinoma, pulmonary carcinoma, testicular 40 carcinoma, gastric carcinoma, macular degeneration, inflammatory and neuropathic pain conditions, cancer pain, polycystic kidney disease and polycystic ovarian syndrome.

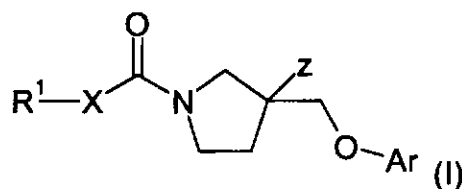
Particularly of interest are the following diseases or disorders: endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease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

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

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

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

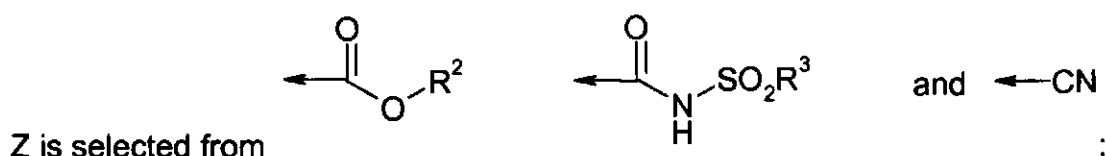
The present invention provides for compounds of formula (I):



wherein:

R¹ is either a phenyl group optionally substituted by one or two substituents each independently selected from F, Cl, Br, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkoxy, fluoro-C₁₋₆ alkyl and fluoro-C₁₋₆ alkoxy, or is a C₃₋₆ cycloalkyl group;

X represents a direct link, NH, or O;



R^2 is H or C_{1-6} alkyl optionally substituted with from 1 to 3 fluorine atoms;

5

R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with from 1 to 3 fluorine atoms;

Ar is an aromatic group consisting of 1, 2 or 3 aromatic rings, which aromatic rings are each independently selected from phenyl and a 5- or 6- membered heteroaromatic ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms each independently selected from N, O and S, and which aromatic rings, if there are 2 or more, can be fused and/or linked by one or more covalent bond(s), and which aromatic rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents each independently selected from F, Cl, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio, fluoro- C_{1-6} alkyl, fluoro- C_{1-6} alkylthio, fluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy, SO_2R^4 , NR^5R^6 , NHSO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ and NHCOR^{12} ;

R^4 and R^7 are each independently C_{1-6} alkyl optionally substituted by from 1 to 3 fluorine atoms;

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

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof.

Unless otherwise indicated, alkyl and alkoxy groups may be straight or branched and contain, where applicable, 1 to 6 carbon atoms and typically 1 to 4 carbon atoms. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl and hexyl. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy. Fluoroalkyl and fluoroalkoxy mean, respectively, alkyl and alkoxy each independently substituted by 1 to 3 fluorine atoms. The term " $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl" means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

In a further embodiment, R^1 is a phenyl group optionally substituted by one or two substituents each independently selected from F, Cl, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, or is a C_{3-6} cycloalkyl group.

5

In a yet further embodiment, R^1 is a phenyl group optionally substituted by F, Cl, methoxy, ethoxy or methyl.

In a yet further embodiment, R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-ethoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl or 4-methylphenyl.

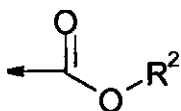
15

In a yet further embodiment, R^1 is phenyl, 3-chlorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, or 4-ethoxyphenyl.

In a yet further embodiment, R^1 is 4-methoxyphenyl or 4-fluorophenyl.

In a further embodiment, X is a direct link.

20



In a yet further embodiment, Z is $-\text{CO}_2\text{H}$.

In a further embodiment, Ar is an aromatic group consisting of 1, 2 or 3 aromatic rings, which aromatic rings are each independently selected from phenyl and a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising either (a) 1 to 4 nitrogen atoms, (b) one oxygen or one sulphur atom or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom and 1 or 2 nitrogen atoms; and which aromatic rings, if there are 2 or more, can be fused and/or linked by one or more covalent bond(s), and which aromatic rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents each independently selected from F, Cl, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio, fluoro- C_{1-6} alkyl, fluoro- C_{1-6} alkylthio, fluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy, SO_2R^4 , NR^5R^6 , NHSO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ and NHCOR^{12} .

30

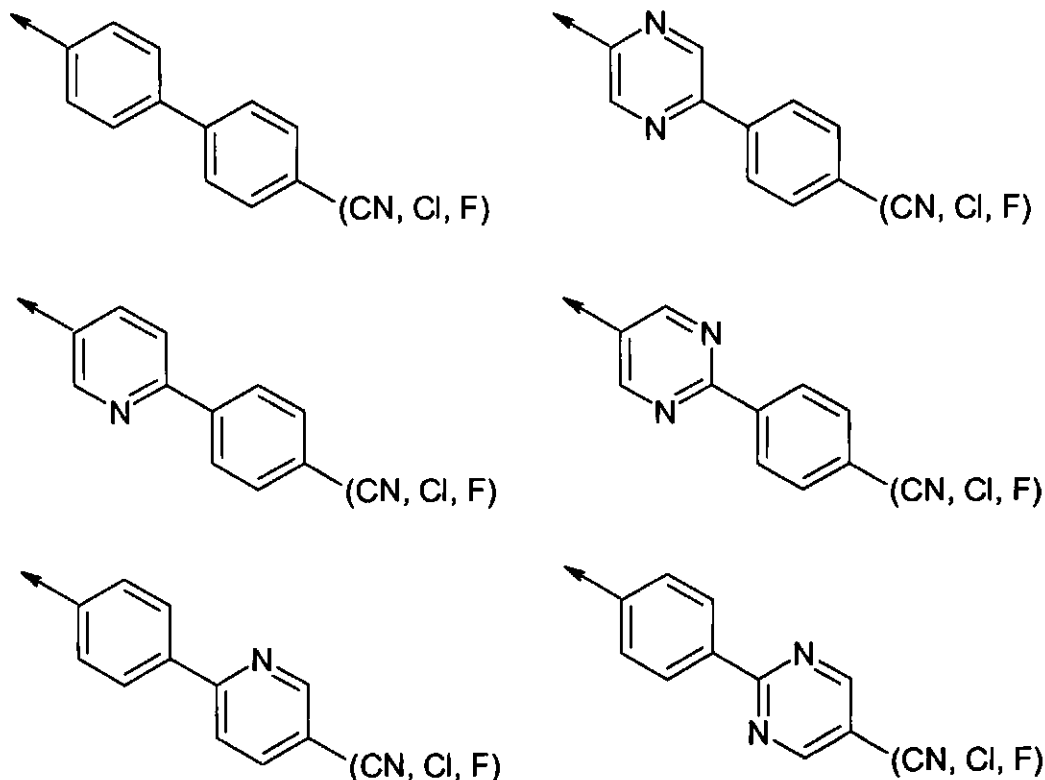
A

In a further embodiment, Ar is phenyl, naphthyl, biphenyl, pyridinylphenyl, pyrimidinylphenyl, phenylpyridinyl, phenylpyrimidinyl, phenylpyrazinyl or pyrazinylphenyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents each
 5 independently selected from F, Cl, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylthio, fluoro-C₁₋₆ alkyl, fluoro-C₁₋₆ alkylthio, fluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ and NHCOR¹².

In a yet further embodiment, Ar is phenyl, naphthyl, biphenyl, pyridinylphenyl,
 10 pyrimidinylphenyl, phenylpyridinyl, phenylpyrimidinyl, phenylpyrazinyl or pyrazinylphenyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents each independently selected from F, Cl, CN, -CONH₂ and C₁₋₆ alkoxy.

In a yet further embodiment, Ar is phenyl, naphthyl, biphenyl, pyridinylphenyl,
 15 pyrimidinylphenyl, phenylpyridinyl, phenylpyrimidinyl, phenylpyrazinyl or pyrazinylphenyl, each substituted by 1 or 2 substituents each independently selected from F, Cl, CN, -CONH₂, methoxy and ethoxy.

In a yet further embodiment, Ar is selected from



In a yet further embodiment, Ar is

2,3-difluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl,

4-(4-cyanophenyl)phenyl, 4-(4-fluorophenyl)phenyl, 4-(5-chloropyridin-2-yl)phenyl, 4-

5 (5-cyanopyridin-2-yl)phenyl, 4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenyl, 4-(5-cyanopyrimidin-2-yl)phenyl, 4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)phenyl, 4-(5-aminocarbonylpyrimidin-2-yl)phenyl,

2-(4-chlorophenyl)pyridin-5-yl, 2-(4-fluorophenyl)pyridin-5-yl, 2-(4-cyanophenyl)pyridin-5-yl,

2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl,

10 5-(4-chlorophenyl)pyrazin-2-yl or 5-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-yl.

A preferred embodiment of R¹, X, Z or Ar listed above may be combined with any one or more other preferred embodiment(s) to provide a further preferred embodiment of a compound of formula (I).

15

Preferred compounds of the formula (I) are selected from:

3-([(4'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]methyl)-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R¹= 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(4-cyanophenyl)phenyl);

20 3-([(4'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]methyl)-1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R¹= 4-methoxyphenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(4-cyanophenyl)phenyl);

3-([4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenoxy]methyl)-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R¹= 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenyl);

25 1-(4-chlorobenzoyl)-3-([4-(5-chloropyridin-2-yl)phenoxy]methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R¹= 4-chlorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(5-chloropyridin-2-yl)phenyl);

1-(4-chlorobenzoyl)-3-([6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R¹= 4-chlorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 2-(4-

30 chlorophenyl)pyridin-5-yl);

3-([4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenoxy]methyl)-1-(2-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R¹= 2-methoxyphenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar=4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenyl);

3-({[2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-fluorophenyl, X = direct link, Z = -COOH, Ar = 2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl);

3-({[4-(5-cyanopyridin-2-yl)phenoxy]methyl}-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-fluorophenyl, X = direct link, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cyanopyridin-2-yl)phenyl);

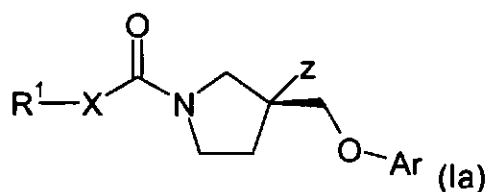
3-({[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenoxy]methyl}-1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-methoxyphenyl, X = direct link, Z = -COOH, Ar = 4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenyl);

3-({[6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}methyl)-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-fluorophenyl, X = direct link, Z = -COOH, Ar = 2-(4-chlorophenyl)pyridin-5-yl);

3-({[6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}methyl)-1-(2-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 2-methoxyphenyl, X = direct link, Z = -COOH, Ar = 2-(4-chlorophenyl)pyridin-5-yl);

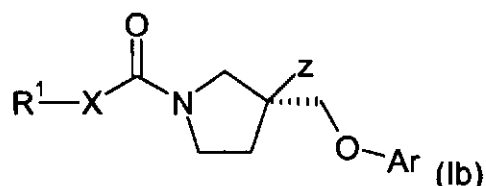
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug of any thereof.

In one embodiment, the present invention provides a compound of formula (Ia)



wherein R^1 , X, Ar and Z are as defined hereinabove with respect to a compound of formula (I), including all embodiments, and combinations of particular embodiments, thereof.

In another embodiment, the present invention provides a compound of formula (Ib)



wherein R¹, X, Ar and Z are as defined hereinabove with respect to a compound of formula (I), including all embodiments, and combinations of particular embodiments, thereof.

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

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

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

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

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

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

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

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

The routes below, including those mentioned in the Examples and Preparations, illustrate methods of synthesising compounds of formula (I). The skilled person will appreciate that the compounds of the invention, and intermediates thereto, could be made by methods other than those specifically described herein, for example by adaptation of the methods described herein, for example by methods known in the art.

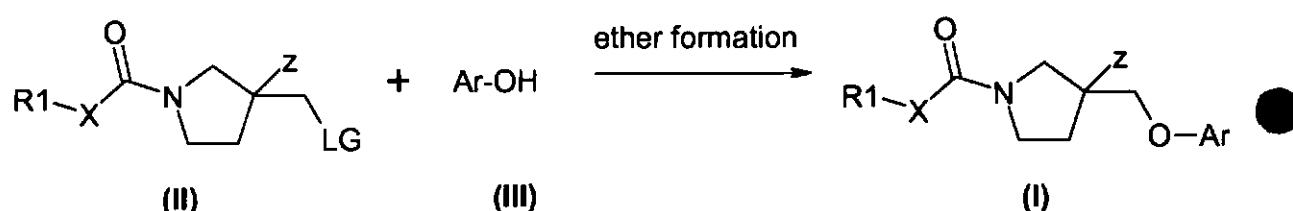
Suitable guides to synthesis, functional group interconversions, use of protecting groups, etc., are for example:

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

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

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

Scheme 1 illustrates the preparation of compounds of formula (I) via ether formation from intermediates (II) and (III), if necessary adding a suitable base (such as potassium carbonate) and/or additive (such as sodium iodide), and in a suitable solvent, where LG in (II) is a suitable leaving group. Suitable leaving groups include, but are not limited to, Cl, Br, I, mesyloxy and tosyloxy.



Scheme 1

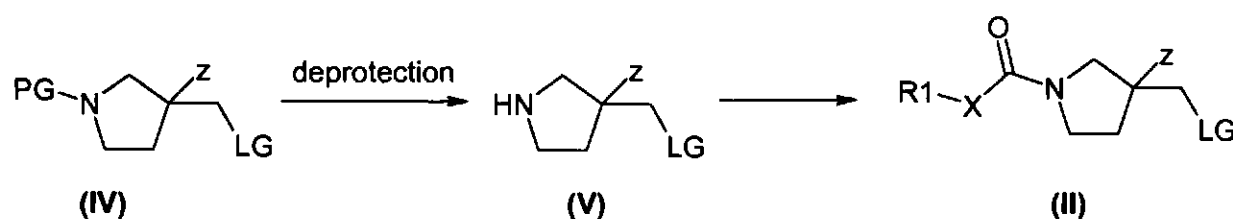
10

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

25

Scheme 2 illustrates the route for preparation of the pyrrolidine intermediates of general formula (II) from protected intermediates of general formula (IV) wherein PG is a suitable N-protecting group. Any suitable nitrogen protecting group may be used (as

described in "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Common nitrogen protecting groups (PG) suitable for use herein include tert-butoxycarbonyl (t-Boc), which is readily removed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in an organic solvent such as dichloromethane or 1,4-dioxane, and benzyl, which is readily removed by hydrogenation in the presence of a suitable catalyst or by treatment with 1-chloroethyl chloroformate.



Scheme 2

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

The compound of general formula (V) can be made by removal of the N-protecting group (PG). For example if PG is a benzyl group, it can be readily removed by hydrogenation in the presence of a suitable catalyst or by treatment with 1-chloroethyl chloroformate, or if PG is a benzoyl group, it can be readily removed by refluxing in aqueous acid solution.

Wherein X represents a direct link, the -C(O)R¹ group may be introduced by acylation of the intermediate (V) using standard acylation chemistry, such as with a suitable (activated) acid such as an acid chloride R¹COCl or anhydride (R¹CO)₂O to provide the compounds of general formula (II). The acylation is preferably carried out using the acid chloride with a suitable base, such as triethylamine, and in a solvent such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran. Acid chlorides R¹COCl are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

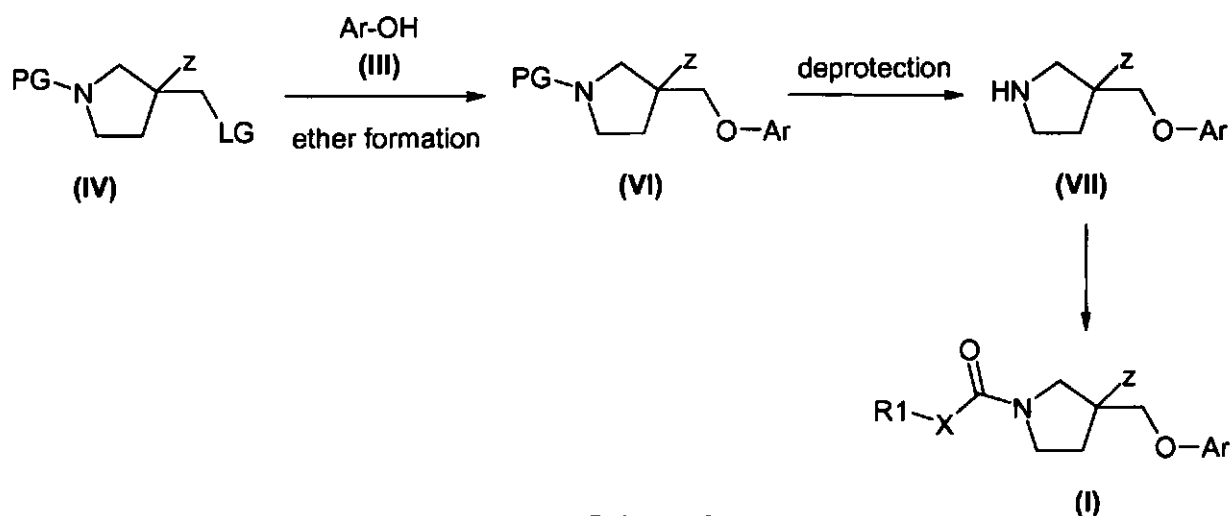
Wherein X represents -NH-, the C(O)NHR¹ group may be introduced by reaction of the intermediates of formula (V) with a suitable isocyanate R¹NCO to provide the

compounds of formula (II). The urea formation is preferably carried out using the isocyanate with a suitable base, such as triethylamine, and in a solvent, such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran. Isocyanates R^1NCO are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

Wherein X represents $-O-$, standard carbamate chemistry may be used to introduce the $C(O)OR^1$ group. The carbamate formation is preferably carried out by using the appropriate chlorocarbonate, $R^1O(CO)Cl$, and intermediates of formula (V) with a suitable base, such as sodium hydrogen carbonate, and in a solvent, such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran to provide compounds of formula (II). Chlorocarbonates $R^1O(CO)Cl$ are either commercially available or will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents.

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

Scheme 3 illustrates the route used to for prepare compounds of general formula (I), in which the pyrrolidine nitrogen is protected and $C(O)XR^1$ is introduced in the final step.



Scheme 3

In Scheme 3 the intermediate of general formula (IV) is reacted in an etherification reaction as previously described in Scheme 1 to provide a protected intermediate (VI)

from which the nitrogen protecting group can be removed using standard de-protection strategies to furnish a compound of general formula (VII). Any suitable nitrogen protecting group may be used (as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

5

The C(O)XR¹ group may be introduced by acylation of the deprotected intermediate (VII), as previously described for Scheme 2. If X = bond, this can be achieved preferably via an acid chloride with a suitable base, such as triethylamine, and in a solvent such as dichloromethane, 1,1 dichloroethane or tetrahydrofuran. If X = -O-, this reaction is preferably carried out using the appropriate chlorocarbonate, R¹O(CO)Cl, with a suitable base, such as sodium hydrogen carbonate, and in a solvent, such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran. If X = -NH-, this can be achieved preferably via an isocyanate with a suitable base, such as triethylamine, and in a solvent, such as dichloromethane, 1,2 dichloroethane or tetrahydrofuran.

15

Intermediates of formula (VII) can be prepared from intermediates of formula (IV) described in Scheme 2, where the pyrrolidine can be protected with a suitable nitrogen protecting group (PG), where the preferred protecting groups are t-Boc, benzyl or benzoyl.

20

According to a further embodiment the present invention provides novel intermediate compounds of general formula (II).

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

heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

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

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

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

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

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

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

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

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

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) is replaced by (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and
- (ii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

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

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

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

Compounds of formula (I) contain one or more asymmetric carbon atoms and can therefore exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism. Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counter ion is

optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

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

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

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

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

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

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate.

Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

- 5 The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.
- 10 Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .
- 15 Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.
- 20 Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.
- 25 Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy. Isotopically-labelled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous
- 30 to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

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

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

15

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

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

25

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

(i) Preferably 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil, e.g. as sold as Viagra®) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756); 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-

30

d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 98/49166); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-{5-[4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl]-2-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy}pyridin-3-yl}-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl}-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8); 5-[2-iso-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15); 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66); 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis®), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8; 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (varafenafil, LEVITRA®) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433; the compound of example 11 of published international application WO93/07124 (EISAI); compounds 3

and 14 from Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-chlorobenzyl)amino-6,7,8-trimethoxyquinazoline; N-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-4-propoxyphenyl]sulfonyl]-1-methyl-2-pyrrolidine propanamide ["DA-8159" (Example 68 of WO00/27848)];
 5 and 7,8-dihydro-8-oxo-6-[2-propoxyphenyl]-1H-imidazo[4,5-g]quinazoline and 1-[3-[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-7,8-dihydro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-yl]-4-propoxyphenyl]carboxamide; 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (TA-1790); 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzene sulfonamide (DA 8159) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

Preferably the PDEV inhibitor is selected from sildenafil, tadalafil, vardenafil, DA-8159
 a n d 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one. Most preferably the

PDE5 inhibitor is sildenafil and pharmaceutically acceptable salts thereof. Sildenafil citrate is a preferred salt.

The compounds of the present invention may be administered in combination with a V1a antagonist. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing an EP2 antagonist of the formula (I) and one or more V1a antagonists as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis and/or uterine fibroids.

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

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

The compounds of the present invention may be administered in combination with an agent which lowers estrogen levels, or which antagonises the estrogen receptor. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing an EP2 antagonist of the formula (I) and one or more agents which lower estrogen levels, or antagonise the estrogen receptor, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis and/or uterine fibroids.

30

Agents which lower estrogen levels include gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists, GnRH antagonists and estrogen synthesis inhibitors. Agents which

antagonise the estrogen receptor, i.e. estrogen receptor antagonists, include anti-estrogens.

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

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

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

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

20

The compounds of the present invention may be administered in combination with an
 alpha-2-delta ligand. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a
 pharmaceutical product containing an EP2 antagonist of the formula (I) and one or
 more alpha-2-delta ligands, as a combined preparation for simultaneous, separate or
 25 sequential use in the treatment of endometriosis and/or uterine fibroids.

Examples of alpha-2-delta ligands for use in the present invention are those compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, generally or specifically disclosed in US4024175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin,
 30 US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO-A-99/31075, particularly 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-

- ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO-A-99/21824, particularly (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, WO-A-03/082807, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, WO-A-2004/039367, particularly (2S,4S)-4-(3-fluorophenoxymethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline, EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 and WO-A-02/28881, all of which are incorporated herein by reference.
- 15 Preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention include: gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 25 Further preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are (3S,5R)-3-amino-5-methyloctanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methylnonanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethylheptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyloctanoic acid, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 30 Particularly preferred alpha-2-delta ligands for use in the combination of the present invention are selected from gabapentin, pregabalin, (3S,5R)-3-amino-5-methyloctanoic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-

bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline and (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or a pharmaceutically acceptable salt of any thereof.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an oxytocin receptor antagonist. Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing an EP2 antagonist of the formula (I) and one or more oxytocin antagonists, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of endometriosis and/or uterine fibroids.

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

The contents of the published patent applications mentioned above, and in particular the general formulae of the therapeutically active compounds of the claims and exemplified compounds therein, are incorporated herein in their entirety by reference thereto.

The compounds of the present invention may also be administered in combination with any one or more of the following

- (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Nuclear hormone receptor modulator;
- (iii) Angiogenesis inhibitor;
- (iv) VEGF inhibitor;
- (v) Kinase inhibitor;
- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Prostanoid receptor antagonist;
- (viii) Prostaglandin synthetase inhibitor;
- (ix) Bioflavanoid;
- (x) Alkylating agent;
- (xi) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
- (xii) Topoisomerase I inhibitor;
- (xiii) Protease inhibitor;

- (xiv) Chemokine receptor antagonist;
- (xv) Neuroendocrine receptor modulators; or
- (xvi) Anti-NGF antibody, e.g. tanezumab..

5 Thus, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product containing an EP2 antagonist of the formula (I) and any one or more of the following

- (i) Aromatase inhibitor;
- (ii) Nuclear hormone receptor modulator;
- (iii) Angiogenesis inhibitor;
- 10 (iv) VEGF inhibitor;
- (v) Kinase inhibitor;
- (vi) Protein farnesyl transferase inhibitor;
- (vii) Prostanoid receptor antagonist;
- (viii) Prostaglandin synthetase inhibitor;
- 15 (ix) Bioflavanoid;
- (x) Alkylating agent;
- (xi) Microtubule modulator, e.g. Microtubule stabilizer;
- (xii) Topoisomerase I inhibitor;
- (xiii) Protease inhibitor;
- 20 (xiv) Chemokine receptor antagonist;
- (xv) Neuroendocrine receptor modulators; or
- (xvi) Anti-NGF antibody, e.g. tanezumab..

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

25

Generally, compounds of the invention will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on

30 factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

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

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

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

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

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

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to
30 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone,

polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

5

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

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

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

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

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

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed,

or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

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

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

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

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-
20 masking agents.

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

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

30

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in

"Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

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

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

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

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

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

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions.

5 Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

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

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

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry
20 blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser
● using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-
25 heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

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

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

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

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

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

25

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

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

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

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

10

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

- Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

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

30

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one

another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

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

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 80kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

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

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

Preferred compounds herein exhibit functional potency at the EP2 receptor as defined herein before and are selective for EP2 over DP1. Preferably said EP2 antagonists have a selectivity for EP2 over DP1 wherein said EP2 receptor antagonists are at least

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

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

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

The compounds of the present invention may be tested using the Protocols set out
25 below.

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

The prostaglandin E2 (EP-2) receptor is Gs coupled and agonism of the receptor by
30 PGE2 results in activation of intracellular adenylate cyclase enzymes that synthesise the second messenger signalling molecule, adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP). CHO cells expressing the recombinant human EP-2 receptor are stimulated with PGE2 (5nM) equivalent to approximately EC_{50} values to give the maximal cAMP

signal. Decreases in cAMP levels following treatment of stimulated recombinant EP-2 cells with potential antagonist compounds were measured and potency (IC_{50}) calculated as follows.

A Chinese hamster ovary (CHO) cell line stably transfected with full length cDNA encoding human Prostaglandin E2 was established using standard molecular biology methods. Test compounds were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) at 4mM. 11 point half log unit increment dilution series of test compound were prepared in DMSO then diluted 1 in 40 in a buffer comprised of phosphate buffered saline (PBS) and 0.05% pluronic F-127 surfactant. Freshly cultured cells at 80-90% confluence were harvested and re-suspended in 90% growth media/10% DMSO. The cells were frozen using a planar freezer and stored in frozen aliquots in cryovials in liquid nitrogen until the day of the experiment. A vial of cells was defrosted in a 37°C water bath for 2 min, then transferred to 10ml of Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM). The cells were then centrifuged for 5 min at 1000g and the pellet re-suspended at 1,000,000 cells/ml in DMEM. 5,000 cells (5ul) were added to 5ul of the compound dilution series in a 384 well assay plate and pre-incubated for 30 min at 37°C. 5ul of agonist (15nM PGE2 in PBS to give 5nM FAC) was added and plates further incubated for 90 min at 37°C. The relative cAMP concentration in each well was then measured using a β -galactosidase enzyme fragment complementation method purchased in kit form as the Discoverx cAMP II kit from GE Healthcare, UK. The luminescence readings taken from each assay well were converted into percent effect relative to maximum control wells corresponding to a 30uM of 6-chloro-2-(4-pentyloxy-benzoyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (prepared according to methods outlined in WO 9935130) demonstrated to give a maximal effect. Sigmoidal curves were fitted to plots of $\log_{10}$ inhibitor concentration vs percent effect. IC_{50} estimates were determined as the concentration of test compound giving an effect half way between the bottom and top asymptotes of the sigmoidal dose response curve. Each experiment included an IC_{50} determination for the literature compound as a standard to track assay consistency and allow fair comparison between values obtained in different experiments. The EC_{50} of PGE2 is used in combination with the ligand concentration in the assay to determine K_i values for antagonist dose responses using the Cheng-Prusoff equation. Consequently an agonist dose response curve is carried out for each experiment using the same incubation as the antagonist plate.

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

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

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

Each experiment included an IC_{50} determination for the literature compound as a standard to track assay consistency and allow fair comparison between values obtained in different experiments. The EC70 of BW245C is used in combination with the ligand concentration in the assay to determine K_i values for antagonist dose responses using the Cheng-Prusoff equation. Consequently an agonist dose response curve is carried out for each experiment using the same incubation as the antagonist plate.

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

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

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

galactosidase enzyme fragment complementation method purchased in kit form as the Discoverx cAMP II kit from GE Healthcare, UK. The luminescence readings taken from each assay well were converted into percent effect relative to maximum control wells corresponding to a 30uM of 4-((S)-1-[5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzoylamino]-ethyl)-benzoic acid (WO2005105733), demonstrated to give a maximal effect. Sigmoidal curves were fitted to plots of log₁₀ inhibitor concentration vs percent effect. IC₅₀ estimates were determined as the concentration of test compound giving an effect half way between the bottom and top asymptotes of the sigmoidal dose response curve. Each experiment included an IC₅₀ determination for the literature compound as a standard to track assay consistency and allow fair comparison between values obtained in different experiments. The EC50 of PGE2 is used in combination with the ligand concentration in the assay to determine Ki values for antagonist dose responses using the Cheng-Prusoff equation. Consequently an agonist dose response curve is carried out for each experiment using the same incubation as the antagonist plate.

In-vitro Biological Data obtained using Protocol 1 above

Example no.	EP2 Ki (nM)
1	0.633
2	0.344
3	24.4
4	82.1
5	1.64
6	102
7	2.97
8	10.9
9	520
10	0.741
11	28.9
12	4.82
13	333
14	522
15	84.7
16	0.692
17	2.01
18	17.2
19	2.35
20	89
21	4.09
22	142
23	94.6

24	42.7
25	192
26	0.0376
27	4.34
28	0.334
29	28.2
30	0.461
31	282
32	0.735
33	141
34	0.743
35	105
36	1.16
37	30.3
38	3.08
39	48.1
40	2.36
41	66.9
42	2.93
43	145
44	3.83
45	170
46	23.7
47	226
48	43.8
49	124
50	1.88
51	19.3
52	134
53	17.5
54	389
55	28.9
56	466
57	29.4
58	884
59	98.1
60	979
61	26.2
62	868
63	174
64	621
65	175
66	3.3
67	85.7
68	14.6
69	309
70	22.7
71	23.9

72	25.5
73	459
74	35.6
75	504
76	158
77	213
78	511
79	21.3
80	344
81	55.5
82	524
83	119
84	438
85	7.29
86	5.36
87	225
88	14.9
89	252
90	4.16
91	37.4
92	7.81
93	165
94	431
95	1.03
96	178
97	1.89
98	260
99	1.99
100	518
101	3.59
102	160
103	3.77
104	392

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

- 5
- The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity, are more stable, have fewer side effects or are more selective, or have other more useful properties than the compounds of the prior art.
- 10
- Thus the invention provides:

- (i) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- 5 (iii) a pharmaceutical formulation including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- (iv) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use as a medicament;
- 10 (v) the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease or polycystic ovarian syndrome;
- 15 (vi) use as in (v) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- (vii) a method of treatment of a mammal to treat endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease or polycystic ovarian syndrome, including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof;
- 20 (viii) a method as in (vii) where the disease or disorder is endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata);
- 25 (ix) novel intermediates as described herein;
- (x) a combination as described herein.

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

The Preparations and Examples that follow illustrate the invention but do not limit the invention in any way. All starting materials are available commercially or described in

the literature. All temperatures are in °C. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (9385). Thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 plates (5729). "R_f" represents the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate.

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

10

Where it is stated that compounds were prepared in the manner described for an earlier Preparation or Example, the skilled person will appreciate that reaction times, number of equivalents of reagents and reaction temperatures may have been modified for each specific reaction, and that it may nevertheless be necessary, or desirable, to
15 employ different work-up or purification conditions.

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

APCI	atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrum
br	broad
δ	chemical shift
d	doublet
DMF	N,N-Dimethylformamide
ES	electrospray ionisation
HPLC	high pressure liquid chromatography
LRMS	low resolution mass spectrum
m	multiplet
Me	methyl
m/z	mass spectrum peak
NMR	nuclear magnetic resonance
g	gram
mg	milligram
R _t	retention time

s	singlet
SM	starting material
soln.	solution
t	triplet
(±)	racemic mixture

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

5 **For all the compounds of the following Examples and Preparations that have been analysed by LCMS, System 1 was used unless otherwise stated. Four different LCMS systems have been used throughout these sections as described below.**

10 **System 1 – 6 minute acidic run:**

A: 0.1 % formic acid in water

B: 0.1 % formic acid in acetonitrile

Column: C18 phase Phenomenex Luna 50 x 4.6mm with 5 micron particle size

Gradient: 95-5% A over 3min, 1 min hold, 1mL/min

15 UV: 210nm - 450nm DAD

Temperature: 50°C

System 2 - 2 minute acidic run:

A: 0.1 % formic acid in water

20 B: 0.1 % formic acid in acetonitrile

Column: C18 phase Fortis Pace 20 x 2.1mm with 3 micron particle size

Gradient: 70-2% A over 1.8min, 0.2 min hold, 1.8mL/min

UV: 210nm - 450nm DAD

Temperature: 75°C

25

System 3 - Mass Spec:

ESCI: MS

Solvent 20mM Ammonia 1minute run

System 4 – 5 minute acidic run:

A 0.0375% TFA in water

5 B 0.01875% TFA in acetonitrile

Column Ymc ODS-AQ 50mm x 2mm with 5 micron particle size

Gradient: 90-10% A over 4.7min, 1 min hold, 0.8mL/min

Temperature: 50°C

10 Mass Spectrometer Model: Agilent 1956A

Ionization Mode: API-ES

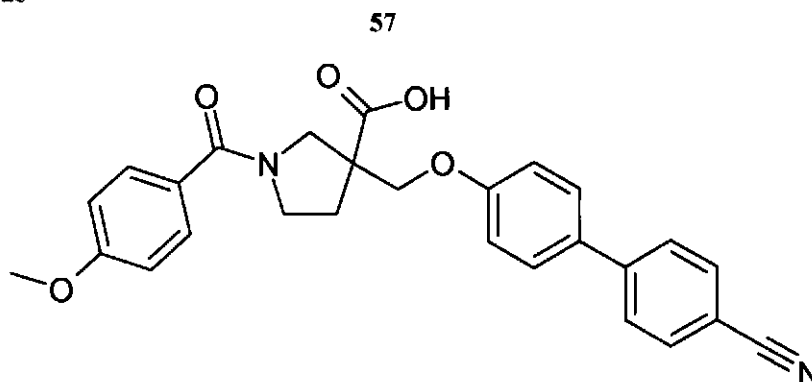
Polarity: Positive

Where singleton compounds have been purified by High Performance Liquid

15 Chromatography, unless otherwise stated, one of two methods were used, and these are shown below.

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

Example 1: 3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid (*enantiomer 1*)



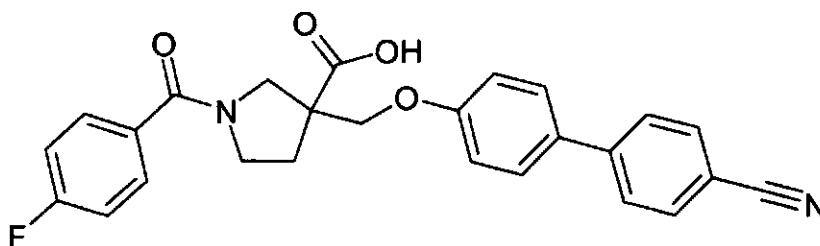
Sodium trimethyl silanolate (72.1 g) and water (7.72 mL, 428.6 mmol) were added to a stirred solution of 3-(4'-cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**see Preparation 28a**) (207.7 g, 428.6 mmol) in acetonitrile (2090 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature (RT) for 18 hours. The reaction mixture was filtered and the solid was partitioned between ethyl acetate (2000 mL) and aqueous hydrogen chloride solution (2000 mL, 2M). The organic layer was washed with water (1000 mL) then concentrated under reduced pressure to afford a pale orange foam. This was recrystallised twice, from ethyl acetate (700 mL) then isopropyl alcohol (700 mL) to afford the title compound as a white solid (107.2 g, 55%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.89-2.05 (m, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.96 - 4.23 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 4H)

LCMS (System 4) Rt 2.18 mins, ES m/z 457 [MH]⁺

This methodology is termed Hydrolysis method A hereafter.

Example 2: 3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid (*enantiomer 1*)



Lithium hydroxide (16 mg, 0.67 mmol) was added to a stirred solution of 3-(4'-cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**see Preparation 29, peak 2**) (105 mg, 0.22 mmol) in ethanol (1 mL) and water (1 mL).

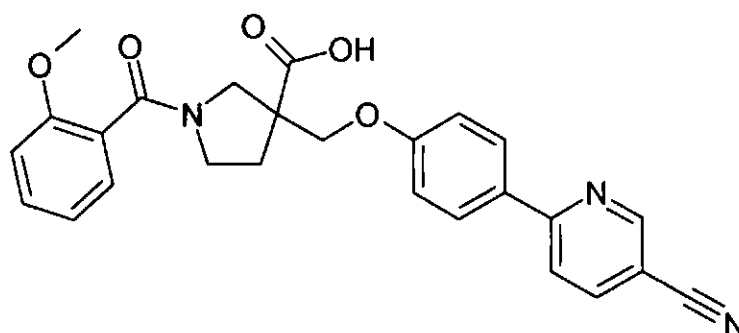
The resulting mixture was stirred at RT for 5 hours. The mixture was concentrated

under reduced pressure to remove ethanol and the residue was partitioned between ethyl acetate (5 mL) and 2M HCl aqueous solution (5 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to afford a white solid. This was recrystallised from isopropyl alcohol (2.5 mL) to afford the title compound as a white solid (76 mg, 77%).

LCMS Rt 3.06 mins, ES m/z 445 [MH]⁺

This methodology is termed Hydrolysis method B hereafter.

Example 3: 3-(4-(5-cyanopyridin-2-yl)phenoxy)methyl)-1-(2-methoxybenzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid (*enantiomer 1*)



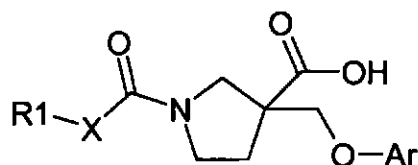
Potassium trimethyl silanolate (14 mg, 0.10 mmol) was added to a stirred solution of 3-[4-(5-cyano-pyridin-2-yl)-phenoxy)methyl]-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see Preparation 43, peak 1) (40 mg, 0.08 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate (5 mL) and 2M HCl aqueous solution (5 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL) then concentrated under reduced pressure to afford a colourless gum. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate then methanolic ammonia to afford the title compound as a white solid (18 mg, 48%).

LCMS Rt 2.79 mins, ES m/z 458 [MH]⁺

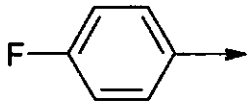
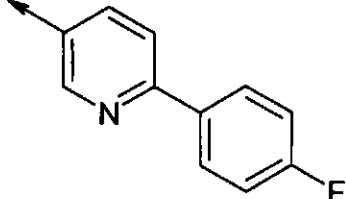
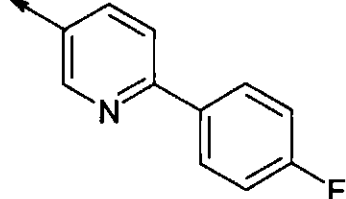
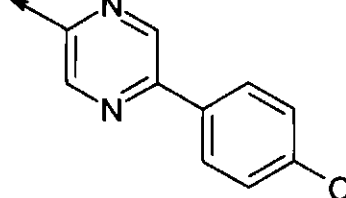
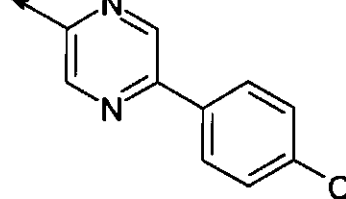
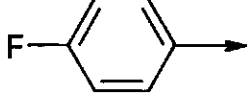
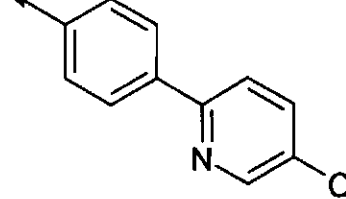
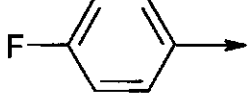
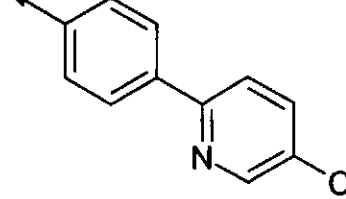
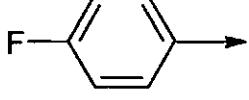
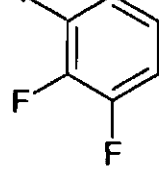
This methodology is termed Hydrolysis method C hereafter.

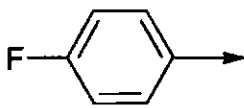
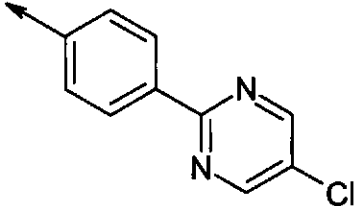
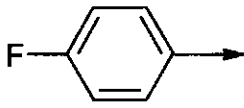
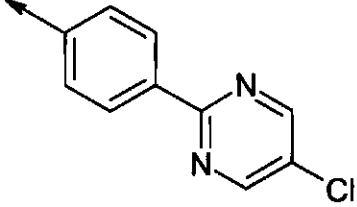
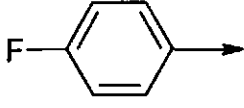
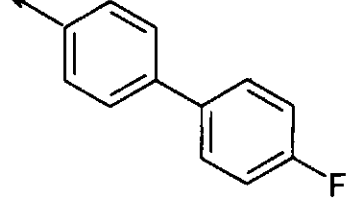
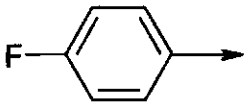
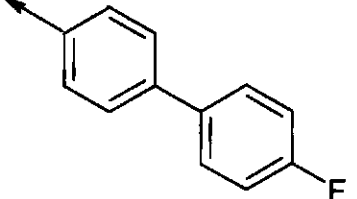
In Examples 4-7, 10-13, 15-16, 26-84 and 86-104 that follow, "Enantiomer 1" was prepared from the "Peak 1" fraction of the corresponding intermediate described in the Preparation section, and "Enantiomer 2" was prepared from the "Peak 2" fraction of the corresponding intermediate described in the Preparation section.

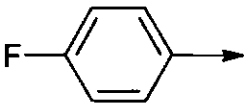
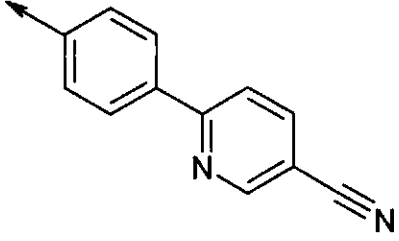
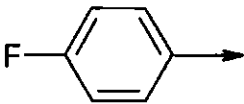
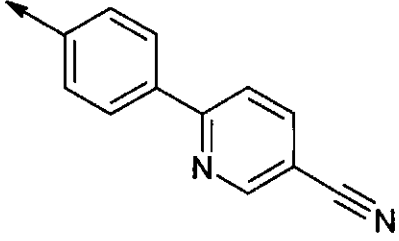
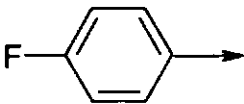
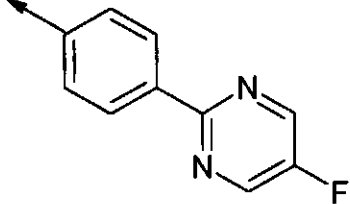
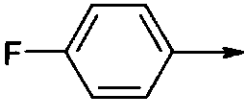
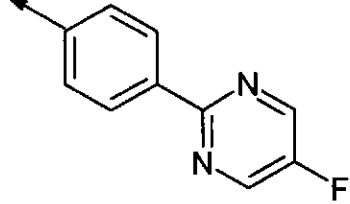
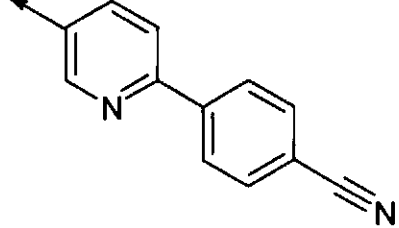
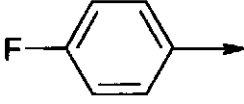
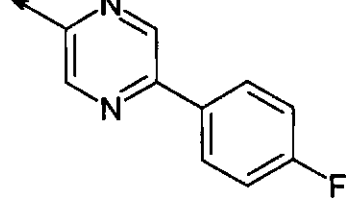
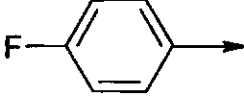
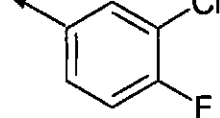
Examples 4 to 85 were prepared according to one of the methods described above for Examples 1-3, starting from the appropriate halo or tosylate compounds of formula (II) and the appropriate alcohols of formula (III) (where X = direct link).

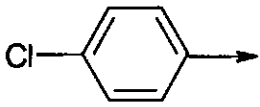
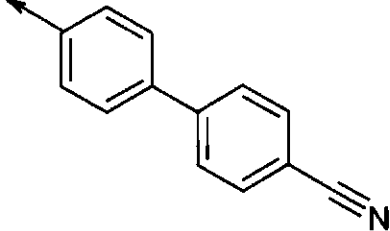
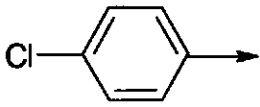
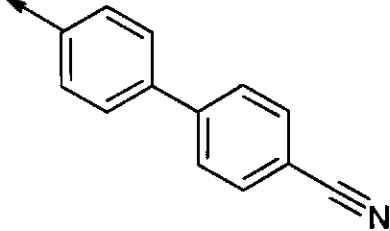
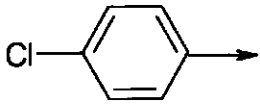
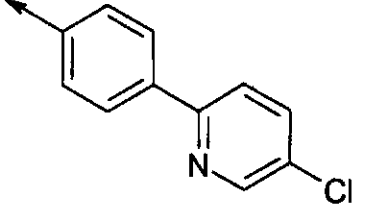
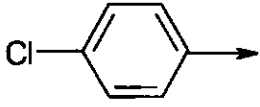
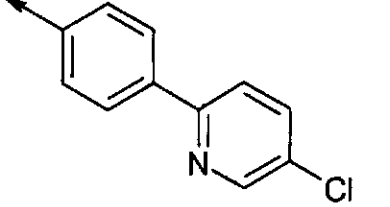
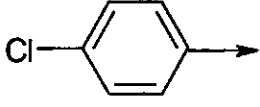
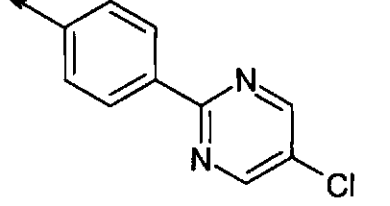
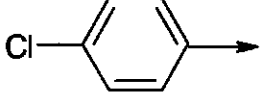
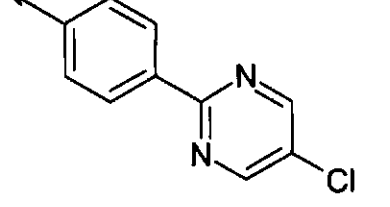
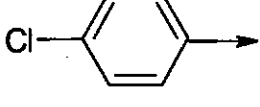
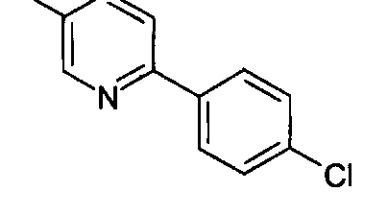


Ex	R ¹	Ar	Hydrolysis Method	Data
4			B	Enantiomer 2 LCMS (System 2) Rt 1.51 mins ES m/z 445 [MH] ⁺
5			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.12 mins ES m/z 456 [MH] ⁺
6			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.08 mins ES m/z 456 [MH] ⁺
7			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.06 mins, ES m/z 455 [MH] ⁺

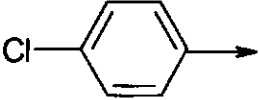
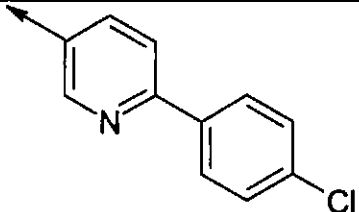
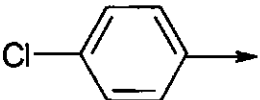
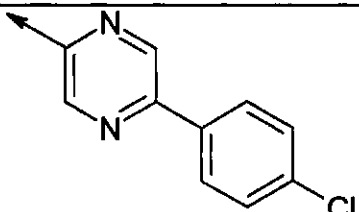
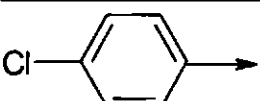
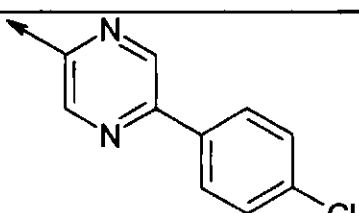
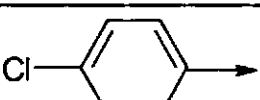
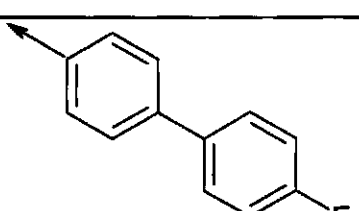
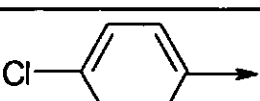
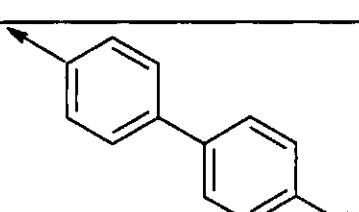
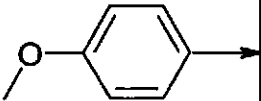
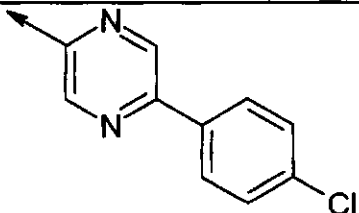
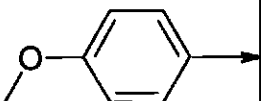
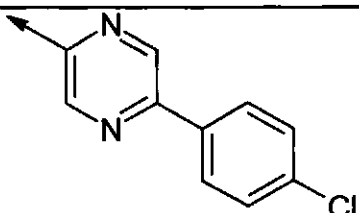
8 ^a			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.86 mins, ES m/z 439 [MH] ⁺
9 ^b			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.87 mins, ES m/z 439 [MH] ⁺
10			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.15 mins, ES m/z 456 [MH] ⁺
11			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.16 mins, ES m/z 456 [MH] ⁺
12			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.09 mins, ES m/z 455 [MH] ⁺
13			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.09 mins ES m/z 455 [MH] ⁺
14			B ^c	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.07 mins ES m/z 380 [MH] ⁺

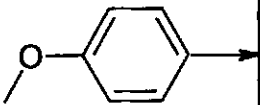
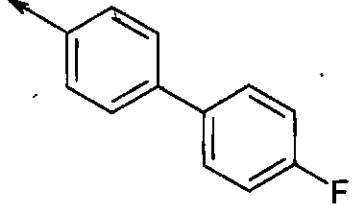
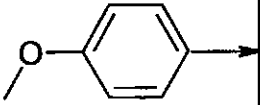
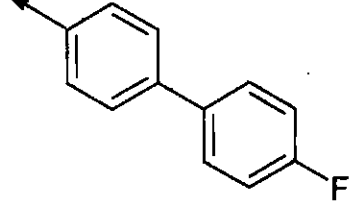
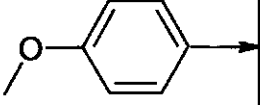
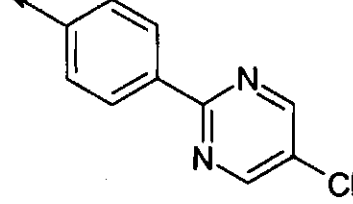
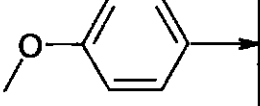
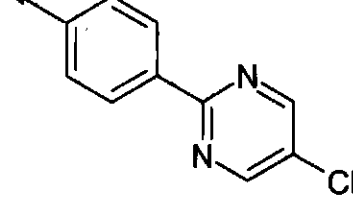
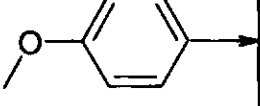
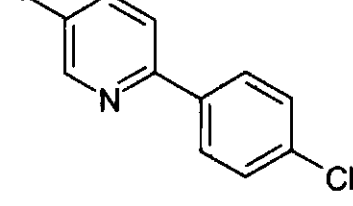
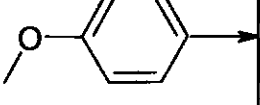
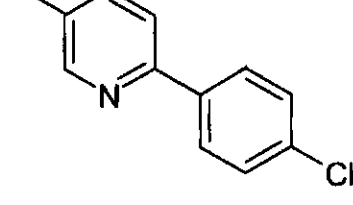
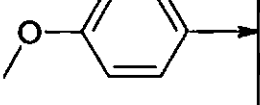
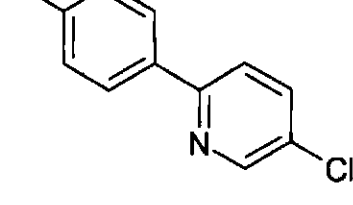
15			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.63 mins ES m/z 456 [MH] ⁺
16			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.65 mins ES m/z 456 [MH] ⁺
17			B ^d	Enantiomer 1 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.07 (br. s. 1 H) 2.47 (br. s. 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.40-3.85 (m. 3 H) 3.94 - 4.22 (br m. 1 H) 7.12 (m. 5 H) 7.50 (br s. 1 H) 7.49 - 7.53 (br. m. 6 H)
18			B ^e	Enantiomer 2 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.45 (br. s. 2H) 3.65-3.80 (br. d. 3 H) 4.05 (br. s. 1 H) 4.25 (br. m. 2 H) 6.88 (br. m. 2 H) 7.05 (m. 4. H) 7.38 - 7.45 (m, 4 H) 7.51 (m, 2 H)

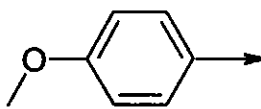
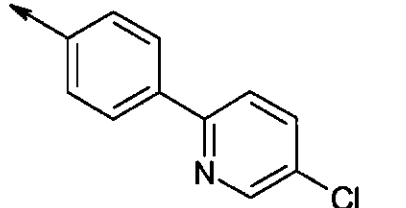
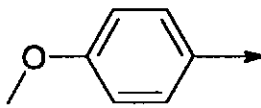
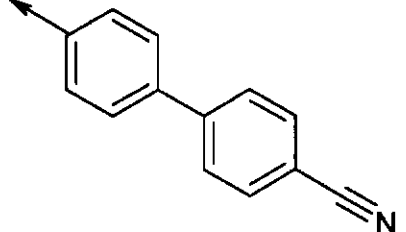
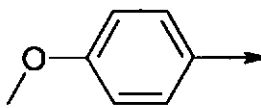
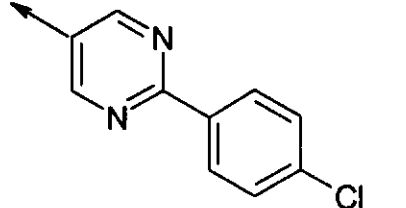
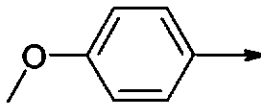
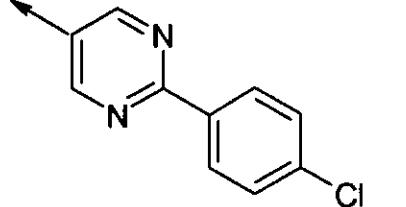
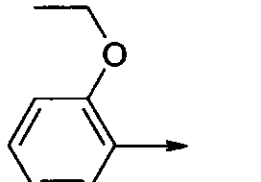
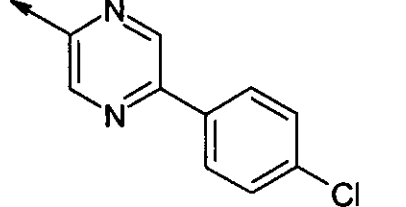
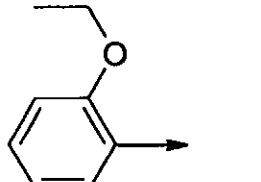
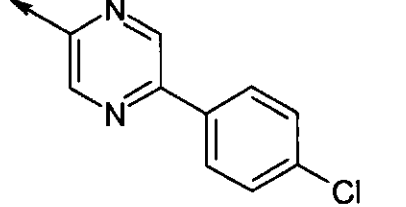
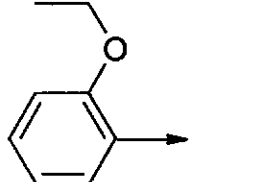
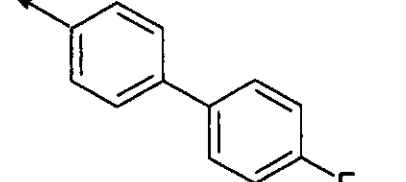
19 ^a			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.17 mins, ES m/z 446 [MH] ⁺
20 ^b			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.16 mins, ES m/z 446 [MH] ⁺
21 ^a			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.28 mins, ES m/z 440 [MH] ⁺
22 ^b			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.21 mins, ES m/z 440 [MH] ⁺
23 ^a			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.12 mins, ES m/z 446 [MH] ⁺
24 ^a			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.11 mins, ES m/z 440 [MH] ⁺
25			B ⁺	Enantiomer 1 ES m/z 396 [MH] ⁺

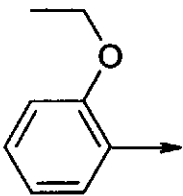
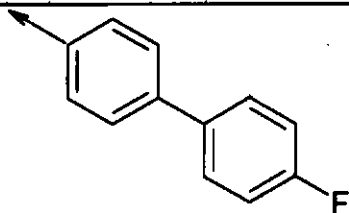
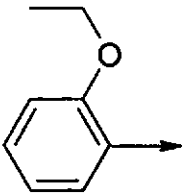
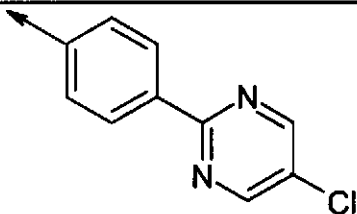
26			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.12 mins, ES m/z 461 [MH] ⁺
27			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.84 mins, ES m/z 461 [MH] ⁺
28			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.21 mins, APCI m/z 472 [MH] ⁺
29			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.21 mins, APCI m/z 472 [MH] ⁺
30			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.12 mins ES m/z 472 [MH] ⁺
31			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.17 mins ES m/z 472 [MH] ⁺
32			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.01 mins, APCI m/z 471 [MH] ⁺

41

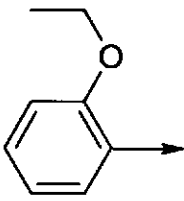
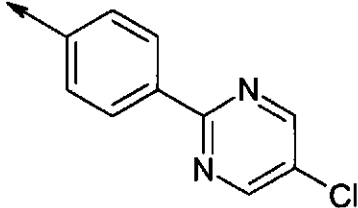
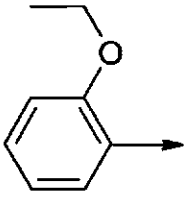
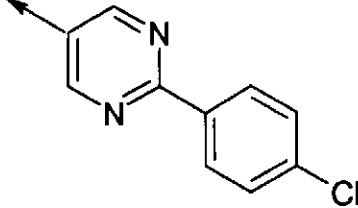
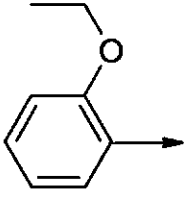
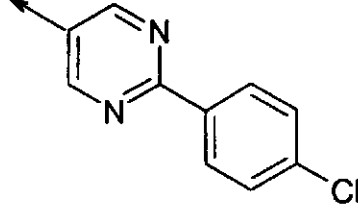
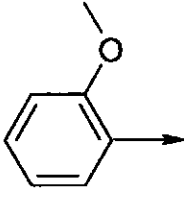
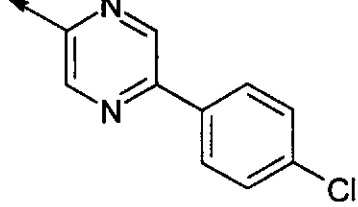
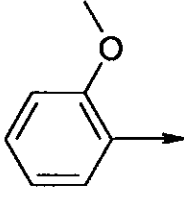
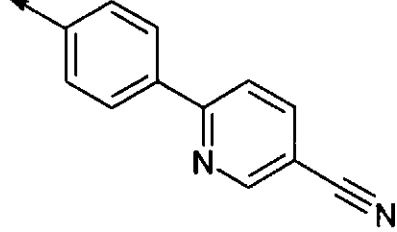
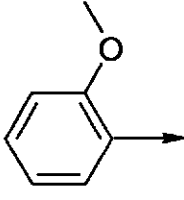
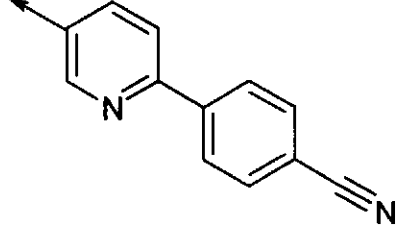
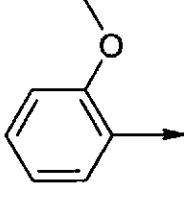
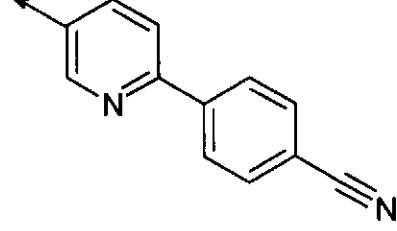
33			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.09 mins ES m/z 471 [MH] ⁺
34			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.30 mins, ES m/z 472 [MH] ⁺
35			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.30 mins ES m/z 472 [MH] ⁺
36			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.31 mins, ES m/z 454 [MH] ⁺
37			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.30 mins, ES m/z 454 [MH] ⁺
38			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.11 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
39			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.11 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺

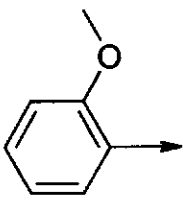
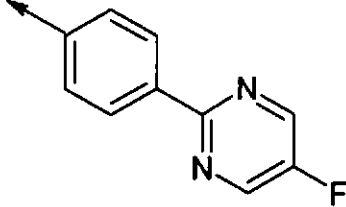
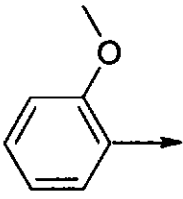
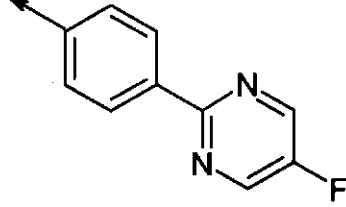
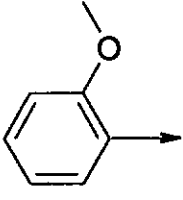
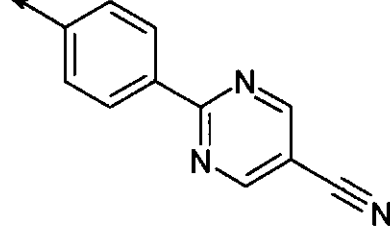
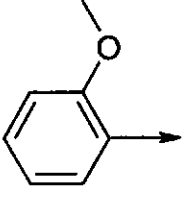
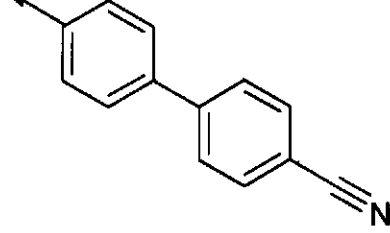
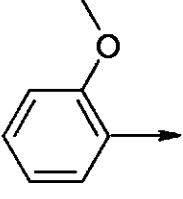
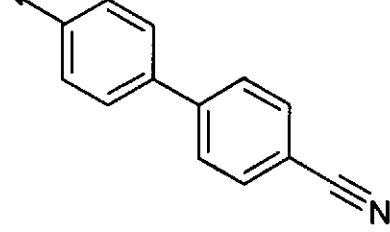
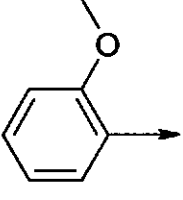
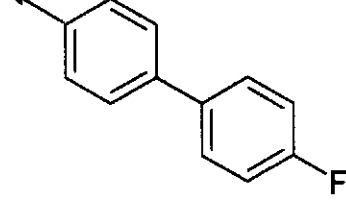
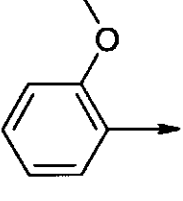
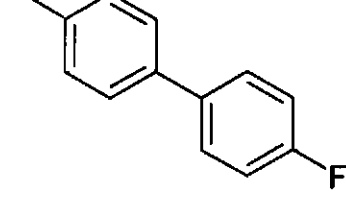
40			B	Enantiomer 1 LCMS (System 2) Rt 1.49 mins, ES m/z 450 [MH] ⁺
41			B	Enantiomer 2 LCMS (System 2) Rt 1.49 mins, ES m/z 450 [MH] ⁺
42			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.97 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
43			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.00 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
44			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.00 mins, ES m/z 467 [MH] ⁺
45			B	Enantiomer 2 LCMS (System 2) Rt 1.46 mins, ES m/z 467 [MH] ⁺
46			B	Enantiomer 1 LCMS (System 2) Rt 1.46 mins, ES m/z 467 [MH] ⁺

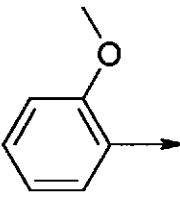
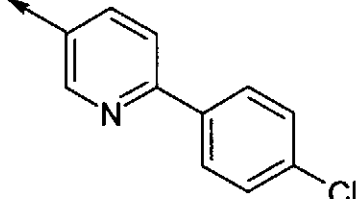
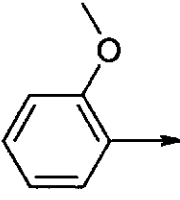
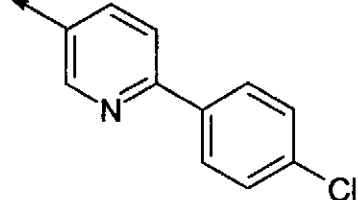
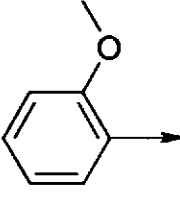
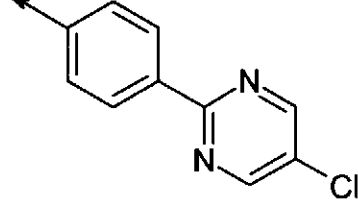
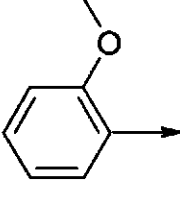
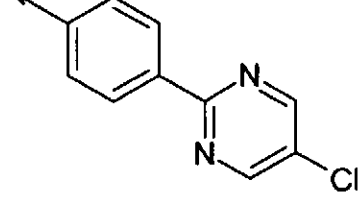
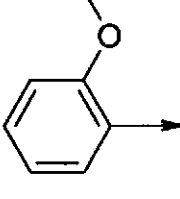
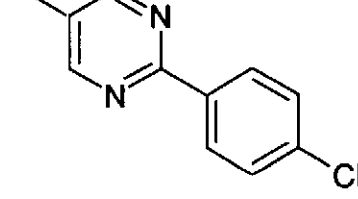
47			B	Enantiomer 2 LCMS (System 2) Rt 1.47 mins, ES m/z 467 [MH] ⁺
48			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.03 mins, ES m/z 457 [MH] ⁺
49			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.08 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
50			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.18 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
51			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.26 mins, ES m/z 482 [MH] ⁺
52			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.26 mins ES m/z 482 [MH] ⁺
53			B	Enantiomer 1 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2.12-2.25 (m, 1H) 2.35-2.50 (m, 1H) 3.40-3.50 (m,

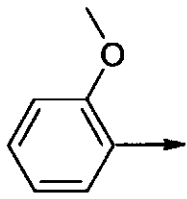
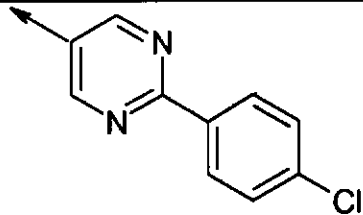
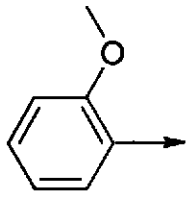
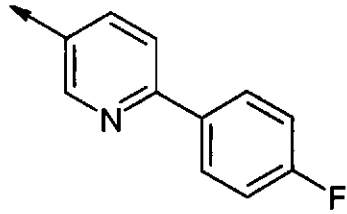
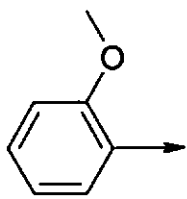
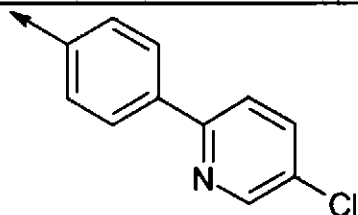
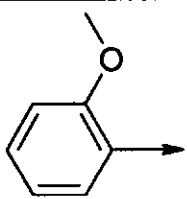
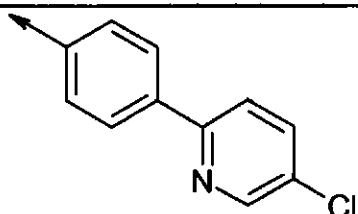
				2H) 3.68-4.34 (m, 9H) 6.94-7.04 (m, 3H) 7.12-7.25 (m, 3H) 7.39-7.58 (m, 6H). ES m/z 464 [MH] ⁺
54			B	Enantiomer 2 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2.10-2.24 (m, 1H) 2.35-2.47 (m, 1H) 3.40-3.50 (m, 2H) 3.65-4.34 (m, 9H) 6.94-7.04 (m, 3H) 7.12-7.29 (m, 3H) 7.340-7.58 (m, 6H). ES m/z 464 [MH] ⁺
55			B	Enantiomer 1 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2.15-2.30 (m, 1H) 2.37-2.50 (m, 1H) 3.40-3.51 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 3H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.26-4.38 (m, 1H) 6.96-7.06 (m, 2H) 7.20-7.26 (m, 1H) 7.37-7.41 (m, 1H) 8.29-8.25 (m, 2H) 8.75 (d, 2H) ES m/z 482 [MH] ⁺

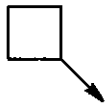
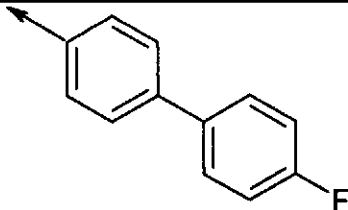
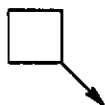
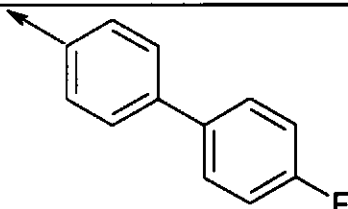
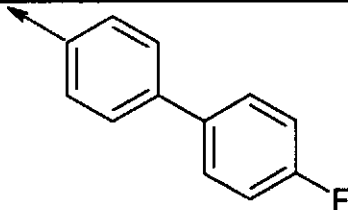
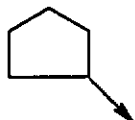
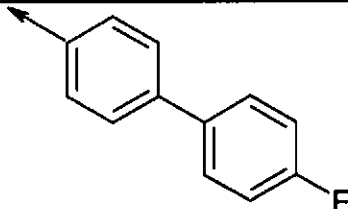
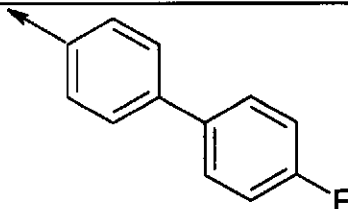
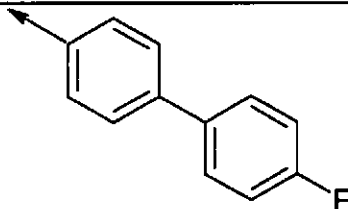
43

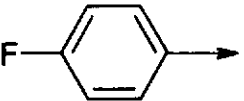
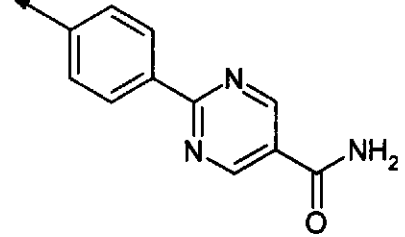
56			B	Enantiomer 2 ES m/z 482 [MH] ⁺
57			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.16 mins, ES m/z 482 [MH] ⁺
58			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.16 mins, ES m/z 482 [MH] ⁺
59			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.09 mins ES m/z 468 [MH] ⁺
60			C	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.79 mins, ES m/z 458 [MH] ⁺
61			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.73 mins, ES m/z 458 [MH] ⁺
62			C	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.73 mins, ES m/z 458 [MH] ⁺

63			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.35 mins, ES m/z 452 [MH] ⁺
64			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.35 mins, ES m/z 452 [MH] ⁺
65			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.29 mins, ES m/z 459 [MH] ⁺
66			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.92 mins, ES m/z 457 [MH] ⁺
67			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.95 mins, ES m/z 457 [MH] ⁺
68			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.09 mins, ES m/z 450 [MH] ⁺
69			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.09 mins, ES m/z 450 [MH] ⁺

70			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.96 mins, ES m/z 467 [MH] ⁺
71			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.96 mins, ES m/z 467 [MH] ⁺
72			B	Enantiomer 1 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2.10-2.30 (m, 1H) 2.33-2.45 (m, 1H) 3.42-3.49 (m, 1H) 3.65-3.80 (m, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.10-4.15 (m, 1H) 4.27-4.37 (m, 1H) 6.96-7.07 (m, 4H) 7.18-7.25 (m, 1H) 7.40 (t, 1H), 8.33 (dd, 2H), 8.75 (d, 2H) ES m/z 468 [MH] ⁺
73			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.96 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
74			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.02 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺

75			B	Enantiomer 2 LCMS (System 2) Rt 1.43 mins, ES m/z 468 [MH] ⁺
76			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.85 mins, ES m/z 451 [MH] ⁺
77			B	Enantiomer 1 1H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.21-2.24 (1H, m) 2.27-2.48 (m, 1H) 3.40-5.52 (m, 2H) 3.71-3.86 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 6.99-7.27 (m, 5H) 7.42-7.45 (m, 1H) 7.91-7.94 (m, 2H) 8.25-8.27 (m, 1H) 8.55-8.64 (m, 1H) 8.88-8.89 (m, 1H). ES m/z 466 [MH] ⁺
78			B	Enantiomer 2 1H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.21-2.27 (1H, m) 2.27-2.48 (m, 1H) 3.41-5.52 (m, 2H) 3.70-3.89 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 6.99-7.27 (m, 5H)

				7.41-7.45 (m, 1H) 7.90-7.94 (m, 2H) 8.25-8.30 (m, 1H) 8.54-8.64 (m, 1H) 8.86-8.89 (m, 1H). ES m/z 466 [MH] ⁺
79			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.49 mins ES m/z 398 [MH] ⁺
80			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.52 mins, ES m/z 398 [MH] ⁺
81			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.57 mins ES m/z 412 [MH] ⁺
82			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 2.61 mins ES m/z 412 [MH] ⁺
83			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.14, MS ES m/z 384
84			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.13 mins ES m/z 384 [MH] ⁺

85 ^{a, g}			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.66 mins, ES m/z 465 [MH] ⁺
--------------------	---	---	---	--

a: Ethyl ester precursor prepared according to **Preparation 29**, using 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester, enantiomer 1 (**Preparation 12**). Hydrolysis of crude product (hydrolysis method B) afforded product.

b: Ethyl ester precursor prepared according to **Preparation 29**, using 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester, enantiomer 2 (**Preparation 12**). Hydrolysis of crude product (hydrolysis method B) afforded product.

c: Enantiomers separated using a Chiralpak AD-H, 70:30 heptane:IPA. Rt 36.12 mins. 94.2% e.e

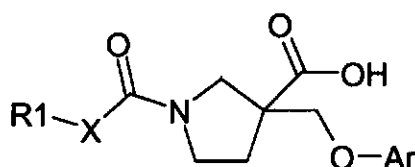
d: Enantiomers separated using a Chiralpak AD-H, 70:30 heptane:IPA. Rt 14.52 mins. 99.5% e.e

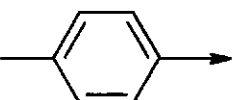
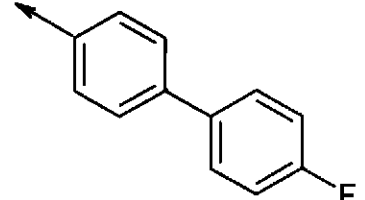
e: Enantiomers separated using a Chiralpak AD-H, 70:30 heptane:IPA. Rt 16.86 mins. 93.0% e.e

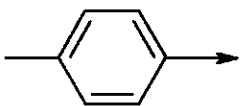
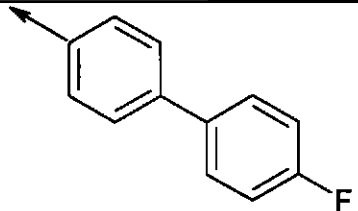
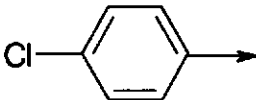
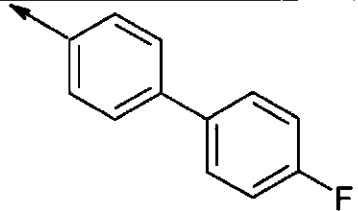
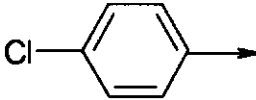
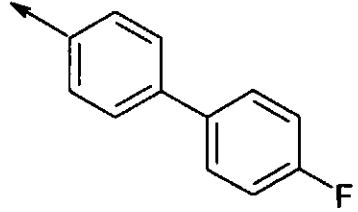
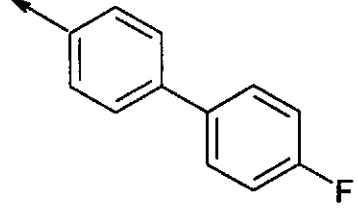
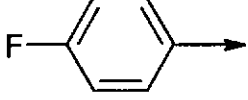
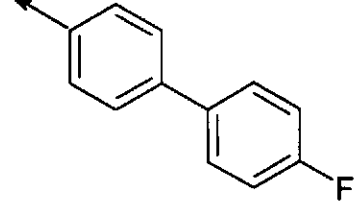
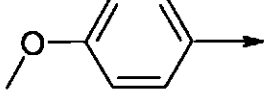
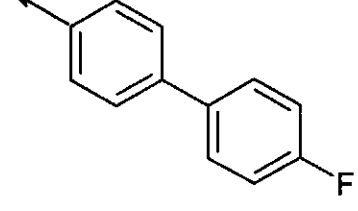
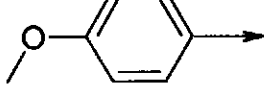
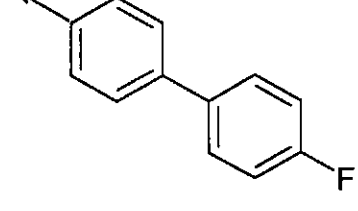
10 f: Enantiomers separated using a Chiralpak AS-H, 70:30 heptane:IPA. Rt 15.15 mins. >99.% e.e

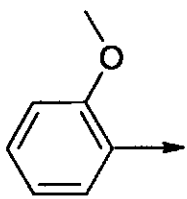
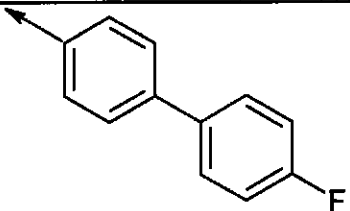
g: Expected product was 3-[4-(5-Cyano-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid, however hydrolysis of the nitrile group was observed in addition to hydrolysis of the ethyl ester

15 Examples **86** to **94** were prepared according to one of the methods described above for Examples **1-3**, starting from the appropriate halo or tosylate compounds of formula (II) and the appropriate alcohols of formula (III) (where X = O).

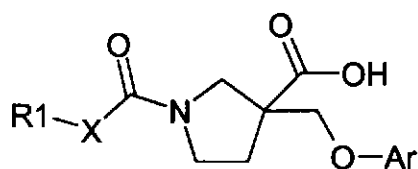


Ex	R ¹	Ar	Hydrolysis method	Data
86			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.57 mins, ES m/z 450 [MH] ⁺

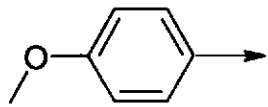
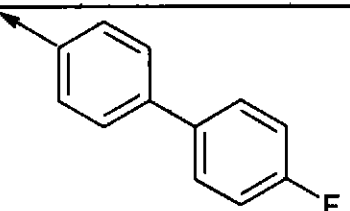
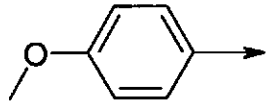
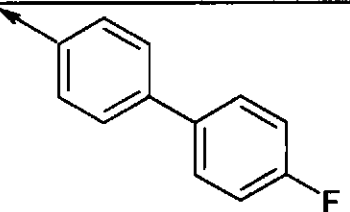
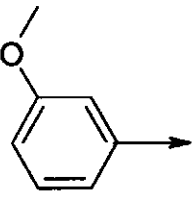
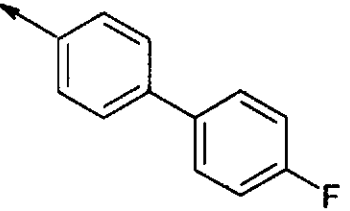
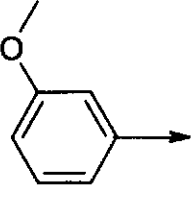
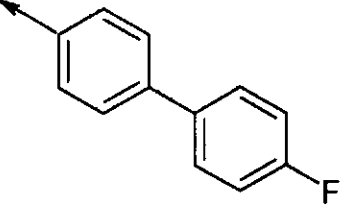
87			C	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.62 mins, ES m/z 450 [MH] ⁺
88			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.60 mins, ES m/z 470 [MH] ⁺
89			C	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.60 mins, ES m/z 470 [MH] ⁺
90			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.53 mins ES m/z 454 [MH] ⁺
91			C	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.53 mins ES m/z 454 [MH] ⁺
92			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.48 mins ES m/z 466 [MH] ⁺
93			C	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.48 mins ES m/z 466 [MH] ⁺

94			C	Enantiomer 1 LCMS Rt 2.48 mins, ES m/z 466 [MH] ⁺
----	---	---	---	---

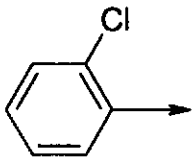
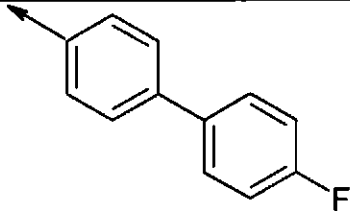
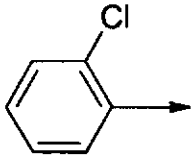
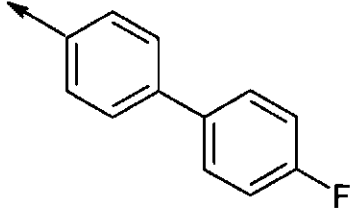
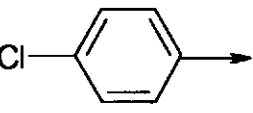
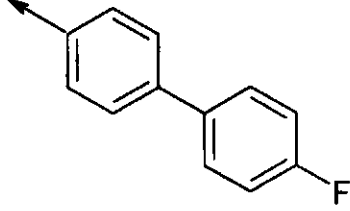
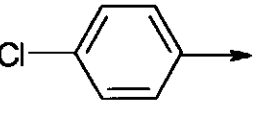
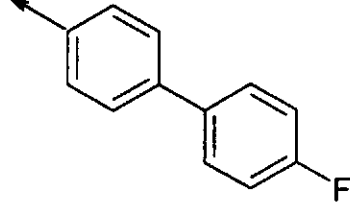
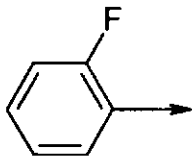
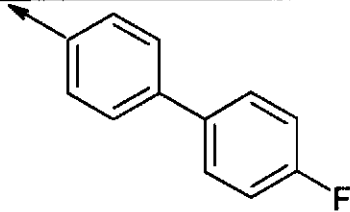
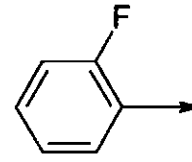
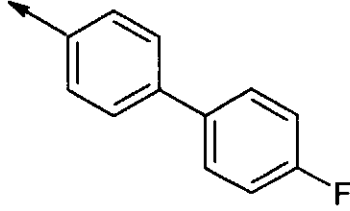
Examples 95 to 104 were prepared according to one of the methods described above for Examples 1-3, starting from the appropriate halo or tosylate compounds of formula (II) and the appropriate alcohols of formula (III) (where X = NH).



5

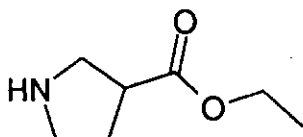
Ex	R ¹	Ar	Hydrolysis method	Data
95			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.33 mins, ES m/z 465 [MH] ⁺
96			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.33 mins, ES m/z 465 [MH] ⁺
97			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.24 mins, ES m/z 465 [MH] ⁺
98			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.25 mins, ES m/z 465 [MH] ⁺

47

99			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.40 mins, ES m/z 469 [MH] ⁺
100			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.40 mins, ES m/z 469 [MH] ⁺
101			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.39 mins, ES m/z 469 [MH] ⁺
102			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.39 mins, ES m/z 469 [MH] ⁺
103			B	Enantiomer 1 LCMS Rt 3.25 mins, ES m/z 453 [MH] ⁺
104			B	Enantiomer 2 LCMS Rt 3.25 mins, ES m/z 453 [MH] ⁺

The following Preparations illustrate the preparation of certain starting materials used in the preceding Examples.

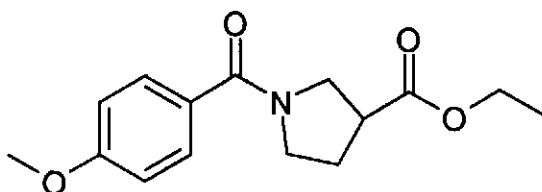
Preparation 1: Pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



Palladium hydroxide on carbon (10% by weight, 32 g) was added to a solution of 1-benzyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (320 g, 1.37 mol) in ethanol (3000 mL) and hydrogenated (40 psi, 60°C) for 16 hours. The reaction mixture was filtered through ArbocelTM then the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a brown oil (195 g, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (t, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 2.79 - 2.88 (m, 2H) 3.00 - 3.12 (m, 3H), 4.10 (q, 2H)

Preparation 2: 1-(4-Methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

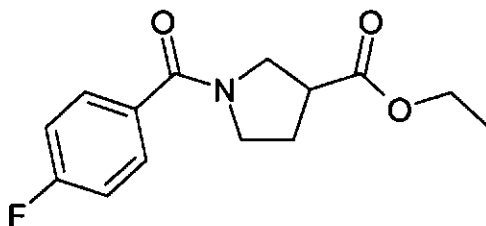


4-Methoxy-benzoyl chloride (185 mL, 1.36 mol) and triethylamine (259 mL, 1.86 mol) were added to a stirred solution of pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (177.5 g, 1.24 mol) (see Preparation 1) in THF (2500 mL) at 10 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was quenched with 10% citric acid aqueous solution (2000 mL) then ethyl acetate (2000 mL) was added. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2000 mL) and water (2000 mL), dried over magnesium sulphate then concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a brown oil (285.3 g, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.27 (m, 3H) 2.15-2.20 (m, 2H) 3.09-3.13 (m, 1H) 3.65-3.90 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.17 (m, 2H) 6.90 (d, 2H) 7.51 (d, 2H), ES m/z 278 [MH]⁺

Preparation 3: 1-(4-Fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

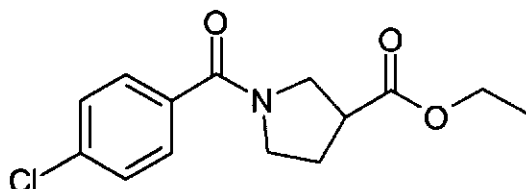
78



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 2** using pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 1**) and 4-fluoro-benzoyl chloride to afford the title compound as a colourless oil (4.3 g, 76%).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.25-1.29 (t, 3H) 2.16 - 2.27 (m, 2H) 3.05-3.15 (m, 1H) 3.50-3.92 (m, 4H) 4.16-4.20 (m, 2H) 7.09-7.11 (m, 2H) 7.51 - 7.57 (m, 2H)

Preparation 4: 1-(4-Chloro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

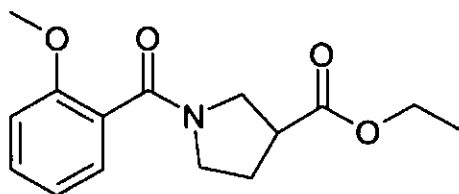


10

The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 2** using pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 1**) and 4-chloro-benzoyl chloride to afford the title compound as a pale yellow oil (3.02 g, 79%).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26-1.29 (t, 3H) 2.10 - 2.15 (m, 2H) 3.01-3.05 (m, 1H) 3.35-3.61 (m, 4H) 4.15-4.20 (m, 2H) 7.52-7.53 (m, 2H) 8.05 - 8.07 (m, 2H)

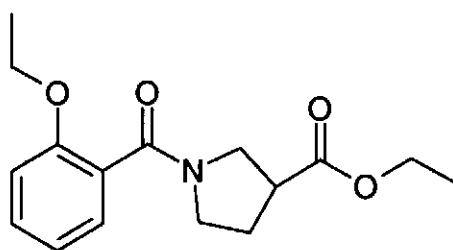
Preparation 5: 1-(2-Methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



- 20 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 2** using pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 1**) and 2-methoxy-benzoyl chloride to afford the title compound as a colourless oil (4.17 g, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 3H) 2.10-2.27 (m, 2H) 2.98-3.28 (m, 1H) 3.30-3.37 (m, 1H) 3.45-3.48 (m, 1H) 3.66-3.91 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.11-4.19 (m, 2H) 6.89-6.97 (m, 2H) 7.33-7.35 (m, 2H). ES m/z 278 [MH]⁺

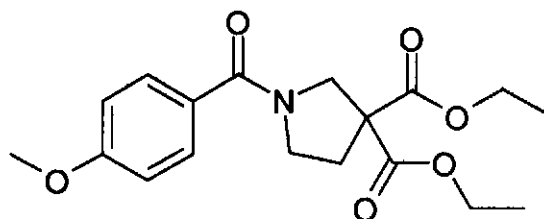
5 **Preparation 6:** 1-(2-Ethoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 2** using pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 1**) and 2-ethoxy-benzoyl chloride to afford the title compound as a pale yellow oil (5.13 g, 83%).

10 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21-1.26 (m, 3H) 1.35-1.38 (m, 3H) 2.02-2.24 (m, 4H) 2.97-3.12 (m, 1H) 3.29-3.38 (m, 1H) 3.48 (d, 1H) 3.60-3.95 (m, 2H) 4.04-4.19 (m, 2H) 6.86-6.89 (m, 1H) 6.94 (t, 1H) 7.25-7.32 (m, 2H). ES m/z 292 [MH]⁺

Preparation 7: 1-(4-Methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester



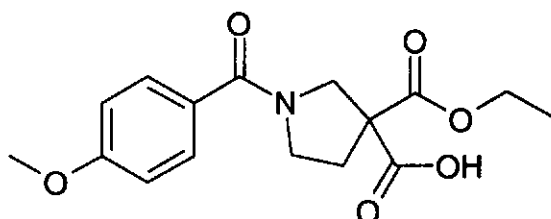
15

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1000 mL of a 1.0M solution in tetrahydrofuran, 1.0 mol) was added to a stirred solution of 1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±) (268 g, 0.97 mol) (see **Preparation 2**) in THF (1600 mL) at -70°C. The mixture was stirred for 20 mins at -70°C then ethyl chloroformate (104 mL, 1.09 mol) was added over 15 minutes. The resulting mixture was stirred at -60°C for 1 hour. The reaction mixture was quenched with 10% citric acid aqueous solution (1200 mL) at -50°C then warmed to room temperature. The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaHCO₃ (1200 mL) and water (1200 mL) then concentrated under reduced pressure to afford the title compound as an orange oil (316.0g, 94%).

25 LCMS (System 4) Rt 2.07 mins

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (m, 6H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.90 – 4.21 (m, 6H), 6.84 (d, 2H), 7.44 (d, 2H).

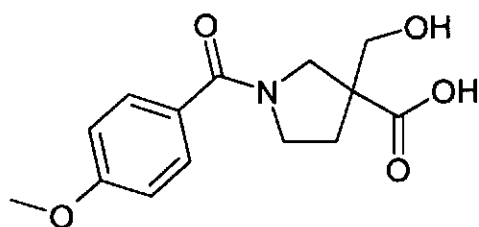
Preparation 8: 1-(4-Methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3,3-dicarboxylic acid ethyl ester (non racemic)



1-(4-Methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester (679.9 g, 1.95 mol) (see **Preparation 7**) in acetonitrile (1000 mL) was added to pH 7 buffer solution (10 L, 0.1M potassium phosphate) then Savinase 16T Type W enzyme (3200 g) was added and the resulting slurry was heated to 30°C. The pH of the reaction mixture was kept at 8.5 using a pH stat (TIM856 Titration Manager) and stirred for 6 days. Water (6 L) and ethyl acetate (12 L) was added to the reaction mixture then acidified to pH1 using 2M HCl aqueous solution (6 L). This was filtered through Arbocel™ and the organic layer was separated, washed with water (5 L) then extracted with 0.5M NaOH aqueous solution (7 L). The aqueous phase was acidified using 2M HCl aqueous solution (5 L) and extracted with ethyl acetate (6.5 L). The organic phase was concentrated under reduced pressure to afford the title compound as an orange oil (334.3g, 53%). (92.9:7.1 ratio of isomers)

LCMS (System 4) Rt 2.38 mins, ES m/z 310 [MH]⁺

Preparation 9: 3-Hydroxymethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid (non racemic)



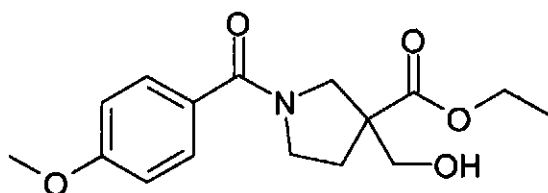
Lithium borohydride (207 mL, 414.0 mmol, 2M in THF) was added to a stirred solution of 1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3,3-dicarboxylic acid ethyl ester (88.63 g, 275.8 mmol) (see **Preparation 8**) in isopropyl alcohol (600 mL) at 5°C. The mixture was

stirred for 4 hours at 5°C then quenched with 2M HCl aqueous solution (300 mL) and stirred for 15 minutes. The solvent volume was reduced by concentration under reduced pressure and the aqueous residue was extracted with ethyl acetate (300 mL). The organic layer was separated, washed with water (300 mL) then concentrated under reduced pressure to afford a pale brown solid. This was triturated with acetonitrile to afford the title compound as a white solid (27.8 g, 36%). (99.3:0.7 ratio of isomers)

LCMS (System 4) Rt 1.197 mins

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.84 – 1.91 (m, 1H), 2.07 - 2.13 (m, 1H), 3.40 - 3.64 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.47 (d, 2H).

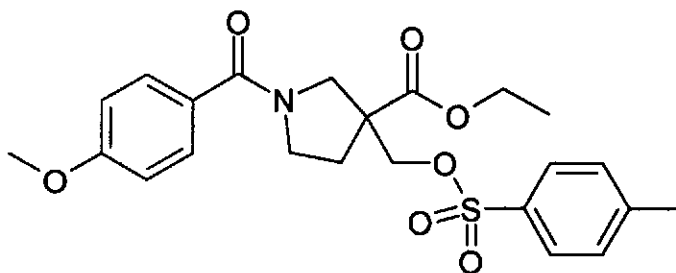
Preparation 10: 3-Hydroxymethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (non racemic)



Acetyl chloride (80.2 mL, 1130 mmol) was added to a suspension of 3-hydroxymethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid (210.0 g, 751.9 mmol) (see **Preparation 9**) in ethanol (2100 mL) and the reaction mixture was heated at 80°C for 4 hours. Water (200 mL) was added then ethanol was removed by concentration under reduced pressure. The aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (2 L) and saturated aqueous NaHCO₃ (1500 mL). The organic layer was separated, washed with water (1500 mL) then concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless oil (140.7 g, 61%). (99.3:0.7 ratio of isomers)

LCMS (System 4) Rt 1.564 mins

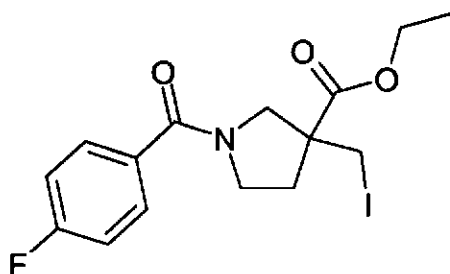
Preparation 11: 1-(4-Methoxy-benzoyl)-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (non racemic)



4-Toluenesulphonyl chloride (131 g, 687 mmol) and trimethylamine hydrochloride (43.8 g, 458 mmol) were added to 3-hydroxymethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (140.7 g, 457.8 mmol) (see **Preparation 10**) and triethylamine (160 mL, 1140 mmol) in dichloromethane (1400 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 4 hours then at RT for 18 hours. Cooled to 0°C and trimethylamine hydrochloride (21.9 g, 229 mmol) was added, followed by 4-toluenesulphonyl chloride (17.45 g, 91.6 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 4 hours. Water (500 mL) was added and stirred for 10 minutes. The reaction mixture was washed with 2M citric acid aqueous solution (1400 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (1400 mL). The organic layer was separated, washed with water (1300 mL) then concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a brown oil (215.15 g, 100%).

LCMS (System 4) Rt 2.29 mins

Preparation 12: 1-(4-Fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)



To a stirred solution of 1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (4.20 g, 15.8 mmol) (see **Preparation 3**) in tetrahydrofuran (50 mL) at -78°C under a nitrogen atmosphere, was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (19.0 mL of a 1.0M solution in tetrahydrofuran, 19.0 mmol). The resulting mixture was stirred at -78°C for 30 minutes and then diiodomethane was added (1.40 mL, 17.4 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stir for a further 16 hours. The mixture was quenched with 10% aqueous citric acid (50 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organics were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified using silica gel column chromatography, using a gradient eluent of 30% ethyl acetate in heptane to 50% ethyl acetate in heptane to afford the title compound as a colourless oil (4.2 g, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.27-1.30 (m, 3H) 1.90-2.17 (m, 2H), 2.47-2.53 (m, 2H) 3.30-4.24 (m, 6H) 7.09-7.11 (m, 2H) 7.52-7.55 (m, 2H)

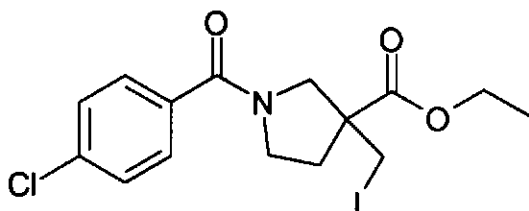
ES m/z 406 [MH]⁺

- 5 The enantiomers of 2.6 g of title compound were separated using a Chiralpak IC 70:30 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 686 mg, 98.99% e.e. (first eluting peak at 14.95 mins) – Enantiomer 1

Peak 2 Yield 615 mg, 98.93% e.e. (second eluting peak at 16.82 mins) – Enantiomer 2

- 10 **Preparation 13:** 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



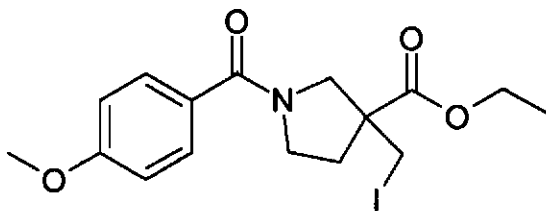
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 12** using 1-(4-chloro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see

- 15 **Preparation 4**) to afford the title compound as a yellow oil (531 mg, 60%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14-1.26 (m, 3H) 1.95-2.36 (m, 2H) 2.30-2.36 (m, 2H) 3.35-4.20 (m, 6H) 7.49-7.59 (m, 2H)

ES m/z 422 [MH]⁺

- 20 **Preparation 14:** 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

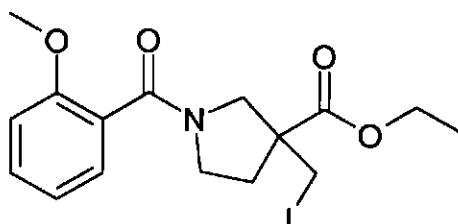


The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 12** using 1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see

- 25 **Preparation 2**) to afford the title compound as a yellow oil (5.09 g, 27%).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.24-1.36 (m, 3H) 1.90-2.10 (m, 2H) 2.46-2.52 (m, 2H) 3.30-4.24 (m, 6H) 3.84 (s, 3H) 6.92 (d, 2H) 7.51 (d, 2H)

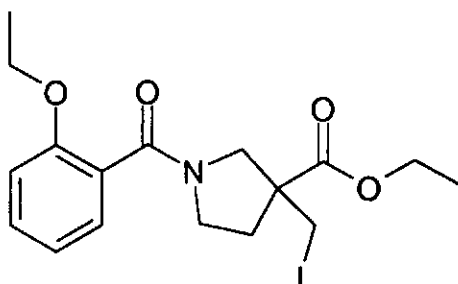
Preparation 15: 3-Iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 12** using 1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 5**) to afford the title compound as a pale yellow oil (4.80 g, 61%)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.27-1.35 (m, 3H) 2.01-2.13 (m, 2H) 2.46-2.52 (m, 2H) 3.34-3.45 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H) 3.85 (d, 3H) 4.20-4.29 (m, 2H) 6.90-7.05 (m, 2H) 7.27 (dd, 1H) 7.33 - 7.40 (m, 1H)

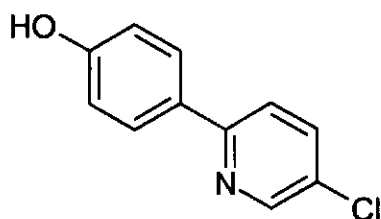
Preparation 16: 1-(2-Ethoxy-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 12** using 1-(2-ethoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 6**) to afford the title compound as a pale yellow oil (1.68 g, 24%)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.26-1.33 (m, 3H) 1.39-1.62 (m, 3H) 1.99-2.04 (m, 1H) 2.07-2.15 (m, 1H) 2.46-2.51 (m, 2H) 3.36-3.46 (m, 2H) 3.73-3.83 (m, 2H) 4.04-4.30 (m, 4H) 6.91 (t, 1H) 6.98 (td, 1H) 7.26 - 7.37 (m, 2H)

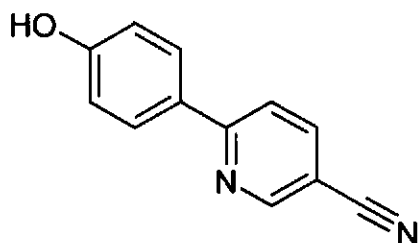
Preparation 17: 4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-phenol



Palladium(0),tetrakis(triphenylphosphine) (4.69 g, 4.05 mmol) was added to a stirred suspension of 2,5-dichloropyridine (12.0 g, 81.08 mmol), 4-hydroxybenzene boronic acid (11.2 g, 81.1 mmol) and potassium carbonate (11.2 g, 81.1 mmol) in dioxane (100 mL) and water (100 mL). The mixture was refluxed for 2 hours, then partitioned between diethyl ether (100 mL) and water (100 mL). The organics were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 4% methanol in dichloromethane, to afford the title compound as an off-white solid (15.5 g, 81%).

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 6.87 (d, 2H) 7.73 - 7.82 (m, 3H) 8.50 (s, 1H). ES m/z 204, 206 [MH]⁺

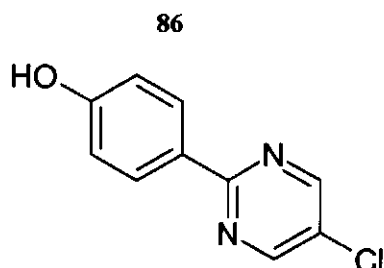
Preparation 18: 6-(4-Hydroxy-phenyl)-nicotinonitrile



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 4-hydroxybenzene boronic acid and 2-bromo-5-cyanopyridine to afford the title compound as a white solid (250 mg, 23%)

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 6.85 - 6.91 (d, 2H), 7.90 - 8.15 (m, 4H) 8.83 (s, 1H). ES m/z 204, 195 [MH]⁺

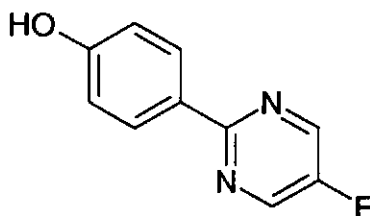
Preparation 19: 4-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-phenol



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 4-hydroxybenzene boronic acid and 2,5-dichloro-pyrimidine to afford the title compound as a pale yellow solid (1.91 g, 29%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.88 (q, $J=4.94$ Hz) 6.88 (m, 2H) 8.20 (m, 2H), 8.89 (s, 2H) 10.02 (s, 1H)

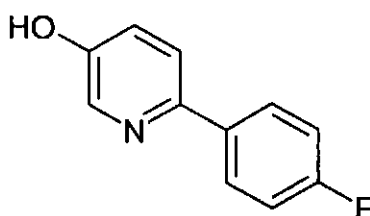
● **Preparation 20:** 4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenol



- 10 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 4-hydroxybenzene boronic acid and 2-chloro-5-fluoro-pyrimidine to afford the title compound as a white solid (575 mg, 42%)

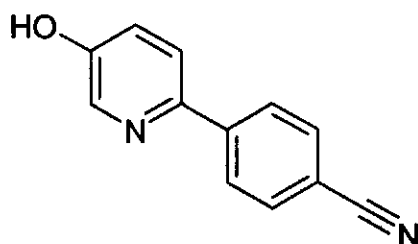
^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 6.83 - 6.87 (m, 2H), 8.19 - 8.23 (m, 2H) 8.67 (s, 2H). ES m/z 189 $[\text{MH}]^+$

● **Preparation 21:** 6-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-ol



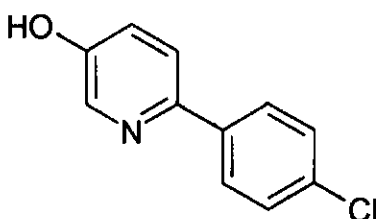
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 2-bromo-5-hydroxypyridine and 4-fluorophenylboronic acid to afford the title compound as an off-white solid (270 mg, 51%)

- 20 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 7.13-7.17 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.83-7.87 (dd, 2H), 8.14-8.15 (m, 1H). ES m/z 188 $[\text{MH}]^+$

Preparation 22: 4-(5-Hydroxy-pyridin-2-yl)-benzonitrile

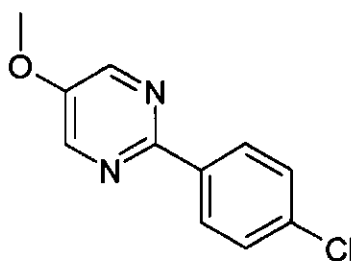
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 2-bromo-5-hydroxypyridine and 4-cyanophenylboronic acid to afford the title compound as a yellow solid (300 mg, 26%)

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 7.30 (dd, 1H) 7.77 - 7.81 (m, 3H) 8.06 (m, 2H) 8.22 (m, 1H). ES m/z 195 [MH]⁺

Preparation 23: 6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-ol

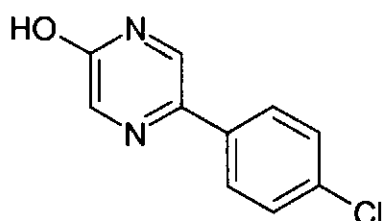
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 4-chlorophenylboronic acid and 2-bromo-5-hydroxypyridine to afford the title compound as an off-white solid (1.3 g, 73%)

LCMS Rt 2.49 mins, ES m/z 204 [MH]⁺

Preparation 24: 2-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyrimidine

The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 17** using 2-chloro-5-methoxy-pyrimidine and 4-chlorophenylboronic acid to afford the title compound as an off-white solid (4.05 g, 40%)

Preparation 25: 5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazin-2-ol

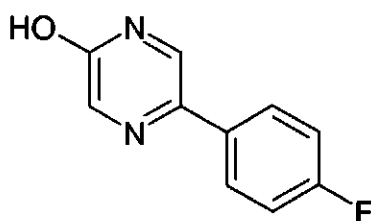


To a stirred solution of (4-chloro-phenyl)-oxo-acetaldehyde (300 mg, 1.69 mmol) in
5 methanol (15 mL) was added 2-amino-acetamide (187 mg, 1.69 mmol). The resulting
mixture was cooled to -30°C and 12.5M aqueous sodium hydroxide solution (0.3 mL)
added. The resulting mixture was allowed to warm to -5°C and was stirred at this
temperature for 2 hours, followed by stirring at room temperature for 2 hours.
Concentrated aqueous hydrogen chloride (0.3 mL) was added, followed by saturated
10 sodium bicarbonate solution (1.0 mL). The reaction mixture was filtered and the
resulting solid was washed with water (10 mL) and dried in a vacuum oven to afford the
title compound as a brown solid (130 mg, 37%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 (m, 1H) 7.57 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 3H),
8.11 (s, 1H)

15

Preparation 26: 5-(4-Fluoro-phenyl)-pyrazin-2-ol

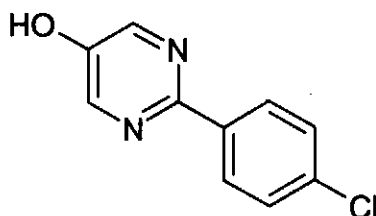


The title compound was prepared according to the method described for **Preparation**
25 using (4-fluoro-phenyl)-oxo-acetaldehyde and 2-amino-acetamide to afford the title
20 compound as a pale yellow oil (2.33 g, 42%).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.12-7.18 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.73 -
7.79 (m, 2H) 8.35 (s, 1H), ES m/z 189 [MH]⁺

Preparation 27: 2-(4-Chloro-phenyl)-pyrimidin-5-ol

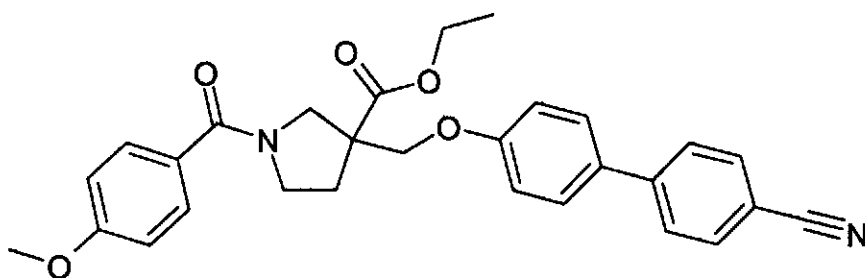
89



To a stirred solution of 2-(4-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyrimidine (100 mg, 0.45 mmol) was added hydrogen bromide in acetic acid (3 mL of a 33% by weight solution). The resulting mixture was stirred at reflux for 4 hours. The mixture was then partitioned
5 between diethyl ether (25 mL) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (25 mL). The organics were further washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting precipitate was washed with pentane (10 mL) and then dried under reduced pressure to afford the title compound as a white solid in 88% yield, 82 mg.

10 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.43-7.46 (m, 2H) 7.44-7.46 (m, 2H) 8.29-8.30 (m, 2H) 8.30 8.48 (s, 2H)

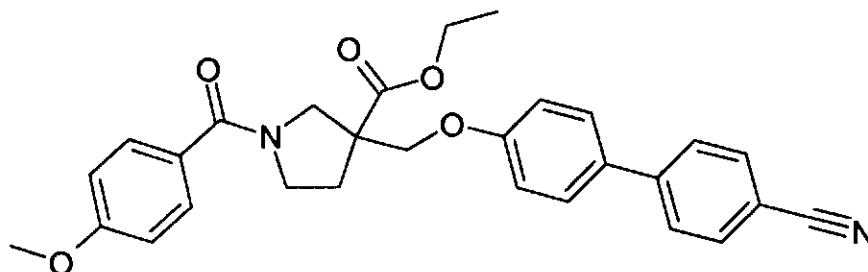
Preparation 28a: 3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (non racemic)



15 4'-hydroxy-4-biphenyl carbonitrile (107.0 g, 549 mmol) and potassium carbonate (94.9 g, 687 mmol) were added to a stirred solution of 1-(4-methoxy-benzoyl)-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (211.3 g, 457.8 mmol) (see **Preparation 11**) in dimethylsulphoxide (422 mL). The reaction mixture was heated at
20 80°C for 18 hours then partitioned between ethyl acetate (2000 mL) and water (2000 mL). The organic layer was washed with water (2000 mL) then separated and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as an orange oil (207.7 g, 93%). (>99.5% e.e.)

LCMS (System 4) Rt 2.571 mins

Preparation 28b: 3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



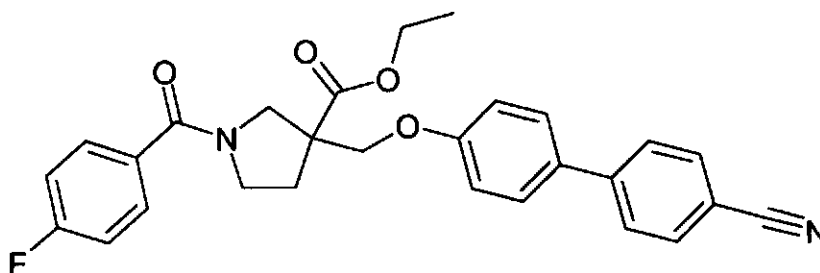
- 5 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-hydroxy-4-biphenyl carbonitrile and 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 14**) to afford the racemate as a white solid (124 mg, 71%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

- 10 Peak 1 Yield 28 mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 17.7 mins)

Peak 2 Yield 23.5 mg, 95.8% e.e. (second eluting peak at 20.6 mins)

Preparation 29: 3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



15

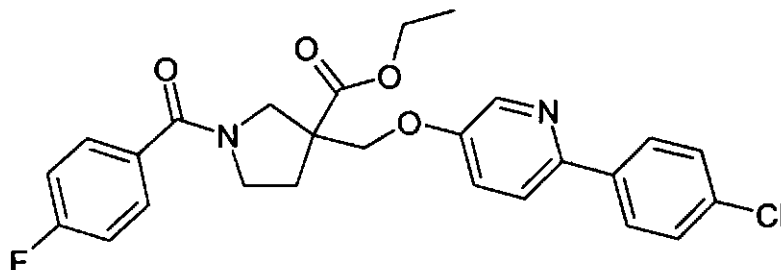
- 4'-Hydroxy-4-biphenyl carbonitrile (329 mg, 1.68 mmol) and potassium carbonate (317 mg, 2.30 mmol) were added to a stirred solution of 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (620 mg, 1.53 mmol) (see **Preparation 12**) in dimethylformamide (7 mL). The reaction mixture was heated at 80°C for 18 hours then
20 partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was washed with water (2000 mL), dried over magnesium sulfate then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 3:1->1:1 heptane:EtOAc to afford the title compound as a white solid (517 mg, 71%).

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 140 mg, 96.7% ee (first eluting peak at 11.8 mins)

Peak 2 Yield 132 mg, 98.8% ee (second eluting peak at 15.4 mins)

- 5 **Preparation 30:** 3-[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yloxymethyl]-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-ol (**Preparation 23**) and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a pale yellow solid (128 mg, 53.6%)

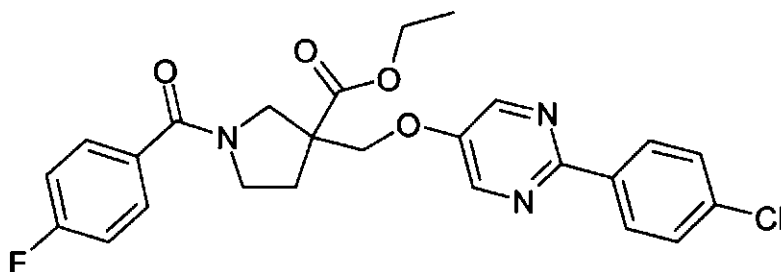
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 15 mg, 99.5% ee (first eluting peak at 16.9 mins)

Peak 2 Yield 20 mg, 98.0% ee (second eluting peak at 26.2 mins)

15

- Preparation 31:** 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-pyrimidin-5-yloxymethyl]-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 2-(4-chloro-phenyl)-pyrimidin-5-ol (**Preparation 27**) and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a pale yellow solid (89 mg, 37%)

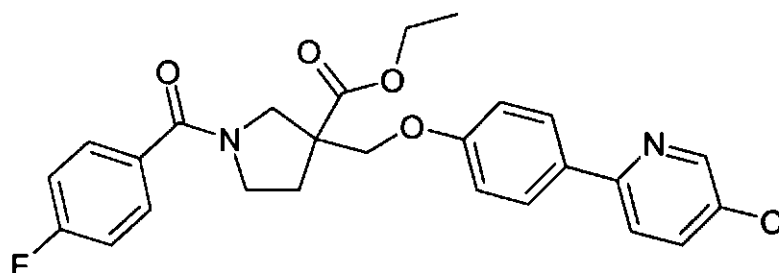
The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 28 mg, 98.3% ee (first eluting peak at 10.8 mins)

20

Peak 2 Yield 18mg, 99.5% ee (second eluting peak at 14.8 mins)

Preparation 32: 3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



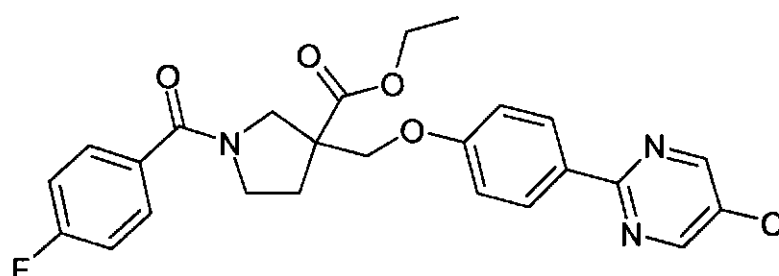
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-phenol (**Preparation 17**) and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a white solid (127 mg, 53.2%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 43 mg, 99.5% ee (first eluting peak at 8.6 mins)

Peak 2 Yield 51 mg, 99.5% ee (second eluting peak at 10.3 mins)

Preparation 33: 3-[4-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



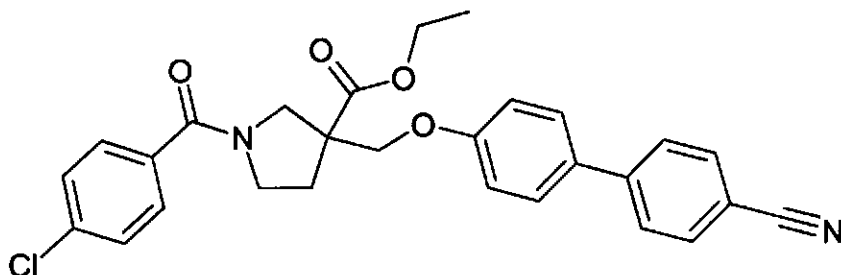
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyrimidin-2-yl)-phenol (**Preparation 19**) and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a pale yellow solid (103 mg, 43.1%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IC 100% MeOH.

Peak 1 Yield 29 mg, 99.1% ee (first eluting peak at 9.7 mins)

Peak 2 Yield 28 mg >99.5% ee (second eluting peak at 11.6 mins)

Preparation 34: 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-(4'-cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



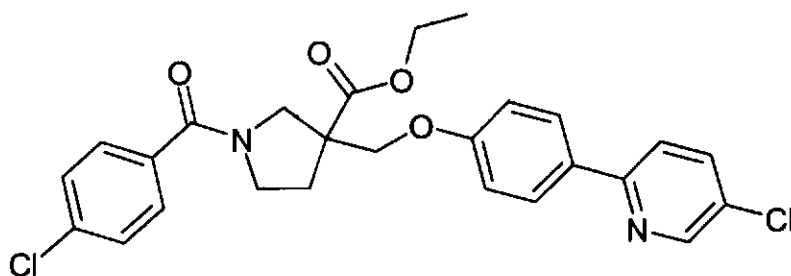
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 1-(4-chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 13**) and 4'-hydroxy-4-biphenyl carbonitrile to afford the racemate as a white solid (181 mg, 79.6%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 52 mg, 93.1% ee (first eluting peak at 14.4 mins)

10 Peak 2 Yield 46 mg, 99.5% ee (second eluting peak at 20.3 mins)

Preparation 35: 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-[4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-phenoxy-methyl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



15 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-phenol (**Preparation 17**) and 1-(4-chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 13**) to afford the racemate as a white solid (63 mg, 30%)

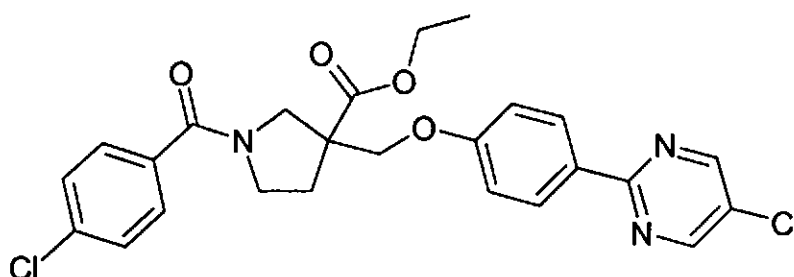
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

20 Peak 1 Yield 12 mg, 97.7% ee (first eluting peak at 10.60 mins)

Peak 2 Yield 12 mg, 69.7% ee (second eluting peak at 14.7 mins)

Preparation 36: 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-[4-(5-chloro-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

94



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyrimidin-2-yl)-phenol (**Preparation 19**) and 1-(4-chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 13**) to afford the

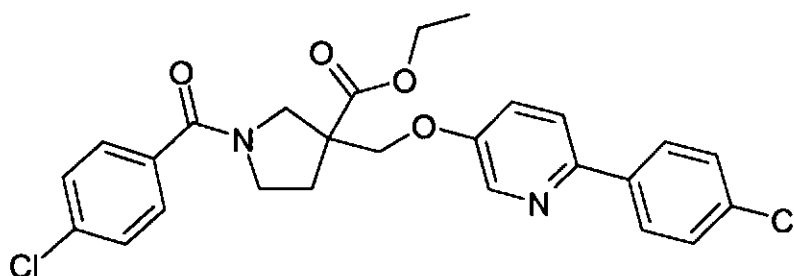
5 racemate as a white solid (153 mg, 65.7%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

● Peak 1 Yield 56 mg, 94.4% ee (first eluting peak at 12.30 mins)

Peak 2 Yield 47 mg, 99.3% ee (second eluting peak at 18.90 mins)

10 **Preparation 37:** 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-[6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-yloxymethyl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester



● The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-ol (**Preparation 23**) and 1-(4-chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 13**) to afford the

15 racemate as a white solid (56 mg, 27%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

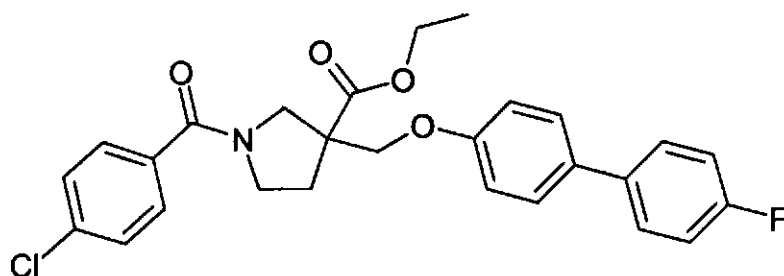
Peak 1 Yield 11.04 mg, 99.2% ee (first eluting peak at 18.4 mins)

Peak 2 Yield 10.4 mg, 98.5% ee (second eluting peak at 29.8 mins)

20

Preparation 38: 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)

95



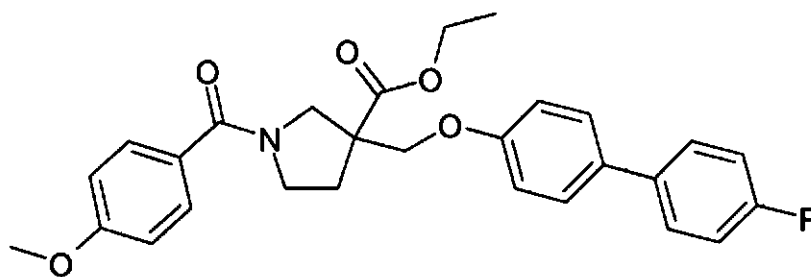
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-fluoro-biphenyl-4-ol and 1-(4-chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 13**) to afford the racemate as a white solid (84 mg, 37%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 20 mg, 97% ee (first eluting peak at 8.02 mins)

Peak 2 Yield 23 mg, 98.6% ee (second eluting peak at 10.50 mins)

- 10 **Preparation 39:** 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-fluoro-biphenyl-4-ol and 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 14**) to afford the racemate as a white solid (162 mg, 73.2%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

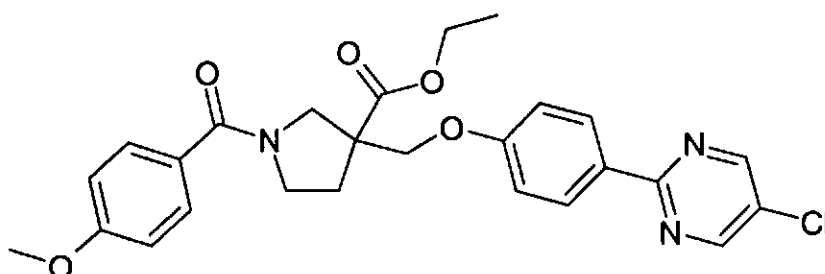
Peak 1 Yield 67 mg, 97.4% e.e. (first eluting peak at 9.70 mins)

Peak 2 Yield 68 mg, 98.7% e.e. (second eluting peak at 14.9 mins)

20

- Preparation 40:** 3-[4-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

96



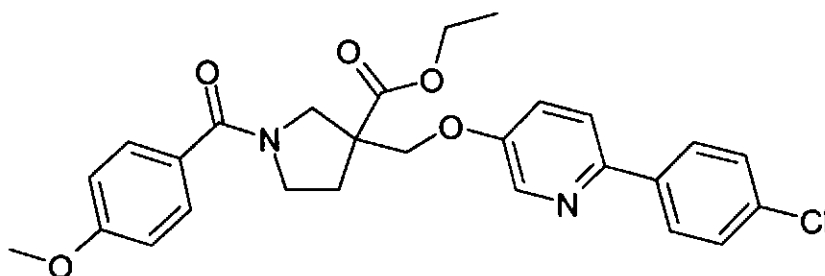
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyrimidin-2-yl)-phenol (**Preparation 19**) and 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 14**) to afford the racemate as a white solid (245 mg, 76%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 60 mg, 96.7% e.e. (first eluting peak at 12.1 mins)

Peak 2 Yield 51 mg, 98.8% e.e. (second eluting peak at 20.6 mins)

Preparation 41: 3-[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yloxymethyl]-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



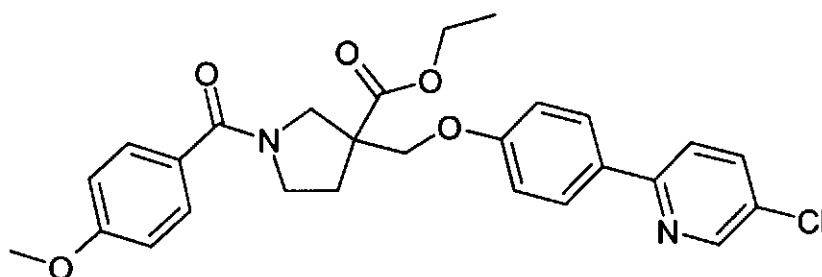
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-ol (**Preparation 23**) and 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 14**) to afford the racemate as a white solid (94 mg, 46%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 17 mg, >99.5% e.e. (first eluting peak at 14.27 mins)

Peak 2 Yield 8 mg, 99.3% e.e. (second eluting peak at 22.3 mins)

Preparation 42: 3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



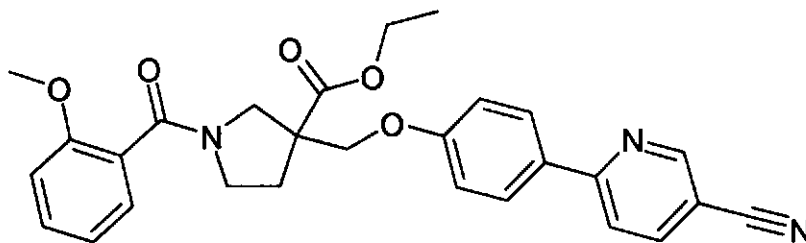
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-phenol (**Preparation 17**) and 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 14**) to afford the racemate as a white solid (133 mg, 65.2%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 23 mg, >99.5% e.e. (first eluting peak at 12.2 mins)

Peak 2 Yield 16 mg, 99.4% e.e. (second eluting peak at 18.5 mins)

- 10 **Preparation 43:** 3-[4-(5-Cyano-pyridin-2-yl)-phenoxy]methyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 6-(4-hydroxy-phenyl)-nicotinonitrile (**Preparation 18**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (112 mg, 64.6%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

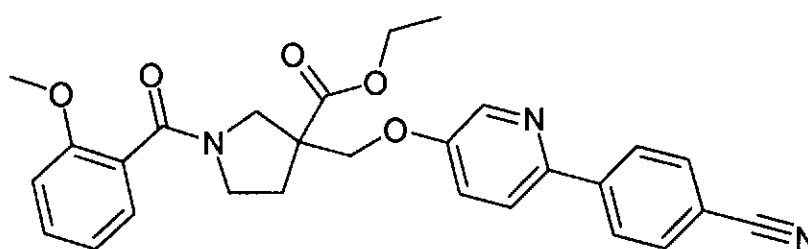
Peak 1 Yield 40 mg, 99% e.e. (first eluting peak at 14.4 mins)

Peak 2 Yield 22 mg, 98.8% e.e. (second eluting peak at 21.6 mins)

20

- Preparation 44:** 3-[6-(4-Cyano-phenyl)-pyridin-3-yloxy]methyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

98



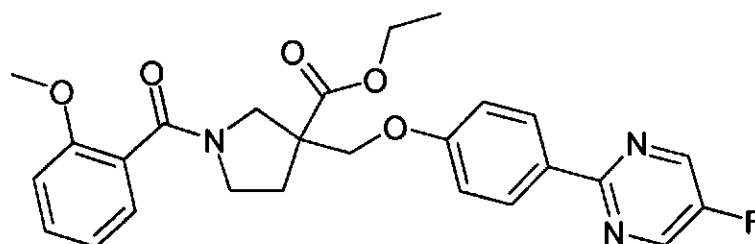
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-hydroxy-pyridin-2-yl)-benzonitrile (**Preparation 22**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (149 mg, 85.2%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45:0.1 heptane:IPA:DEA.

Peak 1 Yield 34 mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 13.04 mins)

Peak 2 Yield 36.2 mg, 99.5% e.e. (second eluting peak at 22.77 mins)

Preparation 45: 3-[4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-phenol (**Preparation 20**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (85 mg, 49%)

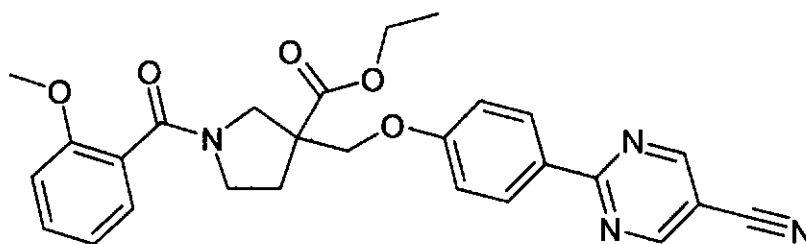
The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 70:30:0.1 heptane:IPA:DEA.

Peak 1 Yield 34 mg, 96.4% e.e. (first eluting peak at 9.13 mins)

Peak 2 Yield 35 mg, 99.5% e.e. (second eluting peak at 12.04 mins)

Preparation 46: 3-[4-(5-Cyano-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

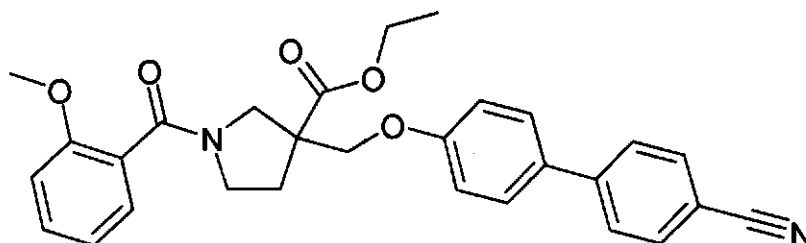
99



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 2-(4-hydroxy-phenyl)-pyrimidine-5-carbonitrile and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (53 mg, 30%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45:0.1 heptane:IPA:DEA.
Peak 1 Yield 19 mg, 96.4% e.e. (first eluting peak at 9.13 mins)
Peak 2 Yield 4 mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 12.04 mins)

- 10 **Preparation 47:** 3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-hydroxy-4-biphenyl carbonitrile and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (157 mg, 66%)

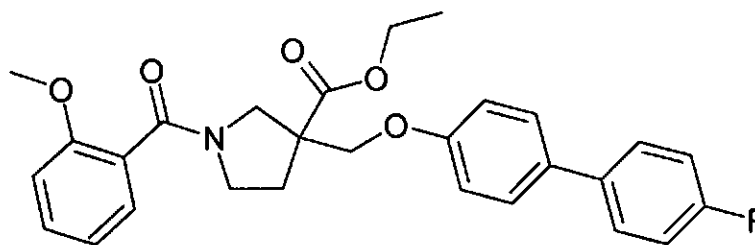
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.
Peak 1 Yield 39 mg, 98.5% e.e. (first eluting peak at 13.5 mins)
Peak 2 Yield 42 mg, 96.8% e.e. (second eluting peak at 17.10 mins)

20

- Preparation 48:** 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

39

100



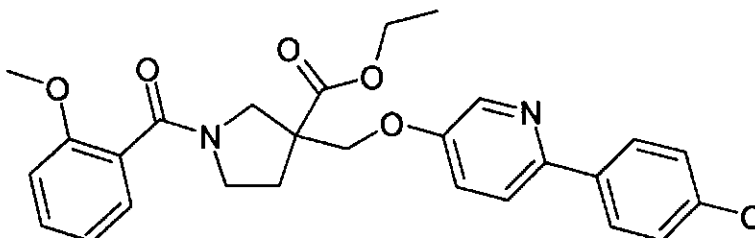
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-fluoro-biphenyl-4-ol and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid
5 (178 mg, 76%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 46 mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 10.10 mins)

Peak 2 Yield 42 mg, 98.4% e.e. (second eluting peak at 12.70 mins)

- 10 **Preparation 49:** 3-[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yloxymethyl]-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-ol (**Preparation 23**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (116 mg, 47.7%)
15

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

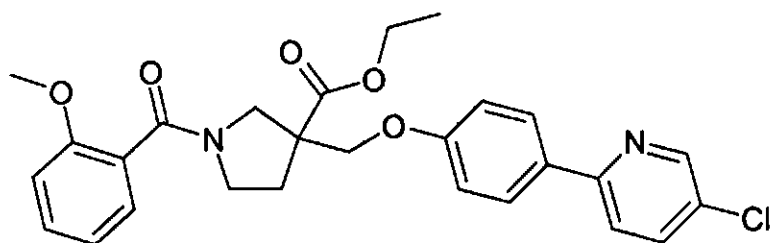
Peak 1 Yield 11 mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 12.2 mins)

Peak 2 Yield 7 mg, 99.5% e.e. (second eluting peak at 16.9 mins)

20

- Preparation 50:** 3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-phenoxy]methyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

101



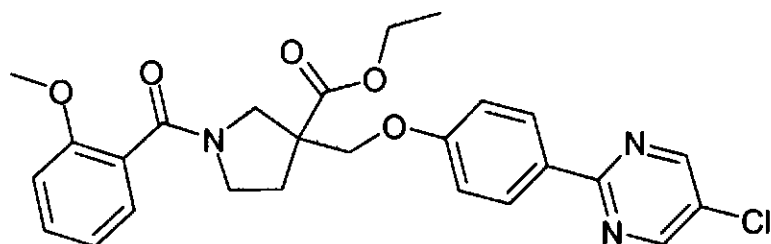
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-phenol (**Preparation 17**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (133 mg, 54.7%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 39 mg, 97.7% e.e. (first eluting peak at 10.3 mins)

Peak 2 Yield 36 mg, 98.2% e.e. (second eluting peak at 12.9 mins)

- 10 **Preparation 51:** 3-[4-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-phenoxy]methyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyrimidin-2-yl)-phenol (**Preparation 19**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (160 mg, 65.7%)

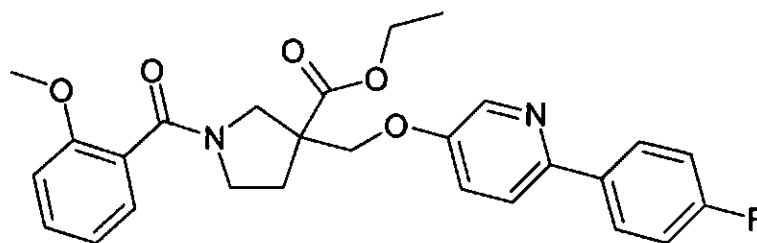
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 56 mg, 97.6% e.e. (first eluting peak at 10.01 mins)

Peak 2 Yield 54 mg, 98.8% e.e. (second eluting peak at 13.07 mins)

20

- Preparation 52:** 3-[6-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]methyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



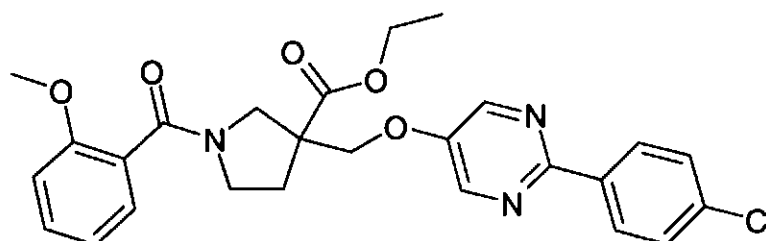
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-ol (**Preparation 21**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford
5 the racemate as a white solid (127 mg, 73.7%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak AD-H 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 57 mg, 96.9% e.e. (first eluting peak at 12.25 mins)

Peak 2 Yield 50 mg, 99.3% e.e. (second eluting peak at 21.4 mins)

10 **Preparation 53:** 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-pyrimidin-5-yloxymethyl]-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 2-(4-chloro-phenyl)-pyrimidin-5-ol (**Preparation 27**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford
15 the racemate as a white solid (110 mg, 45.2%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

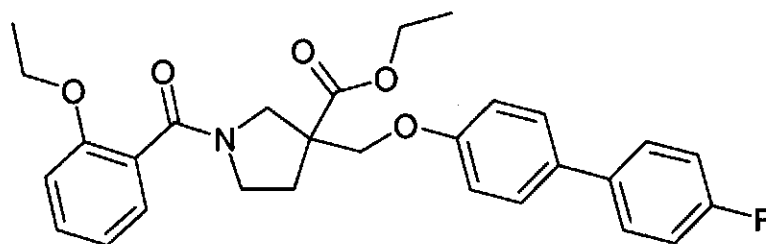
Peak 1 Yield 24 mg, 98.7% e.e. (first eluting peak at 12.0 mins)

Peak 2 Yield 24 mg, 99% e.e. (second eluting peak at 16.9 mins)

20

Preparation 54: 1-(2-Ethoxy-benzoyl)-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine ($\pm$)

103



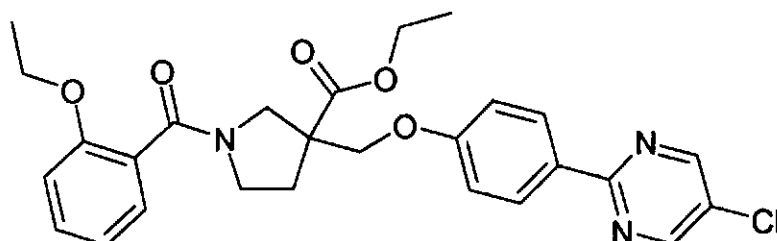
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-fluoro-biphenyl-4-ol and 1-(2-ethoxy-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 16**) to afford the racemate as a white solid
5 (191 mg, 70%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak OD-H 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 65 mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 6.8 mins)

Peak 2 Yield 60 mg, 99.3% e.e. (second eluting peak at 8.5 mins)

- 10 **Preparation 55:** 3-[4-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-phenoxy-methyl]-1-(2-ethoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4-(5-chloro-pyrimidin-2-yl)-phenol (**Preparation 19**) and 1-(2-ethoxy-benzoyl)-
15 3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 16**) to afford the racemate as a white solid (103 mg, 36.3%)

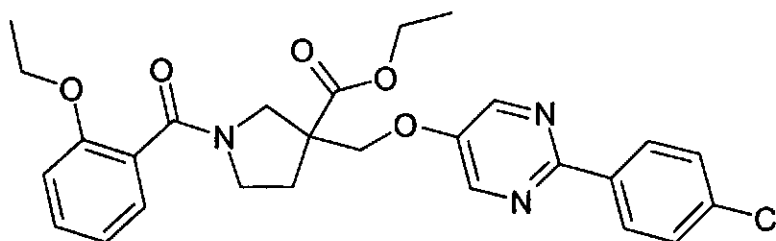
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 20 mg, 98.7% e.e. (first eluting peak at 8.10 mins)

Peak 2 Yield 15 mg, 99% e.e. (second eluting peak at 10.8 mins)

20

Preparation 56: 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-pyrimidin-5-yloxy-methyl]-1-(2-ethoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



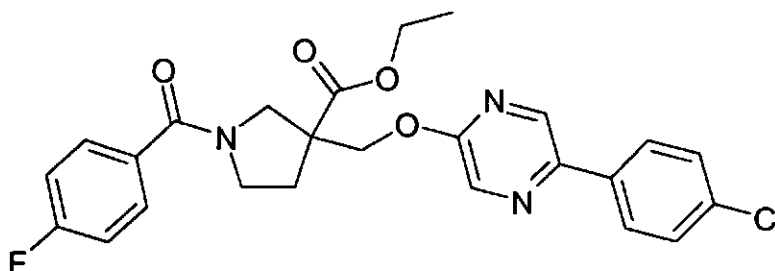
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 2-(4-chloro-phenyl)-pyrimidin-5-ol (**Preparation 27**) and 1-(2-ethoxy-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 16**) to afford the racemate as a white solid (238 mg, 83.9%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 45 mg, 98.7% e.e. (first eluting peak at 9.60 mins)

Peak 2 Yield 48 mg, 99.1% e.e. (second eluting peak at 13.7 mins)

Preparation 57: 3-[5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazin-2-yloxymethyl]-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 5-(4-chloro-phenyl)-pyrazin-2-ol (**Preparation 25**) and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a white solid (73 mg, 20%)

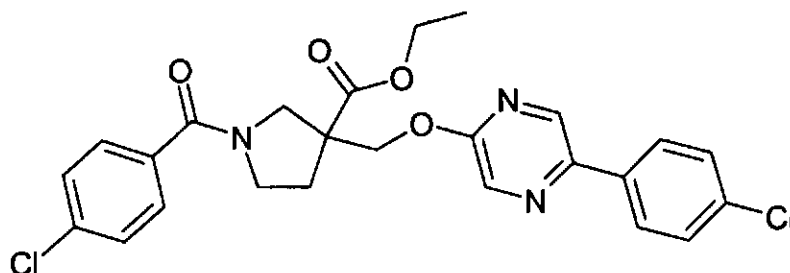
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 20mg, 97.8% e.e. (first eluting peak at 9.09 mins)

Peak 2 Yield 22mg, 97.5% e.e. (second eluting peak at 11.1 mins)

Preparation 58: 1-(4-Chloro-benzoyl)-3-[5-(4-chloro-phenyl)-pyrazin-2-yloxymethyl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

105



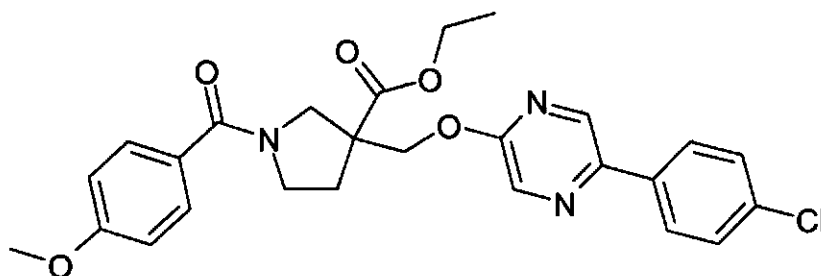
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 5-(4-chloro-phenyl)-pyrazin-2-ol (**Preparation 25**) and 1-(4-chloro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 13**) to afford the racemate as a pale yellow solid (42 mg, 20%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 13.1 mg, 99% e.e. (first eluting peak at 13.10 mins)

Peak 2 Yield 19.3 mg, 99.2% e.e. (second eluting peak at 19.29 mins)

- 10 **Preparation 59:** 3-[5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazin-2-yloxymethyl]-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 5-(4-chloro-phenyl)-pyrazin-2-ol (**Preparation 25**) and 3-iodomethyl-1-(4-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 14**) to afford the racemate as a white solid (44 mg, 22%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

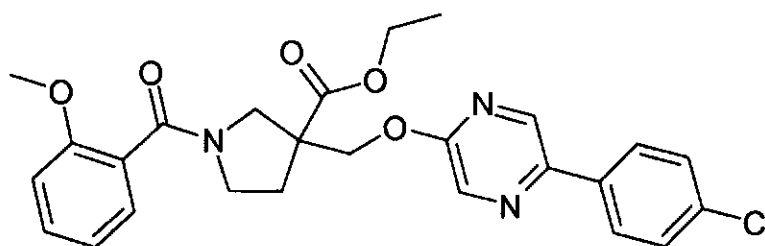
Peak 1 Yield 14 mg, 95% e.e. (first eluting peak at 15.40 mins)

Peak 2 Yield 21 mg, 95% e.e. (second eluting peak at 18.60 mins)

20

Preparation 60: 3-[5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazin-2-yloxymethyl]-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

106



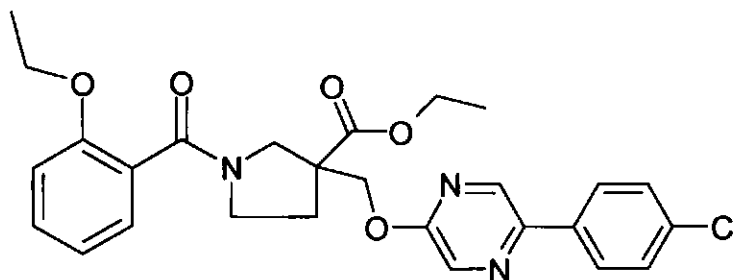
The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 5-(4-chloro-phenyl)-pyrazin-2-ol (**Preparation 25**) and 3-iodomethyl-1-(2-methoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 15**) to afford the racemate as a white solid (45 mg, 18%)

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 13 mg, 95% e.e. (first eluting peak at 10.30 mins)

Peak 2 Yield 6 mg, 99% e.e. (second eluting peak at 13.0 mins)

Preparation 61: 3-[5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazin-2-yloxymethyl]-1-(2-ethoxy-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 5-(4-chloro-phenyl)-pyrazin-2-ol (**Preparation 25**) and 1-(2-ethoxy-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 16**) to afford the racemate as a white solid (86 mg, 30%)

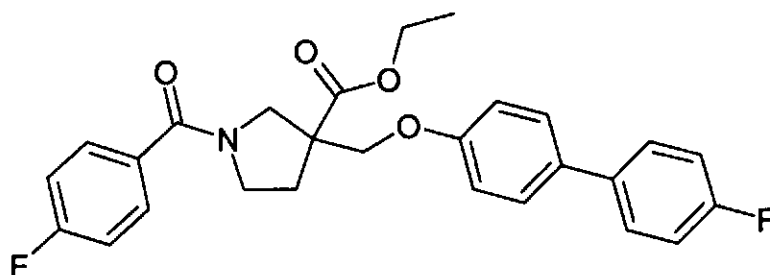
The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 29.2 mg, 99.7% e.e. (first eluting peak at 11.70 mins)

Peak 2 Yield 98 mg, 98.9% e.e. (second eluting peak at 14.6 mins)

Preparation 62: 1-(4-Fluoro-benzoyl)-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)

107

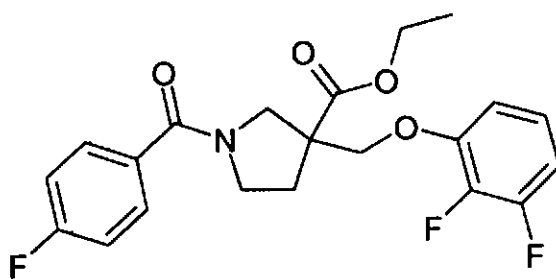


The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 4'-fluoro-biphenyl-4-ol and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a white solid

5 (150mg, 73%)

ES m/z 467 [MH]⁺

Preparation 63: 3-(2,3-Difluoro-phenoxyethyl)-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)

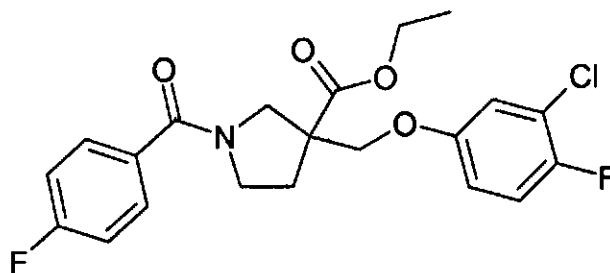


10

The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 2,3-difluoro-phenol and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a white solid (167mg, 68%)

15 ES m/z 408 [MH]⁺

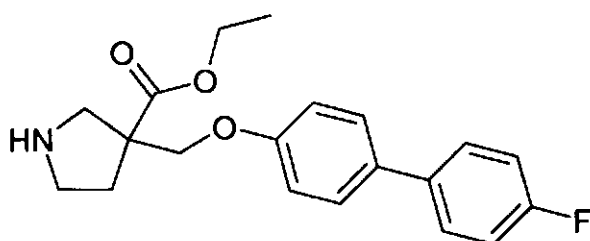
Preparation 64: 3-(3-Chloro-4-fluoro-phenoxyethyl)-1-(4-fluoro-benzoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 29** using 3-chloro-4-fluoro-phenol and 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-iodomethyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 12**) to afford the racemate as a white solid (153mg, 69%)

5 ES m/z 424 [MH]⁺

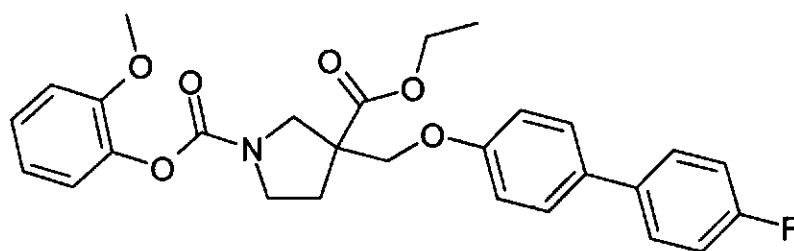
Preparation 65: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)



10 6M HCl aqueous solution (65 mL) was added to racemic 1-(4-fluoro-benzoyl)-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 62**) (6.3 g, 13.5 mmol) and the resulting mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness. The resulting crystalline solid was dissolved in ethanol (25 mL), cooled to 0°C and thionyl chloride added (1.46 mL, 19.81
15 mmol). The mixture was then heated at reflux for 16 hours. The mixture was partitioned between saturated sodium hydrogen carbonate solution (100 mL) and ethyl acetate (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 2% methanol in
20 dichloromethane to afford the title compound as a brown oil (2.5 g, 52%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.14 (t, 3H) 1.72-1.79 (m, 1H) 2.09-2.15 (m, 1H) 2.76-2.93 (m, 3H) 3.09 (d, 1H) 4.07-4.16 (m, 4H) 7.00 (d, 2H) 7.24 (t, 2H) 7.56 (d, 2H) 7.61-7.65 (m, 2H).

25 **Preparation 66:** 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-(2-methoxy-phenyl) ester (±)



Sodium hydrogen carbonate (244 mg, 2.9 mmol) was added to a stirred solution of 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 65**) (200 mg, 0.58 mmol) in dichloromethane (10 mL) and the resulting mixture cooled to 0°C. 2-Methoxy phenyl chloroformate (0.09 mL, 0.64 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was partitioned between water (25 mL) and dichloromethane (25 mL). The organic layer was separated, washed brine (25 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 15% ethyl acetate in hexane to afford the title compound as a white solid (210 mg, 74%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.18 (t, 3H) 2.16-2.21 (m, 1H) 2.32-2.40 (m, 1H) 3.44-4.34 (m, 11H) 6.92 (t, 1H) 7.03-7.10 (m, 4H) 7.19 (t, 1H) 7.25 (t, 2H) 7.58 (d, 2H) 7.63–7.66 (m, 2H).

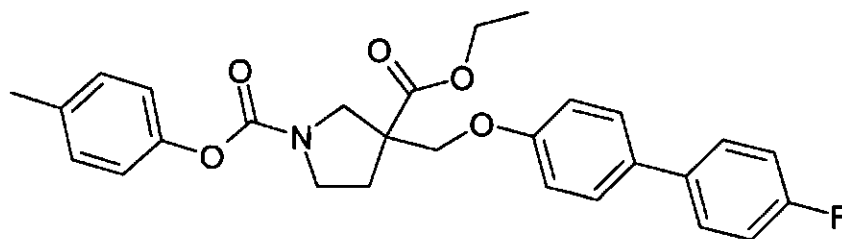
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 50mg, 97.6% e.e. (first eluting peak at 9.629 mins)

Peak 2 Yield 50mg, 97.8% e.e. (second eluting peak at 15.445 mins)

Preparation 67: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid

3-ethyl ester 1-p-tolyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 66** using 4-methyl phenyl chloroformate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a white solid (215 mg, 70%).

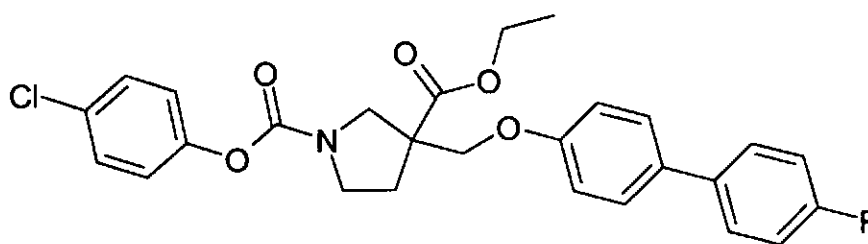
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.17 (t, 3H) 2.12-2.36 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 3.44-4.34 (m, 8H) 6.99-7.04 (m, 4H) 7.16 (d, 2H) 7.24 (t, 2H) 7.56-7.65 (m, 4H).

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 66mg, Yield 95.6% e.e. (first eluting peak at 7.300 mins)

5 Peak 2 65mg, Yield 98.6% e.e. (second eluting peak at 11.289 mins)

Preparation 68: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-p-tolyl ester ($\pm$)



10 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 66** using 4-chloro phenyl chloroformate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a white solid (222 mg, 77%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.17 (t, 3H) 2.13-2.38 (m, 2H), 3.44-4.34 (m, 8H), 7.03 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.57-7.66 (m, 4H).

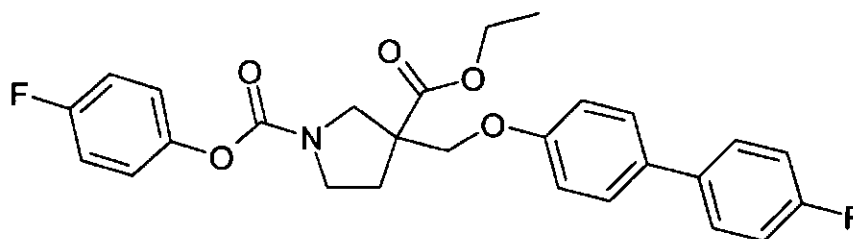
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 72 mg, 89.8% e.e. (first eluting peak at 6.812 mins)

Peak 2 Yield 67 mg, 97.2% e.e. (second eluting peak at 8.654mins)

20

Preparation 69: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-(4-fluoro-phenyl) ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 66** using 4-fluoro phenyl chloroformate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a white solid (180 mg, 58%)

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.17 (t, 3H,) 2.12-2.38 (m, 2H) 3.44-4.34 (m, 8H) 7.03 (d, 2H, J = 8.4Hz) 7.19-7.27 (m, 6H) 7.57 (d, 2H, J = 8.4Hz) 7.62-7.66 (m, 2H).

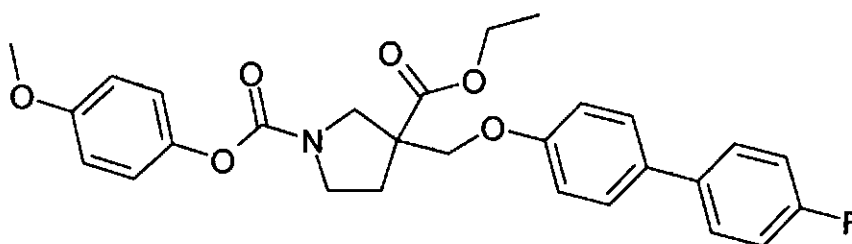
The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 48mg, 98.1% e.e. (first eluting peak at 6.7 mins)

Peak 2 Yield 45mg, 78.5% e.e. (second eluting peak at 8.3 mins)

10

Preparation 70: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-(4-methoxy-phenyl) ester ($\pm$)



- 15 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 66** using 4-methoxy phenyl chloroformate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a white solid (185mg, 59%)

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.17 (t, 3H) 2.15-2.35 (m, 2H) 3.42-3.68 (m, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.84-4.34 (m, 5H) 6.91 (d, 2H) 7.03-7.04 (m, 4H) 7.25 (t, 2H) 7.58 (d, 2H) 7.64-7.66 (m, 2H).

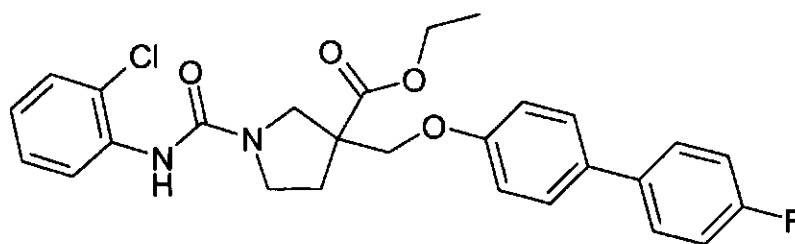
- 20 The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 67mg, 97.4% e.e. (first eluting peak at 9.7mins)

Peak 2 Yield 68mg, 98.7% e.e. (second eluting peak at 14.9mins)

25

Preparation 71: 1-(2-Chloro-phenylcarbamoyl)-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



Triethylamine (0.23 mL, 1.67 mmol) was added to a stirred solution of 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 65**) (185 mg, 0.54 mmol) in dichloromethane (10 mL) and the resulting mixture cooled to 0°C. 2-Chloro phenyl isocyanate (0.065 mL, 0.54 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was partitioned between water (25 mL) and dichloromethane (25 mL). The organic layer was separated, washed brine (25 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 25% ethyl acetate in hexane to afford the title compound as a colourless liquid (245 mg, 91%).

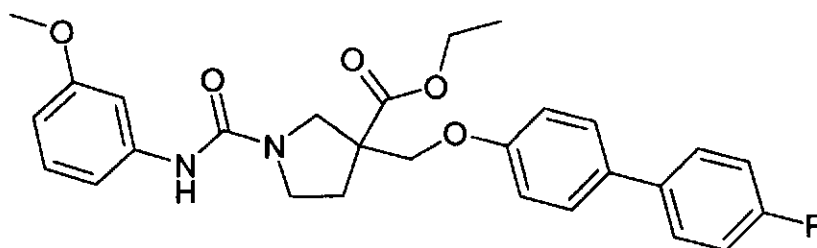
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.12-2.21 (m, 1H) 2.32-2.40 (m, 1H) 3.49-3.60 (m, 3H) 3.93 (d, 1H) 4.13-4.30 (m, 4H) 7.03 (d, 2H) 7.11 (t, 1H) 7.22-7.29 (m, 3H) 7.44 (d, 1H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.66 (m, 3H) 7.80 (br, 1H).

The enantiomers were separated using a Chiralpak IA 100% MeOH

Peak 1 Yield 57mg, 75.2% e.e. (first eluting peak at 7.53mins)

Peak 2 Yield 40mg, 94.8% e.e. (second eluting peak at 9.39mins)

Preparation 72: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(3-methoxy-phenylcarbamoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (±)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 71** using 3-methoxy phenyl isocyanate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-

pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford a racemate as a colourless liquid (230 mg, 80%)

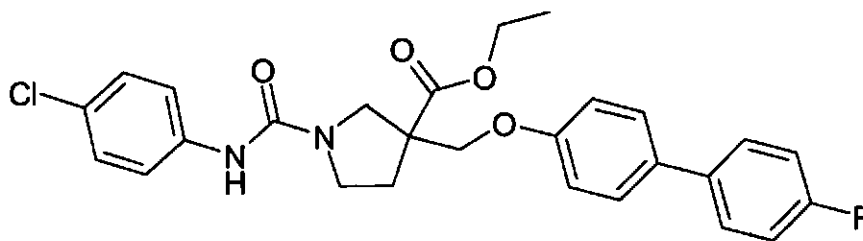
1H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.10-2.32 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 3H) 3.69 (s, 3H) 3.92 (d, 1H) 4.16 (q, 2H) 4.21 (d, 1H) 4.28 (d, 1H) 6.49 (br, 1H) 7.03 (d, 2H) 7.10-7.27 (m, 5H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.65 (m, 2H) 8.23 (brs, 1H).

The enantiomers were separated using a Chiralpak OD-H 100% MeOH

Peak 1 Yield 64mg, 99.5% e.e. (first eluting peak at 9.51mins)

Peak 2 Yield 66mg, 99.5% e.e. (second eluting peak at 12.52mins)

- 10 **Preparation 73:** 1-(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



- 15 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 71** using 4-chloro phenyl isocyanate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a white solid (220 mg, 76%)

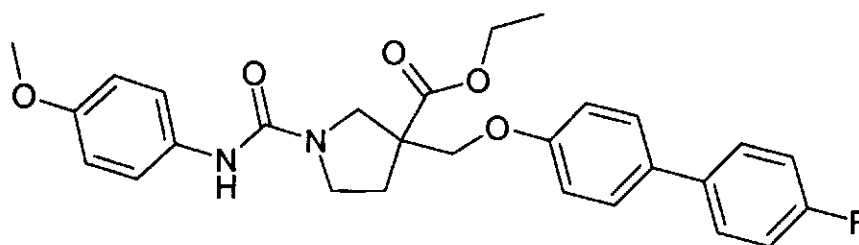
1H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.11-2.32 (m, 2H) 3.48-3.58 (m, 3H) 3.92 (d, 1H) 4.14-4.30 (m, 4H) 7.02 (d, 2H) 7.22-7.27 (m, 4H) 7.54-7.65 (m, 6H) 8.40 (brs, 1H).

- 20 The enantiomers were separated using a Chiralpak IC 55:45 heptane:IPA.

Peak 1 Yield 53mg, 98.4% e.e. (first eluting peak at 6.9 mins)

Peak 2 Yield 47mg, 97.6% e.e. (second eluting peak at 8.6 mins)

- 25 **Preparation 74:** 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(4-methoxy-phenylcarbamoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 71** using 4-methoxy phenyl isocyanate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a yellow liquid (78, mg, 88%)

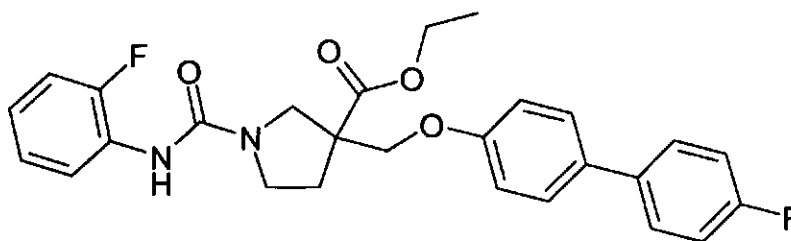
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.10-2.32 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.12-4.29 (m, 4H) 6.87 (m, 1H) 6.95-7.04 (m, 4H) 7.22-7.26 (m, 2H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.65 (m, 2H) 7.77-7.81 (m, 1H) 8.31 (brs, 1H).

The enantiomers were separated using a Chiralpak OD-H 100% MeOH

Peak 1 Yield 63mg, 100% e.e. (first eluting peak at 5.5 mins)

Peak 2 Yield 57mg, 100% e.e. (second eluting peak at 7.5 mins)

Preparation 75: 3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-(2-fluoro-phenylcarbamoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 71** using 2-fluoro phenyl isocyanate and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a colourless liquid (230 mg, 82%)

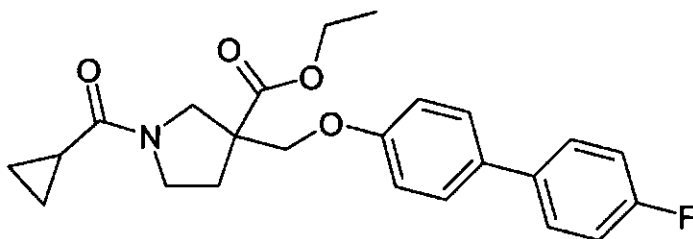
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.10-2.32 (m, 2H) 3.40-4.28 (m, 8H) 7.03 (d, 2H) 7.09-7.26 (m, 5H) 7.50-7.65 (m, 5H).

The enantiomers were separated using a Chiralpak IB 55:45 heptane:IPA

Peak 1 Yield 64mg, 99.4% e.e. (first eluting peak at 7.2 mins)

Peak 2 Yield 46mg, 97.1% e.e. (second eluting peak at 9.1 mins)

Preparation 76: 1-Cyclopropanecarbonyl-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



Triethylamine (0.37 mL, 2.7 mmol) was added to a stirred solution of 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (see **Preparation 65**) (300 mg, 0.87 mmol) in dichloromethane (10 mL) and the resulting mixture cooled to 0°C. Cyclopropanecarbonyl chloride (0.08 mL, 0.87 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was partitioned between water (50 mL) and dichloromethane (50 mL). The organic layer was separated, washed brine (50 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 15% ethyl acetate in hexane to afford the title compound as a pale yellow solid (305 mg, 85%).

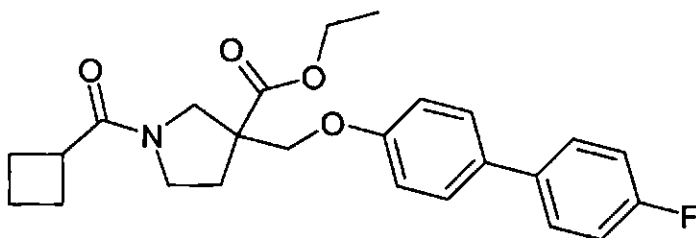
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 0.72 (m, 4H) 0.85 (m, 1H) 1.15 (t, 3H) 1.75-1.85 (m, 1H) 2.15-2.30 (m, 1H) 3.48-4.24 (m, 8H) 7.00-7.03 (m, 2H) 7.24 (t, 2H) 7.56-7.65 (m, 4H).

The enantiomers of 108 mg of title compound were separated using a Chiralcel OJ-H 50:50 MeOH:EtOH.

Peak 1 9 mg, >99.5% e.e. (first eluting peak at 10.5 mins)

Peak 2 12 mg, >99.5% e.e. (second eluting peak at 13.7 mins)

Preparation 77: 1-Cyclobutanecarbonyl-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 76** using cyclobutanecarbonyl chloride and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a colourless oil (105 mg, 85%)

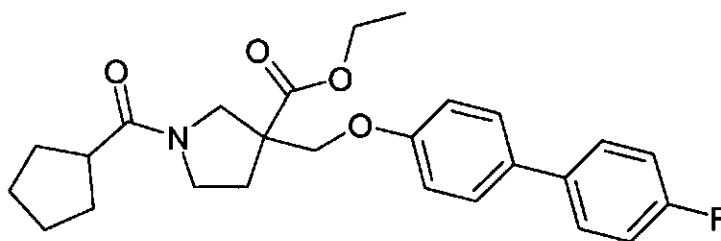
- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.15 (t, 3H) 1.66-2.32 (m, 8H) 3.21-3.50 (m, 4H) 3.77-3.81 (m, 1H) 4.12-4.24 (m, 4H) 7.01 (d, 2H), 7.24 (t, 2H) 7.56 (d, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H).

The enantiomers were separated using a Chiralcel OJ-H 50:50 MeOH:EtOH.

Peak 1 23 mg, >99.5% e.e. (first eluting peak at 10.6 mins)

- 10 Peak 2 70 mg, >99.5% e.e. (second eluting peak at 14.3 mins)

● **Preparation 78:** 1-Cyclopentanecarbonyl-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester ($\pm$)



- 15 The title compound was prepared according to the method described for **Preparation 76** using using cyclopentanecarbonyl chloride and 3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (**Preparation 65**) to afford the racemate as a white solid (120 mg, 94%)

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.15 (t, 3H) 1.50-1.78 (m, 8H) 2.05-2.25 (m, 2H) 2.82 (m, 1H) 3.44-4.27 (m, 8H) 7.01 (d, 2H) 7.25 (t, 2H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.65 (m, 2H).

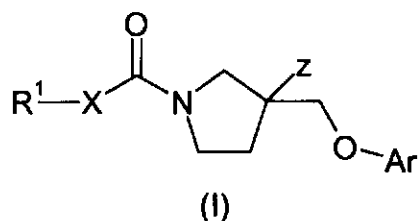
The enantiomers were separated using a Chiralcel OJ-H 50:50 MeOH:EtOH.

Peak 1 61 mg, >99.5% e.e. (first eluting peak at 10.5 mins)

Peak 2 31 mg, >99.5% e.e. (second eluting peak at 14.9 mins)

CLAIMS

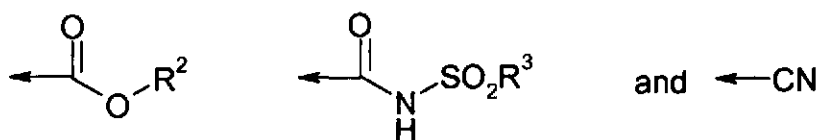
1. A compound of the formula (I):



wherein:

R^1 is either a phenyl group optionally substituted by one or two substituents each independently selected from F, Cl, Br, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkoxy, fluoro- C_{1-6} alkyl and fluoro- C_{1-6} alkoxy, or is a C_{3-6} cycloalkyl group;

X represents a direct link, NH, or O;



Z is selected from

R^2 is H or C_{1-6} alkyl optionally substituted with from 1 to 3 fluorine atoms;

R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with from 1 to 3 fluorine atoms;

20

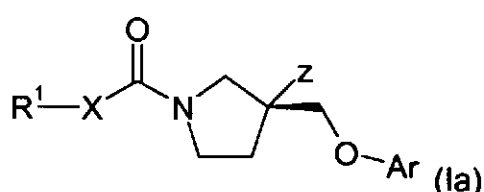
Ar is an aromatic group consisting of 1, 2 or 3 aromatic rings, which aromatic rings are each independently selected from phenyl and a 5- or 6- membered heteroaromatic ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms each independently selected from N, O and S, and which aromatic rings, if there are 2 or more,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

R^4 and R^7 are each independently C_{1-6} alkyl optionally substituted by from 1 to 3 fluorine atoms;

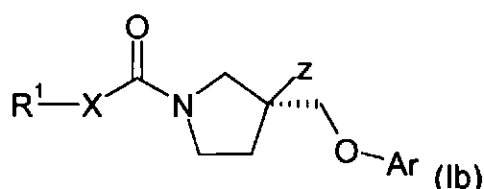
R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} and R^{12} are each independently H or C_{1-6} alkyl optionally substituted by from 1 to 3 fluorine atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 which is a compound of formula (Ia)



or a compound of formula (Ib)



wherein R^1 , X, Ar and Z are as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

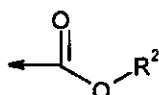
3. A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein R^1 is a phenyl group optionally substituted by one or two substituents each independently selected from F, Cl, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, or is a C_{3-6} cycloalkyl group.

4. A compound as claimed in claim 3 wherein R^1 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-ethoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl or 4-methylphenyl.

5. A compound as claimed in claim 4 wherein R¹ is 4-methoxyphenyl or 4-fluorophenyl.

6. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein X represents a direct link.

7. A compound as claimed in any one of claims 1 to 6 wherein Z is



8. A compound as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein Z is -COOH.

9. A compound as claimed in any one of claims 1 to 8 wherein Ar is an aromatic group consisting of 1, 2 or 3 aromatic rings, which aromatic rings are each independently selected from phenyl and a 5- or 6- membered heteroaromatic ring comprising either (a) 1 to 4 nitrogen atoms, (b) one oxygen or one sulphur atom or (c) 1 oxygen atom or 1 sulphur atom and 1 or 2 nitrogen atoms; and which aromatic rings, if there are 2 or more, can be fused and/or linked by one or more covalent bond(s), and which aromatic rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents each independently selected from F, Cl, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylthio, fluoro-C₁₋₆ alkyl, fluoro-C₁₋₆ alkylthio, fluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ and NHCOR¹².

10. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9 wherein Ar is phenyl, naphthyl, biphenyl, pyridinylphenyl, pyrimidinylphenyl, phenylpyridinyl, phenylpyrimidinyl, phenylpyrazinyl or pyrazinylphenyl, each optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents each independently selected from F, Cl, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylthio, fluoro-C₁₋₆ alkyl, fluoro-C₁₋₆ alkylthio, fluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ and NHCOR¹².

11. A compound as claimed in any one of claims 1 to 10 wherein Ar is phenyl, naphthyl, biphenyl, pyridinylphenyl, pyrimidinylphenyl, phenylpyridinyl, phenylpyrimidinyl, phenylpyrazinyl or pyrazinylphenyl, each optionally substituted by 1,

2 or 3 substituents each independently selected from F, Cl, CN, -CONH₂ and C₁₋₆ alkoxy.

- 5 12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein Ar is
 2,3-difluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl,
 4-(4-cyanophenyl)phenyl, 4-(4-fluorophenyl)phenyl, 4-(5-chloropyridin-2-yl)phenyl, 4-
 (5-cyanopyridin-2-yl)phenyl, 4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenyl, 4-(5-cyanopyrimidin-2-
 yl)phenyl, 4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)phenyl, 4-(5-aminocarbonylpyrimidin-2-yl)phenyl,
 10 2-(4-chlorophenyl)pyridin-5-yl, 2-(4-fluorophenyl)pyridin-5-yl, 2-(4-cyanophenyl)pyridin-
 5-yl,
 2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl,
 5-(4-chlorophenyl)pyrazin-2-yl or 5-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-yl.

- 15 13. A compound as claimed in claim 1 or 2 selected from:

- 3-[[4-(4'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]methyl]-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid
 (R¹= 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(4-cyanophenyl)phenyl);
 3-[[4-(4'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]methyl]-1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 20 acid (R¹= 4-methoxyphenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(4-cyanophenyl)phenyl);
 3-[[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenoxy]methyl]-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-
 25 carboxylic acid (R¹= 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(5-
 chloropyrimidin-2-yl)phenyl);
 1-(4-chlorobenzoyl)-3-[[4-(5-chloropyridin-2-yl)phenoxy]methyl]pyrrolidine-3-carboxylic
 25 acid (R¹= 4-chlorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(5-chloropyridin-2-
 yl)phenyl);
 1-(4-chlorobenzoyl)-3-[[6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy]methyl]pyrrolidine-3-
 carboxylic acid (R¹= 4-chlorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 2-(4-
 chlorophenyl)pyridin-5-yl);
 30 3-[[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenoxy]methyl]-1-(2-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-
 carboxylic acid (R¹= 2-methoxyphenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 4-(5-
 chloropyrimidin-2-yl)phenyl);

3-({[2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar= 2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl);

5 3-({[4-(5-cyanopyridin-2-yl)phenoxy]methyl}-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar=4-(5-cyanopyridin-2-yl)phenyl);

3-({[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenoxy]methyl}-1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-methoxyphenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar=4-(5-chloropyrimidin-2-yl)phenyl);

10 3-({[6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}methyl)-1-(4-fluorobenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 4-fluorophenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar=2-(4-chlorophenyl)pyridin-5-yl);

3-({[6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl]oxy}methyl)-1-(2-methoxybenzoyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid (R^1 = 2-methoxyphenyl, X= direct link, Z= -COOH, Ar=2-(4-chlorophenyl)pyridin-5-yl):

15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug of any thereof.

14. A pharmaceutical composition including a compound as claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, carrier or
20 adjuvant.

15. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, for use as a
25 medicament.

16. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, for use in the treatment of a disease or disorder which would benefit from, or is mediated by, EP2 receptor antagonism.

30 17. A compound as claimed in claim 16, wherein the disease or disorder is endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic

pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease or polycystic ovarian syndrome.

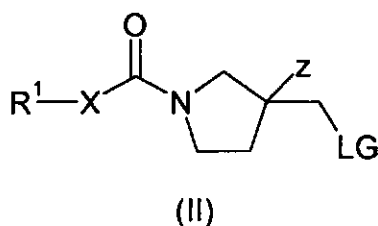
18. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 13, or a
5 pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof, in the
manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder which would
benefit from, or is mediated by, EP2 receptor antagonism.

19. Use according to claim 18, wherein the disease or disorder is endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschezia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease or polycystic ovarian syndrome.

15 20. A method of treatment of a disease or disorder which would benefit from, or is mediated by, EP2 receptor antagonism in a mammal, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate (including hydrate), or prodrug thereof.

21. A method according to claim 20, wherein the disease or disorder is endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease or polycystic ovarian syndrome.

22. A compound of formula:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/054824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/16 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/40 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2008/139287 A1 (PFIZER LTD [GB]; DACK KEVIN NEIL [GB]; YEAP SIEW KUEN [GB]; SKERRATT S) 20 November 2008 (2008-11-20) page 1, line 1 - page 6, line 9 page 54 - page 71; examples 1-72 claim 1	1-23
Y	WO 2007/140197 A1 (ALLERGAN INC [US]; OLD DAVID W [US]; DINH DANNY T [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) page 1, line 1 - page 2, line 7 claim 1	1-23
Y	WO 2007/005176 A1 (ALLERGAN INC [US]; OLD DAVID W [US]) 11 January 2007 (2007-01-11) page 1, line 6 - page 2, line 20 claim 1	1-23
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2010

Date of mailing of the international search report

01/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/054824

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/203222 A1 (OLD DAVID W [US] ET AL) 30 August 2007 (2007-08-30) page 1, paragraph 3 - paragraph 9 page 8 - page 28; examples 1-43 claim 1	1-23
Y	WO 03/053923 A2 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; LIAO YIHUA [US]; ZHAO ZHONG [US]; ARALD) 3 July 2003 (2003-07-03) page 1, line 5 - line 31 page 8 - page 28; examples 1-43 claim 1 page 71 - page 120; examples 1-21	1-23
Y	EP 0 525 197 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 3 February 1993 (1993-02-03) page 1, line 10 - line 29 page 6 - page 23; examples 1-42 claim 1	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/054824

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008139287 A1	20-11-2008	AR 066524 A1	26-08-2009
		AU 2008249744 A1	20-11-2008
		CA 2686517 A1	20-11-2008
		CL 13052008 A1	18-07-2008
		CR 11101 A	04-12-2009
		PA 8779601 A1	23-01-2009
		US 2008280877 A1	13-11-2008
		UY 31070 A1	05-01-2009
WO 2007140197 A1	06-12-2007	AU 2007267620 A1	06-12-2007
		CA 2653223 A1	06-12-2007
		EP 2019820 A1	04-02-2009
		JP 2009538340 T	05-11-2009
		US 2009227636 A1	10-09-2009
		US 2007281981 A1	06-12-2007
WO 2007005176 A1	11-01-2007	US 2008255220 A1	16-10-2008
US 2007203222 A1	30-08-2007	NONE	
WO 03053923 A2	03-07-2003	AU 2002358772 A1	09-07-2003
		AU 2009200663 A1	12-03-2009
		CA 2469075 A1	03-07-2003
		EP 1458679 A2	22-09-2004
		JP 2005517665 T	16-06-2005
EP 0525197 A1	03-02-1993	AT 157355 T	15-09-1997
		AU 646722 B2	03-03-1994
		AU 1163492 A	27-08-1992
		CA 2078790 A1	22-07-1992
		DE 69221794 D1	02-10-1997
		DE 69221794 T2	19-03-1998
		ES 2106855 T3	16-11-1997
		HU 65618 A2	28-07-1994
		WO 9212966 A1	06-08-1992
		JP 3108097 B2	13-11-2000
		NO 923528 A	12-11-1992
		US 5319099 A	07-06-1994

Pirrolidinas

Esta invención se refiere a cierta clase de compuestos de pirrolidina, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, y a procesos para su preparación. También se refiere a intermedios utilizados en la preparación de dichos compuestos y derivados.

Los compuestos son preferiblemente antagonistas del receptor-2 de prostaglandina E_2 (PGE_2) (también denominado receptor EP2). Más preferiblemente, los compuestos son antagonistas de EP2 con selectividad frente a DP1 (receptor D1 de prostaglandina) y/o EP4 (receptor-4 de prostaglandina E_4 (PGE_4)). Lo más preferiblemente, los compuestos son antagonistas de EP2 con selectividad frente a DP1 y EP4. En particular, la presente invención se refiere a una clase de compuestos de pirrolidina que son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por EP2, como la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), el síndrome del dolor pélvico crónico, la enfermedad del riñón poliquística o el síndrome del ovario poliquístico.

La endometriosis es una enfermedad ginecológica habitual que afecta al 10-20% de mujeres en edad reproductora y se manifiesta en la presencia de estroma y glándulas endometriales ectópicas funcionales en emplazamientos fuera de la cavidad uterina (indicado en Prentice, 2001). Las pacientes con endometriosis pueden presentar muchos síntomas diferentes y diferente gravedad. Los más comunes son la dismenorrea, pero también el dolor pélvico crónico, la dispareunia, la disquexia, la menorragia, el dolor lumbar o del abdomen inferior, la infertilidad, la hinchazón y el dolor con la micción son parte de la constelación de síntomas de la endometriosis.

Descrita por primera vez por Von Rokitansky en 1860 (Von Rokitansky, 1860), la patogénesis exacta de la endometriosis no está clara (Witz, 1999; Witz, 2000), pero la teoría más ampliamente aceptada es la implantación o teoría de Sampson (Sampson, 1927). La teoría de Sampson postula que el desarrollo de la endometriosis es una consecuencia de la diseminación retrógrada y la implantación de tejido endometrial en la cavidad peritoneal durante la menstruación. Tras el implante, los fragmentos del endometrio reclutan un suministro vascular y sufren ciclos de proliferación y desprendimiento bajo un control hormonal local y sistémico. En mujeres con trompas de

Falopio patentes, la menstruación retrógrada parece ser un fenómeno universal (Liu y Hitchcock, 1986). La enfermedad a menudo se manifiesta como endometriosis rectovaginal o adenomiosis, endometriomas ováricos quísticos y, de forma más habitual, endometriosis peritoneal. Los principales sitios de implante y crecimiento de la lesión
 5 dentro de la pelvis son los ovarios, los ligamentos anchos y redondos, las trompas de Falopio, la cervix, la vagina, el peritoneo y la bolsa de Douglas. En su grado más grave, la endometriosis puede provocar una profunda modificación estructural en la cavidad peritoneal, incluyendo adhesiones de múltiples órganos y fibrosis.

La endometriosis sintomática puede tratarse de forma médica y quirúrgica, en que
 10 la intención es eliminar el tejido de la lesión ectópico. La intervención quirúrgica puede ser conservadora, dirigida a conservar el potencial reproductor del paciente, o comparativamente radical para una enfermedad grave, que implica la disección del tracto urinario, el intestino y el septo rectovaginal, o la histerectomía abdominal total y la salpingooforectomía bilateral. Los tratamientos farmacológicos médicos como las terapias
 15 androgénicas, el danazol y la gestrinona, la constelación de agonistas de GnRH, la buserelina, la goserelina, la leuprolida, la nafarelina y la triptorelina, los antagonistas de GnRH, el cetrorelix y el abarelix, así como los progestógenos, incluyendo el acetato de medroxiprogesterona, inducen la atrofia de la lesión suprimiendo la producción de
 20 estrógeno. Estas estrategias tienen efectos secundarios; el danazol y la gestrinona inducen la ganancia de peso, el hirsutismo, el acné, los cambios del estado de ánimo y producen efectos metabólicos en el sistema cardiovascular. Se ha descubierto que el grupo de agonistas y antagonistas de GnRH provocan una profunda supresión del estrógeno que conduce a efectos vasomotores (sofocos) y la disminución de la densidad mineral ósea, que restringe su uso a sólo seis meses de terapia.

25 Los leiomiomas uterinos (Walker, 2002; Flake, *et al.*, 2003) o fibroides son los tumores benignos más habituales en mujeres y aparecen, en la mayoría de ellas, cuando alcanzan la menopausia. Aunque los fibroides uterinos son la indicación más frecuente para la histerectomía en EEUU, al igual que con la endometriosis se desconoce bastante la patofisiología subyacente de la enfermedad. Al igual que en las lesiones
 30 endometrióticas, la presencia de fibroides grandes está asociada a un sangrado uterino anómalo, dismenorrea, dolor pélvico e infertilidad. Fuera del tratamiento quirúrgico, los tratamientos médicos que se emplean habitualmente para la endometriosis, como los análogos de GnRH o el danazol, han demostrado suprimir el crecimiento de los fibroides

induciendo un estado hipestrogénico reversible (Chrisp y Goa, 1990; Crisp y Goa, 1991; De Leo, *et al.*, 2002; Ishihara, *et al.*, 2003).

Sin embargo, el futuro tratamiento de la enfermedad, tanto en el caso de los fibroides uterinos como de la endometriosis, se basará en el desarrollo de agentes más
5 eficaces, seguros y bien tolerados que los que se encuentran disponibles en la actualidad. Los agentes existentes tienen efectos perjudiciales a largo plazo (principalmente una función sexual alterada, una disminución en la densidad mineral ósea, así como un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y trombóticas) que suprimen completamente la función ovárica y conducen a disminuciones en la densidad mineral ósea, y existe una
10 motivación para desarrollar mecanismos o estrategias no hormonales que modifiquen la enfermedad específicamente al nivel de la enfermedad ectópica. Una de estas estrategias incluye agentes que modifican la vía de señalización de la PGE₂ dependiente de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Boice y Rohrer, 2005). La PGE₂ media sus efectos a través de los receptores EP1, EP2, EP3 y EP4 acoplados a la proteína G. Tanto la expresión
15 diferencial de los receptores EP como sus vías de acoplamiento intracelulares median en las diversas funciones biológicas de la PGE₂ en diferentes tipos celulares (Narumiya, *et al.*, 1999; Tiley, *et al.*, 2001). Los receptores EP2 y EP3 se acoplan específicamente a proteínas G que activan la adenilato ciclasa y conducen a la producción de AMPc. En el endometrio uterino, la expresión de COX-2 aumenta en el epitelio glandular en la fase
20 proliferativa y está acompañada por un aumento en la expresión de los receptores EP2 y EP4 (indicado por Sales y Jabbour, 2003; Jabbour, *et al.*, 2006). En los trastornos patológicos del endometrio, como el adenocarcinoma endometrial, la adenomiosis y la endometriosis, esta vía parece estar sobreexpresada (Jabbour, *et al.*, 2001; Ota, *et al.*, 2001; Chishima, *et al.*, 2002; Jabbour, 2003; Matsuzaki, *et al.*, 2004b; Buchweitz, *et al.*,
25 2006). La COX-2 desempeña un papel importante en la ovulación, la implantación, la decidualización y el parto (Sales y Jabbour, 2003). Los ratones en que el receptor EP2 se ha eliminado mediante recombinación homóloga tienen defectos en la implantación del embrión y en la fertilidad (Hizaki, *et al.*, 1999; Kennedy, *et al.*, 1999; Tilley, *et al.*, 1999), lo cual apoya la idea de que la PEG₂ derivada de COX-2 media en los efectos sobre el
30 endometrio uterino en parte a través del receptor EP2. Se sabe que la expresión de COX-2 está muy sobreexpresada en los sitios ectópicos de la enfermedad, por contraste con el endometrio eutópico normal (Ota, *et al.*, 2001; Chishima, *et al.*, 2002; Matsuzaki, *et al.*, 2004b; Buchweitz, *et al.*, 2006) y la PEG2 induce la proliferación de células epiteliales

endometriales en cultivo (Jabbour y Boddy, 2003). En los modelos de enfermedad preclínicos de la endometriosis, el tratamiento con agentes selectivos de COX-2 conduce a la disminución de la carga de la enfermedad (Dogan, *et al.*, 2004; Matsuzaki, *et al.*, 2004a; Ozawa, *et al.*, 2006; Laschke, *et al.*, 2007). También existe un estudio clínico
 5 publicado (Cobellis, *et al.*, 2004) que indica que el tratamiento de pacientes con endometriosis con rofecoxib durante 6 meses conduce a mejoras en los síntomas de dolor y en los resultados, comparado con el placebo.

La expresión aberrante de COX-2 en pacientes con endometriosis parece tener una serie de consecuencias (Sales y Jabbour, 2003). En primer lugar, la PGE₂ parece
 10 aumentar la expresión y la actividad de la aromatasa en células estromáticas endometriales ectópicas (Noble, *et al.*, 1997; Zeitoun y Bulun, 1999). Podría especularse que la generación ectópica de aromatasa por la lesión conduciría a una mayor producción de estrógeno local, dirigiendo el crecimiento de la lesión independientemente del control ovárico y del ciclo estroso normal. El hecho de que los efectos de la PGE₂ sobre la
 15 expresión de la aromatasa *in vitro* puedan ser imitados por el agonista del receptor EP2 selectivo butaprost (Zeitoun y Bulun, 1999) apoya la idea de que los compuestos de la presente invención tendrían utilidad en el tratamiento de trastornos de crecimiento que están dirigidos por la expresión de aromatasa ectópica, como la endometriosis, los

adenomiomas, los fibroides uterinos, y el carcinoma uterino y de mama.
 20 Existen otros mecanismos posibles mediante los cuales un antagonista de EP2 selectivo pueda inhibir el crecimiento celular. Los efectos observados de los inhibidores de COX-2, como el celecoxib, para evitar la formación de pólipos intestinales (Arber, *et al.*, 2006) y la protección frente a la formación de adenomas en un modelo de ratón (ratón Δ^{716} APC) del complejo de poliposis adenomatosa familiar mediante la delección de la
 25 COX-2 (Oshima, *et al.*, 1996; Oshima, *et al.*, 2001) implica que la vía de la PGE₂ también desempeña un papel clave en la estimulación del crecimiento del carcinoma. El hecho de que esta formación de pólipos y adenomas en el modelo del ratón Δ^{716} APC también puede ser inhibida mediante el cruzamiento de éstos mediante la delección adicional de la línea germinal del receptor EP2 resulta coherente con la opinión de que la PGE₂ media en los
 30 efectos sobre la diferenciación y el crecimiento celular a través del receptor EP2 (Sonoshita, *et al.*, 2001; Seno, *et al.*, 2002). Además, el conocimiento emergente de la vía de señalización corriente abajo desde el receptor EP2 es coherente con el papel clave

que desempeña el EP2 en los acontecimientos de la G1 temprana en el control del ciclo celular, como la regulación de la β -catenina (Castellone, *et al.*, 2005; Castellone, *et al.*, 2006) y las vías de MAP quinasas (Jabbour y Boddy, 2003).

La angiogénesis, el brote de capilares desde una vasculatura preexistente, se produce durante el desarrollo del embrión, la reparación de heridas y el crecimiento tumoral. La mayor expresión de COX-2 y las densidades vasculares que acompañan al desarrollo de adenomas en el ratón Δ^{716} APC también se observan, de forma coherente, en especímenes clínicos y modelos preclínicos de la endometriosis y de trastornos malignos como por ejemplo, pero sin limitarse a cáncer de ovario, dérmico, de próstata, gástrico, colorrectal y de mama (Subbaramaiah, *et al.*, 2002; Hull, *et al.*, 2003; Kamiyama, *et al.*, 2006). La implicación de la vía de la COX-2 en este proceso se ve apoyada por una serie de observaciones (Liu, *et al.*, 2001; Leahy, *et al.*, 2002; Chang, *et al.*, 2004; Ozawa, *et al.*, 2006). El fluido peritoneal de mujeres con endometriosis parece mostrar mayor actividad angiogénica que las mujeres sin endometriosis (Gazvani y Templeton, 2002; Bourlev, *et al.*, 2006), y se ha demostrado que la PEG₂ estimula la transcripción de factores angiogénicos, como VEGF y angiopoyetinas (indicado por Gately y Li, 2004). Los datos recientes que indican la contribución específica de los receptores EP2 en la estimulación del crecimiento y de la migración de células endoteliales (Kamiyama, *et al.*, 2006), así como la respuesta a la hipoxia (Critchley, *et al.*, 2006) son coherentes con la idea (y la apoyan) de que los compuestos de la presente invención tendrían utilidad en el tratamiento de trastornos angiogénicos que incluyen, pero no se limitan a la endometriosis, la adenomiosis, el leiomioma, la menorragia, la degeneración macular, la artritis reumatoide y el cáncer.

Se emplean las técnicas quirúrgicas de la ablación del nervio uterino y de neurectomía presacral para tratar los síntomas dolorosos de la dismenorrea primaria y secundaria (Proctor, *et al.*, 2005). Puesto que la PGE₂ se genera a partir de PGH₂ por la acción de COX-1 y COX-2 sobre el ácido araquidónico, un nivel elevado de PGE₂ tendría un efecto directo, sensibilizador al dolor, sobre las fibras aferentes sensoriales que inervan el peritoneo y las lesiones ectópicas (Tulandi, *et al.*, 2001; Al-Fozan, *et al.*, 2004; Berkley, *et al.*, 2004; Quinn y Armstrong, 2004; Tokushige, *et al.*, 2006a; Tokushige, *et al.*, 2006b). El hecho de que una mayor expresión de COX-2 se correlacione con el dolor pélvico crónico no menstrual (Buchweitz, *et al.*, 2006) es coherente con esta idea. Una

serie de líneas de evidencia procedentes de estudios en modelos de ratón sugieren que uno de los modos de acción de la PGE₂ sobre el dolor y la nocicepción es mediado por el receptor EP2 (Ahmadi, *et al.*, 2002; Reinold, *et al.*, 2005; Hosl, *et al.*, 2006). Así, los compuestos de la presente invención tendrían utilidad en el tratamiento de trastornos del dolor incluyendo, pero sin limitarse a dismenorrea, disquexia, dispareunia, síndrome del intestino irritable, endometriosis, adenomiosis, leiomiomata, dolor pélvico crónico, cistitis intersticial, trastornos del dolor inflamatorios y neuropáticos.

Durante el desarrollo de la endometriosis parece que células inflamatorias activadas son reclutadas hacia la cavidad peritoneal. Los macrófagos peritoneales de mujeres con endometriosis liberan más PGE₂ que las que no tienen endometriosis (Karck, *et al.*, 1996; Wu, *et al.*, 2005). Uno de los efectos de unos niveles elevados de PGE₂ sobre los macrófagos peritoneales es inhibir la expresión de MMP-9 y, por tanto, atenúan la función fagocítica de los macrófagos (Wu, *et al.*, 2005), conduciendo a una acumulación prolongada de tejido endometrial en el peritoneo. Así, mediante el restablecimiento de la función de los macrófagos, los inventores apoyan aún más el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de la endometriosis y el cáncer.

Los antagonistas de EP2 conocidos incluyen AH6809 (Pelletier, *et al.*, 2001) pero su potencia y su selectividad son insuficientes para que sea útil en la terapia médica.

Los detalles de las referencias bibliográficas citadas anteriormente se proporcionan a continuación:

S. Ahmadi, S. Lippross, W.L. Neuhuber y H.U. Zeilhofer, PGE₂ selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons, *Nat. Neurosci.*, 5, 34-40 (2002).

H. Al-Fozan, S. Bakare, M.-F. Chen y T. Tulandi, Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas, *Fertil. Steril.*, 82, 230-231 (2004).

N. Arber, C.J. Eagle, J. Spicak, I. Racz, P. Dite, J. Hajer, M. Zavoral, M.J. Lechuga, P. Gerletti, J. Tang, R.B. Rosenstein, K. Macdonald, P. Bhadra, R. Fowler, J. Wittes, A.G. Zauber, S.D. Solomon y B. Levin, Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps, *N. Engl. J. Med.*, 355, 885-895. (2006).

K.J. Berkley, N. Dmitrieva, K.S. Curtis y R.E. Papka, Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis, *PNAS*, 101, 11094-11098 (2004).

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

- V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, N. Lets, A. Larsson y M. Olovsson, The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions, *Reproduction*, 132, 501-509 (2006).
- 5 O. Buchweitz, A. Staebler, P. Wuelfing, E. Hauzman, R. Greb y L. Kiesel, COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with non-menstrual chronic pelvic pain, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 124, 216-221 (2006).
- M.D. Castellone, H. Teramoto, B.O. Williams, K.M. Druey y J.S. Gutkind, Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth Through a Gs-axin-b-catenin signaling axis, *Science (Washington, DC, EEUU States)*, 310, 1504-1510 (2005).
- 10 M.D. Castellone, H. Teramoto y J.S. Gutkind, Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: The beta-catenin connection, *Cancer Research*, 66, 11085-11088 (2006).
- 15 S.-H. Chang, C.H. Liu, R. Conway, D.K. Han, K. Nithipatikom, O.C. Trifan, T.F. Lane y T. Hla, From the Cover: Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression, *PNAS*, 101, 591-596 (2004).
- F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita, N. Kinukawa, S. Aleemuzzaman, N. Nemoto, T. Yamamoto y M. Honda, Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients, *Am. J. Reprod. Immunol.*, 48, 50-56 (2002).
- 20 P. Chrisp y K.L. Goa, Nafarelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions, *informe* 74, refs. *Drugs*, 39, 523-551 (1990).
- P. Chrisp y K.L. Goa, Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions, *informe* 155, refs. *Drugs*, 41, 254-288 (1991).
- 25 L. Cobellis, S. Razzi, S. De Simone, A. Sartini, A. Fava, S. Danero, W. Gioffre, M. Mazzini y F. Petraglia, The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 116, 100-102 (2004).
- 30 H.O.D. Critchley, J. Osei, T.A. Henderson, L. Boswell, K.J. Sales, H.N. Jabbour y N. Hirani, Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Expression in Human Endometrium and Its

Regulation by Prostaglandin E-Series Prostanoid Receptor 2 (EP2), *Endocrinology*, 147, 744-753 (2006).

V. De Leo, G. Morgante, A. La Marca, M.C. Musacchio, M. Sorace, C. Cavicchioli y F. Petraglia, A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas, *Drug Safety* 25, 759-779 (2002).

E. Dogan, U. Saygili, C. Posaci, B. Tuna, S. Caliskan, S. Altunyurt y B. Saatli, Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib, *Fertil. Steril.*, 82, supl. 3, 1115-1120. (2004).

G.P. Flake, J. Andersen y D. Dixon, Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review, *Environmental Health Perspectives*, 111, 1037-1054 (2003).

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

R. Gazvani y A. Templeton, Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis, *Reproduction*, 123, 217-226 (2002).

H. Hizaki, E. Segi, Y. Sugimoto, M. Hirose, T. Saji, F. Ushikubi, T. Matsuoka, Y. Noda, T. Tanaka, N. Yoshida, S. Narumiya y A. Ichikawa, Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP2, *PNAS*, 96, 10501-10506 (1999).

K. Hosl, H. Reinold, R.J. Harvey, U. Muller, S. Narumiya y H.U. Zeilhofer, Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor [alpha]3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection, *Pain*, 126, 46-53 (2006).

M.L. Hull, D.S. Charnock-Jones, C.L.K. Chan, K.L. Bruner-Tran, K.G. Osteen, B.D. M. Tom, T.-P.D. Fan y S.K. Smith, Antiangiogenic Agents Are Effective Inhibitors of Endometriosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2889-2899 (2003).

H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, S. Fushiki y H. Honjo, Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas, *Fertility & Sterility*, 79, 735-742 (2003).

H.N. Jabbour, S.A. Milne, A.R. Williams, R.A. Anderson y S.C. Boddy, Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors, *Br. J. Cancer*, 85, 1023-1031 (2001).

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

- 5 H.N. Jabbour y S.C. Boddy, Prostaglandin E2 Induces Proliferation of Glandular Epithelial Cells of the Human Endometrium via Extracellular Regulated Kinase 1/2-Mediated Pathway, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 4481-4487 (2003).

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

- 10 M. Kamiyama, A. Pozzi, L. Yang, L. M. DeBusk, R.M. Breyer y P.C. Lin, EP2, a receptor for PGE2, regulates tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell motility and survival, *Oncogene*, 25, 7019-7028 (2006).

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

C.R.J. Kennedy, Y. Zhang, S. Brandon, Y. Guan, K. Coffee, C.D. Funk, M.A. Magnuson, J.A. Oates, M.D. Breyer y R.M. Breyer, Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor, *Nat. Med.*, 5, 217-220 (1999).

- 20 M.W. Laschke, A. Elitzsch, C. Scheuer, B. Vollmar y M.D. Menger, Selective cyclooxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis, *Fertility and Sterility*, 87, 163-171 (2007).

- 25 K.M. Leahy, R.L. Ornberg, Y. Wang, B.S. Zweifel, A.T. Koki y J.L. Masferrer, Cyclooxygenase-2 Inhibition by Celecoxib Reduces Proliferation and Induces Apoptosis in Angiogenic Endothelial Cells in Vivo, *Cancer Res.*, 62, 625-631 (2002).

C.H. Liu, S.-H. Chang, K. Narko, O.C. Trifan, M.-T. Wu, E. Smith, C. Haudenschild, T.F. Lane y T. Hla, Overexpression of Cyclooxygenase-2 Is Sufficient to Induce Tumorigenesis in Transgenic Mice, *J. Biol. Chem.*, 276, 18563-18569 (2001).

- 30 D.T. Liu y A. Hitchcock, Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology, *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 93, 859-862 (1986).

- S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, R. Dallel, K. Okamura y G. Mage, Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats, *Fertility and Sterility*, 82, 1609-1615 (2004a).
- S. Matsuzaki, M. Canis, J.-L. Pouly, A. Wattiez, K. Okamura y G. Mage, 5 Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium, *Fertility and Sterility*, 82, 1309-1315 (2004b).
- S. Narumiya, Y. Sugimoto y F. Ushikubi, Prostanoid receptors: structures, properties, and functions, *Physiol. Rev.*, 79, 1193-226. (1999).
- L.S. Noble, K. Takayama, K.M. Zeitoun, J.M. Putman, D.A. Johns, M.M. 10 Hinshelwood, V.R. Agarwal, Y. Zhao, B.R. Carr y S.E. Bulun, Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 600-606 (1997).
- M. Oshima, J.E. Dinchuk, S.L. Kargman, H. Oshima, B. Hancock, E. Kwong, J.M. Trzaskos, J.F. Evans y M.M. Taketo, Suppression of intestinal polyposis in Apc D716 15 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2), *Cell*, 87, 803-809 (1996).
- M. Oshima, N. Murai, S. Kargman, M. Arguello, P. Luk, E. Kwong, M.M. Taketo y J.F. Evans, Chemoprevention of intestinal polyposis in the ApcD716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, *Cancer Res.*, 61, 1733-1740 (2001).
- H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki y T. Tanaka, Distribution of cyclooxygenase-2 in 20 eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis, *Hum. Reprod.*, 16, 561-566 (2001).
- Y. Ozawa, T. Murakami, M. Tamura, Y. Terada, N. Yaegashi y K. Okamura, A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice, *Fertility and 25 Sterility*, 86, 1146-1151 (2006).
- S. Pelletier, J. Dube, A. Villeneuve, F. Gobeil, Q. Yang, B. Battistini, G. Guillemette y P. Sirois, Prostaglandin E2 increases cyclic AMP and inhibits endothelin-1 production/secretion by guinea-pig tracheal epithelial cells through EP4 receptors, *Br. J. Pharmacol.*, 132, 999-1008 (2001).
- 30 A. Prentice, Regular review: Endometriosis, *BMJ*, 323, 93-95 (2001).
- M.L. Proctor, P.M. Latthe, C.M. Farquhar, K.S. Khan y N.P. Johnson, Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea, *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001896 (2005).

M. Quinn y G. Armstrong, 932-3 (Department of Obstetrics and Gynaecology, Hope Hospital, Manchester, Reino Unido, Inglaterra: Reino Unido, 2004).

H. Reinold, S. Ahmadi, U.B. Depner, B. Layh, C. Heindl, M. Hamza, A. Pahl, K. Brune, S. Narumiya, U. Muller y H.U. Zeilhofer, Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype, J. Clin. Invest., 115, 673-679 (2005).

K.J. Sales y H.N. Jabbour, Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium, Reproduction, 126, 559-567 (2003).

J.A. Sampson, Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 14, 422-429 (1927).

H. Seno, M. Oshima, T.-O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S. Narumiya y M.M. Taketo, Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in ApcD716 mouse intestinal polyps, Cancer Research, 62, 506-511 (2002).

M. Sonoshita, K. Takaku, N. Sasaki, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, S. Narumiya, M. Oshima y M.M. Taketo, Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in ApcD716 knockout mice, Nature Medicine (Nueva York, NY, EEUU), 7, 1048-1051 (2001).

K. Subbaramaiah, L. Norton, W. Gerald y A.J. Dannenberg, Cyclooxygenase-2 Is Overexpressed in HE R-2/neu-positive Breast Cancer. EVIDENCE FOR INVOLVEMENT OF AP-1 AND PEA3, J. Biol. Chem., 277, 18649-18657 (2002).

S.L. Tilley, L.P. Audoly, E.H. Hicks, H.-S. Kim, P.J. Flannery, T.M. Coffman y B.H. Koller, Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor, J. Clin. Invest., 103, 1539-1545 (1999).

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

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell y I.S. Fraser, Nerve fibres in peritoneal endometriosis, Human Reproduction, 21, 3001-3007 (2006a).

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell y I.S. Fraser, High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis, Hum. Reprod., 21, 782-787 (2006b).

T. Tulandi, A. Felemban y M.F. Chen, Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum, *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 8, 95-98 (2001).

C. Von Rokitansky, Ueber uterusdruesen-neubildung in uterus und ovarial sarcomen, *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien*, 37, 577-581 (1860).

5 C.L. Walker, Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma, *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 277-294 (2002).

C.A. Witz, Current concepts in the pathogenesis of endometriosis, *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 42, 566-585 (1999).

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

M.H. Wu, Y. Shoji, M.C. Wu, P.C. Chuang, C.C. Lin, M.F. Huang y S J. Tsai, Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis, *Am. J. Pathol.*, 167, 1061-1069, (2005).

15 K.M. Zeitoun y S.E. Bulun, Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target, *Fertility and Sterility*, 72, 961-969 (1999).

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas potencialmente útiles. Su uso potencial está relacionado, pero no se limita a sus propiedades antagonistas de EP2, que deberían ser útiles en el
20 tratamiento de la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), el síndrome del dolor pélvico crónico, la pubertad precoz, la maduración cervical, el carcinoma de mama, el carcinoma de colon, la poliposis adenomatosa familiar, los adenomas colorrectales, el carcinoma endometrial, el
25 carcinoma de próstata, el carcinoma pulmonar, el carcinoma testicular, el carcinoma gástrico, la degeneración macular, los trastornos de dolor inflamatorios y neuropáticos, el dolor de cáncer, la enfermedad del riñón poliquístico y el síndrome del ovario poliquístico.

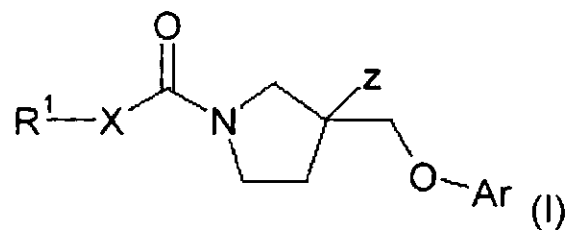
De interés particular son los siguientes trastornos o enfermedades: endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomata), menorragia, adenomiosis, dismenorrea primaria y
30 secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico, enfermedad del riñón poliquístico y síndrome del ovario poliquístico.

En particular, los compuestos y los derivados de la presente invención muestran actividad como antagonistas del receptor-2 (EP2) de prostaglandina E₂ (PGE₂) y pueden ser útiles para un tratamiento en que esté indicado el antagonismo del receptor EP2.

Más en concreto, los compuestos y los derivados de la presente invención pueden ser útiles para tratar la endometriosis y/o los fibroides uterinos (leiomiomata).

Tal como se emplea en la presente, el término "tratar" significa aliviar los síntomas, eliminar las causas de forma temporal o permanente, o prevenir o frenar la aparición de los síntomas. El término "tratamiento" incluye el alivio, la eliminación de las causas (de forma temporal o permanente), o la prevención de los síntomas y trastornos asociados con las indicaciones mencionadas anteriormente. El tratamiento puede ser un pretratamiento, así como un tratamiento cuando aparezcan los síntomas. El tratamiento también puede ser de naturaleza paliativa.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

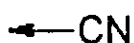
R¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₆ y fluoroalcoxi C₁₋₆, o es un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

X representa un enlace directo, NH u O;

Z se selecciona de



20 y



R^2 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

Ar es un grupo aromático que consiste en 1, 2 ó 3 anillos aromáticos, en los que dichos anillos aromáticos se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y un
 5 anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, y en los que dichos anillos aromáticos, si son 2 o más, pueden estar condensados y/o enlazados por uno o más enlaces covalentes, y en los que dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F,
 10 Cl, CN, OH, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiltio C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2R^4 , NR^5R^6 , $NHSO_2R^7$, $SO_2NR^8R^9$, $CONR^{10}R^{11}$ y $NHCOR^{12}$;

R^4 y R^7 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}
 15 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi pueden ser lineales o ramificados y contienen, cuando resulte aplicable, de 1 a 6 átomos de carbono y, de forma típica, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Los ejemplos
 20 de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Fluoroalquilo y fluoroalcoxi significan, respectivamente, alquilo y alcoxi sustituidos cada uno independientemente con 1 a 3 átomos de flúor. La expresión "cicloalquilo C_3-C_6 " significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 En otra realización, R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , o es un grupo cicloalquilo C_{3-6} .

En otra realización, R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, metoxi, etoxi o metilo.

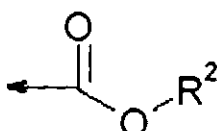
En otra realización, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-etoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-metilfenilo.

En otra realización, R^1 es fenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo o 4-etoxifenilo.

En otra realización, R^1 es 4-metoxifenilo o 4-fluorofenilo.

En otra realización, X es un enlace directo.

En otra realización, Z es



En otra realización, Z es $-\text{CO}_2\text{H}$.

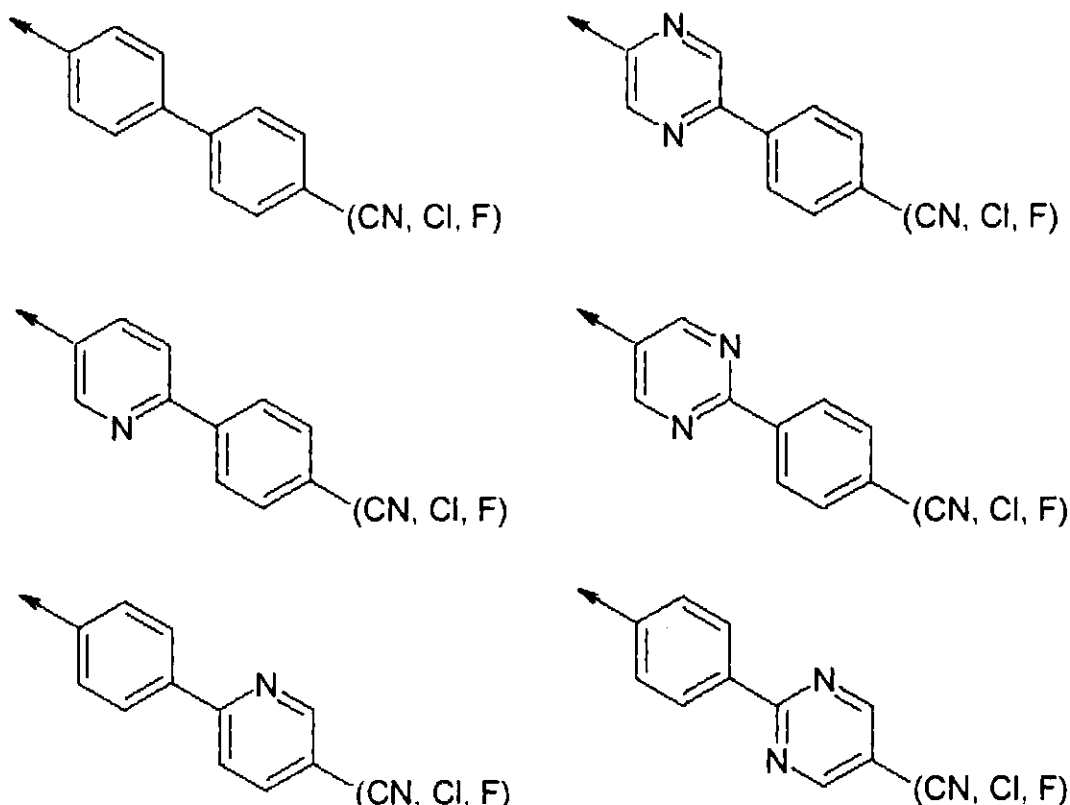
En otra realización, Ar es un grupo aromático que consiste en 1, 2 ó 3 anillos aromáticos, en los que dichos anillos aromáticos se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, (b) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o (c) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno; y en los que dichos anillos aromáticos, si son 2 o más, pueden estar condensados y/o enlazados por uno o más enlaces covalentes, y en los que dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, OH, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiltio C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2R^4 , NR^5R^6 , NHSO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ y NHCOR^{12} .

En otra realización, Ar es fenilo, naftilo, bifenilo, piridinilfenilo, pirimidinilfenilo, fenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, fenilpirazinilo o pirazinilfenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, OH, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiltio C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2R^4 , NR^5R^6 , NHSO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ y NHCOR^{12} .

En otra realización preferida, Ar es fenilo, naftilo, bifenilo, piridinilfenilo, pirimidinilfenilo, fenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, fenilpirazinilo o pirazinilfenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, $-\text{CONH}_2$ y alcoxi C_{1-6} .

En otra realización, Ar es fenilo, naftilo, bifenilo, piridinilfenilo, pirimidinilfenilo, fenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, fenilpirazinilo o pirazinilfenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, -CONH₂, metoxi y etoxi.

5 En otra realización, Ar se selecciona de



En otra realización, Ar es 2,3-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-(4-cianofenil)fenilo, 4-(4-fluorofenil)fenilo, 4-(5-cloropiridin-2-il)fenilo, 4-(5-cianopiridin-2-il)fenilo, 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-cianopirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-aminocarbonilpirimidin-2-il)fenilo, 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo, 2-(4-fluorofenil)piridin-5-ilo, 2-(4-cianofenil)piridin-5-ilo, 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ilo, 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ilo o 5-(4-fluorofenil)pirazin-2-ilo.

Una realización preferida de R¹, X, Z o Ar listados anteriormente pueden combinarse con una cualquiera o más de otras realizaciones preferidas para proporcionar otra realización preferida de un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos preferidos de fórmula (I) se seleccionan de:

ácido 3-(((4'-cianobifenil-4-il)oxi)metil)-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(4-cianofenil)fenilo);

ácido 3-(((4'-cianobifenil-4-il)oxi)metil)-1-(4-metoxibenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(4-cianofenil)fenilo);

5 ácido 3-{{4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoxi}metil}-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo);

ácido 1-(4-clorobenzoi)-3-{{4-(5-cloropiridin-2-il)fenoxi}metil}pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-clorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropiridin-2-il)fenilo);

10 ácido 1-(4-clorobenzoi)-3-{{6-(4-clorofenil)piridin-3-il}oxi}metil}pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-clorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo);

ácido 3-{{4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoxi}metil}-1-(2-metoxibenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 2-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo);

15 ácido 3-{{2-(4-clorofenil)pirimidin-5-il}oxi}metil}-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ilo);

ácido 3-{{4-(5-cianopiridin-2-il)fenoxi}metil}-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cianopiridin-2-il)fenilo);

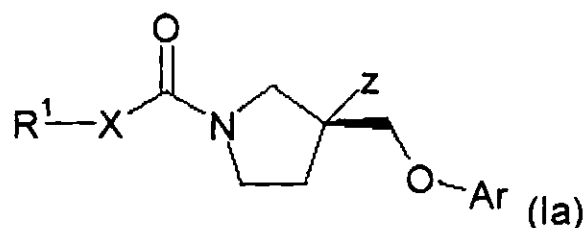
ácido 3-{{4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoxi}metil}-1-(4-metoxibenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo);

25 ácido 3-{{6-(4-clorofenil)piridin-3-il}oxi}metil}-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenil, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo);

ácido 3-{{6-(4-clorofenil)piridin-3-il}oxi}metil}-1-(2-metoxibenzoi)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 2-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo);

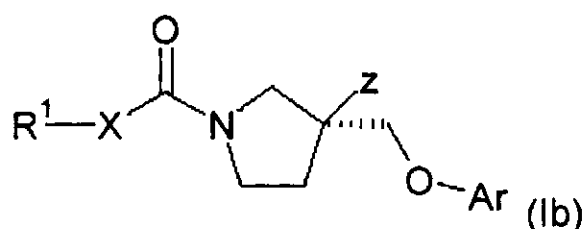
30 o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de cualquiera de ellos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



en la que R¹, X, Ar y Z son como se definió anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula (I), incluyendo todas sus realizaciones y las combinaciones de las realizaciones particulares.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula
5 (Ib)



en la que R¹, X, Ar y Z son como se definió anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula (I), incluyendo todas sus realizaciones y las combinaciones de las realizaciones particulares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen
10 sus sales de adición de ácidos y sus sales básicas.

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

Las sales básicas adecuadas se forman a partir bases que forman sales no
20 tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina,

dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Las hemisales de ácidos y bases también pueden formarse, por ejemplo, las sales hemisulfato y hemicalcio.

- 5 Para un informe acerca de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante uno o más de tres métodos:

- 10 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o la base deseados;

(ii) eliminando un grupo protector lábil frente a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I), o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo una lactona o una lactama, utilizando el ácido o la base deseados;

- 15 o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante una reacción con un ácido o una base apropiados, o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

- 20 Estas tres reacciones se realizan, de forma típica, en disolución. La sal resultante puede retirarse mediante precipitación y recogerse mediante filtración, o puede recuperarse mediante la evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de estar completamente ionizada a estar casi no ionizada.

- 25 Las vías que aparecen a continuación, incluyendo las mencionadas en los ejemplos y las preparaciones, ilustran métodos para sintetizar los compuestos de fórmula (I). Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención, y sus intermedios, pueden fabricarse mediante métodos diferentes a los descritos específicamente en la presente, por ejemplo mediante la adaptación de los métodos descritos en la presente, por ejemplo mediante métodos conocidos en la técnica. Las guías adecuadas para la síntesis, las interconversiones de grupos funcionales, el uso de
- 30 los grupos protectores, etc. son, por ejemplo: "Comprehensive Organic Transformations", de R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry", de J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis", de S. Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis – The Disconnection Approach", de S. Warren,

Las vías que aparecen a continuación ilustran métodos para sintetizar compuestos de fórmula (I). Los expertos en la técnica apreciarán que otros métodos son igualmente viables.

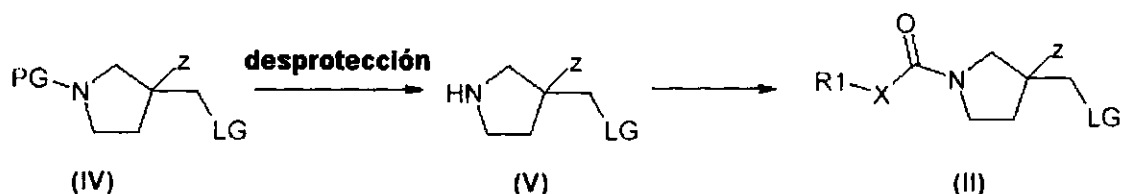
El esquema 1 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I) a través de la formación de éter a partir de los intermedios (II) y (III), si se necesario añadiendo una base adecuada (como carbonato de potasio) y/o aditivo (como yoduro de sodio), y en un disolvente adecuado, en que LG en (II) es un grupo saliente adecuado. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a Cl, Br, I, mesiloxi y tosiloxi.



Las condiciones típicas empleadas implican agitar la pirrolidina de fórmula general (II) y el compuesto de hidroxiarilo de fórmula general (III) junto con carbonato de potasio, carbonato de cesio o 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo, y a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Una alternativa adecuada es utilizar un aditivo (como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio), así como una base. Puede utilizarse cualquier disolvente adecuado en lugar de los mencionados anteriormente. Debe utilizarse al menos un equivalente del compuesto de hidroxiarilo intermedio (III) y al menos un equivalente de la base, y puede utilizarse un exceso de uno o de ambos si se desea. Cuando Z es C(O)O(alquilo C₁₋₈) en el intermedio (II), si se desea que Z = CO₂H de (I), la hidrólisis requerida puede realizarse in situ, añadiendo una base

adecuada y/o agua a la mezcla de reacción después de que haya tenido lugar la formación del éter. Las bases adecuadas para esta hidrólisis incluyen hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

El esquema 2 ilustra la vía para la preparación de los intermedios de pirrolidina de fórmula general (II) a partir de los intermedios protegidos de fórmula general (IV), en que PG es un grupo N-protector adecuado. Puede emplearse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Los grupos protectores de nitrógeno habituales (PG) adecuados para su uso en la presente incluyen terc-butoxicarbonilo (t-Boc), que se retira con facilidad mediante un tratamiento con un ácido, como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico, como diclorometano o 1,4-dioxano, y bencilo, que se retira con facilidad mediante una hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, o mediante un tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo.



Esquema 2

Los compuestos de fórmula (IV) pueden fabricarse mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo haciendo referencia a precedentes bibliográficos y/o a las preparaciones que aparecen en la presente, o su adaptación rutinaria.

El compuesto de fórmula general (V) puede fabricarse mediante la eliminación del grupo N-protector (PG). Por ejemplo, si PG es un grupo bencilo puede retirarse con facilidad mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, o mediante un tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo, o si PG es un grupo benzoilo puede retirarse con facilidad agitando a reflujo en una disolución ácida acuosa.

Cuando X representa un enlace directo, el grupo $-\text{C(O)R}^1$ puede introducirse mediante acilación del intermedio (V) utilizando la química de acilación convencional, como con un ácido adecuado (activado), como un cloruro de ácido R^1COCl o anhídrido $(\text{R}^1\text{CO})_2\text{O}$, para proporcionar los compuestos de fórmula general (II). La acilación se

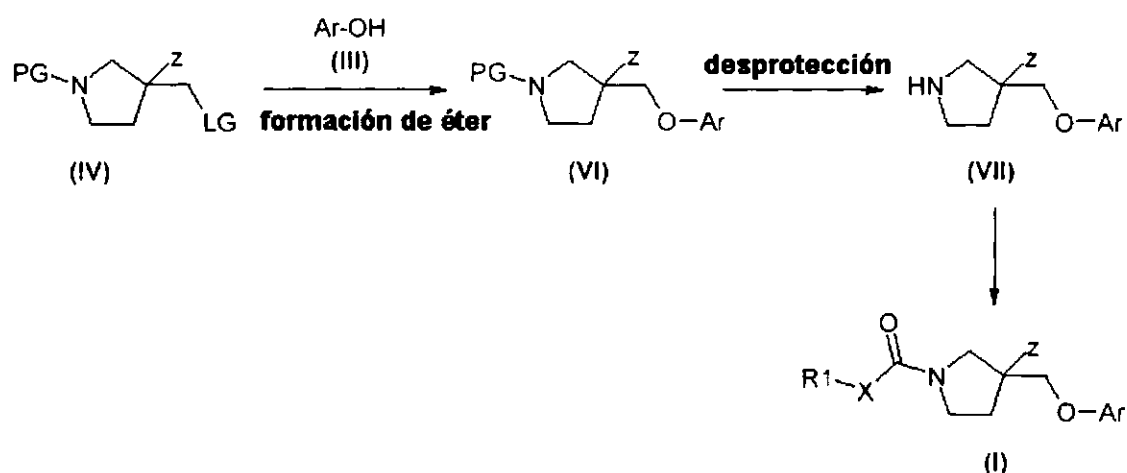
realiza preferiblemente utilizando el cloruro de ácido con una base adecuada, como trietilamina, y en un disolvente, como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano. Los cloruros de ácido R^1COCl están disponibles en el mercado o son muy conocidos por los expertos en la técnica haciendo referencia a precedentes bibliográficos.

- 5 Cuando X representa $-NH-$, el grupo $C(O)NHR^1$ puede introducirse mediante la reacción de los intermedios de fórmula (V) con un isocianato adecuado R^1NCO para proporcionar los compuestos de fórmula (II). La formación de urea se realiza preferiblemente utilizando el isocianato con una base adecuada, como trietilamina, y en un disolvente, como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano. Los isocianatos
- 10 R^1NCO están disponibles en el mercado o son muy conocidos por los expertos en la técnica haciendo referencia a precedentes bibliográficos.

- Cuando X representa $-O-$, puede utilizarse la química de carbamatos convencional para introducir el grupo $C(O)OR^1$. La formación del carbamato se realiza preferiblemente utilizando el clorocarbonato apropiado, $R^1O(CO)Cl$, y los intermedios de fórmula (V) con
- 15 una base adecuada, como bicarbonato de sodio, y en un disolvente, como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano, para proporcionar compuestos de fórmula (II). Los clorocarbonatos $R^1O(CO)Cl$ están disponibles en el mercado o son muy conocidos por los expertos en la técnica haciendo referencia a precedentes bibliográficos.

- Los reactivos/intermedios de fórmula general (III) están disponibles en el mercado
- 20 o son muy conocidos por los expertos en la técnica haciendo referencia a precedentes bibliográficos y/o a las preparaciones en la presente.

 El esquema 3 ilustra la vía utilizada para preparar compuestos de fórmula general (I), en los que el nitrógeno de la pirrolidina está protegido, y $C(O)XR^1$ se introduce en la etapa final.



Esquema 3

En el esquema 3, el intermedio de fórmula general (IV) se hace reaccionar en una reacción de eterificación como se describió previamente en el esquema 1 para proporcionar un intermedio protegido (VI), a partir del cual puede eliminarse el grupo protector de nitrógeno utilizando estrategias de desprotección convencionales para producir un compuesto de fórmula general (VII). Puede utilizarse cualquier grupo protector de nitrógeno (como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

El grupo C(O)XR^1 puede introducirse mediante acilación del intermedio desprotegido (VII), como se describió previamente para el esquema 2. Si $\text{X} = \text{enlace}$, esto puede lograrse preferiblemente a través de un cloruro de ácido con una base adecuada, como trietilamina, y en un disolvente, como diclorometano, 1,1-dicloroetano o tetrahidrofurano. Si $\text{X} = -\text{O}-$, esta reacción se realiza preferiblemente utilizando el clorocarbonato apropiado, $\text{R}^1\text{O(CO)Cl}$, con una base adecuada, como bicarbonato de sodio, y en un disolvente, como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano. Si $\text{X} = -\text{NH}-$, esto puede lograrse preferiblemente a través de un isocianato con una base adecuada, como trietilamina, y en un disolvente, como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano.

Los intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de los intermedios de fórmula (IV) descritos en el esquema 2, en que la pirrolidina puede protegerse con un grupo protector de nitrógeno adecuado (PG), siendo los grupos protectores preferidos t-Boc, bencilo o benzoílo.

Según otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos intermedios de fórmula general (II).

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían desde totalmente amorfos hasta totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en que el material carece de orden de gran alcance al nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, pueden mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. De forma típica, estos materiales no producen patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se les describe de forma más formal como un líquido. Tras calentarse se produce un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, de forma típica de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en que el material tiene una estructura interna ordenada regulada al nivel molecular y produce un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Estos materiales, cuando se calientan suficientemente también muestran propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, de forma típica de primer orden ("punto de fusión").

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

Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para los hidratos orgánicos es el que define los hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con ion metálico (véase, "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", de K.R. Morris (ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre ellas por moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de láctes en los que están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con ion metálico, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua están unidos con fuerza, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en los solvatos de canal y los

compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En estos casos, la no estequiometría será la norma.

También se incluyen dentro del alcance de la invención los complejos de múltiples componentes (diferentes de las sales y los solvatos), en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedante) y cocristales. Estos últimos se definen de forma típica como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en fundido, mediante recristalización a partir de disolventes, o mediante trituración física de los componentes entre sí (véase Chem. Commun., 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M.J. Zaworotko (2004)). Para un informe general de los complejos de múltiples componentes, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto, 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en estado fundido o en disolución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico", y el que surge de la adición de un segundo componente, como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilicos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope, de N.H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

En lo sucesivo, todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen la referencia a sus sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos, y a los solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de sus sales.

Como se indicó anteriormente, los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. Así, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I), que pueden no tener actividad farmacológica en sí mismos o que poseen poca actividad, pueden convertirse en compuestos de fórmula I que tengan la actividad deseada, por ejemplo mediante ruptura hidrolítica, cuando se administran al

cuerpo o sobre éste. Estos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella), y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención pueden producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), su éter, por ejemplo un compuesto en que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I) está reemplazado por (alcanoil C₁-C₆)oximetilo; y

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR, en que R ≠ H), su amida, por ejemplo un compuesto en que, tal como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) está o están reemplazados por alcanóilo(C₁-C₆).

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y, por tanto, pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenoil o alqueniilo son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía puede producirse una isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en los compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la

denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se sigue que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. En el alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que muestren más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de éstos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo *d*/*l*-tartrato o *d*/*l*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía y cristalización fraccionaria.

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

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo un alcohol o, en el caso en que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o un ácido como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereómera resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria y uno o ambos diastereoisómeros pueden convertirse en el correspondiente enantiómero o enantiómeros puros por medios muy conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, de forma típica HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, de forma típica heptano o hexano, que contiene del 0% al 50% en volumen de isopropanol, de forma típica del 2% al 20% y del 0% al 5% en volumen de una alquilamina, de forma típica dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza son posibles dos tipos de cristales diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en el que se produce una forma cristalina homogénea que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en

que se producen dos formas cristalinas en cantidades equimolares que comprenden cada una un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen idénticas propiedades físicas pueden tener propiedades físicas diferentes comparado con el racemato verdadero.

Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds", de E.L. Eliel y S.H. Wilen (Wiley, 1994).

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

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

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este objetivo debido a su facilidad de incorporación y a la facilidad de los medios para su detección.

La sustitución con isótopos más pesados, como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o unos requerimientos reducidos de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, como ^{14}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para estudiar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y las preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

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

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

Los compuestos de la invención dirigidos a un uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como lechos cortos sólidos, polvos o películas mediante métodos como la precipitación, la cristalización, la liofilización, el secado por pulverización o el secado por evaporación. El secado por microondas o por frecuencias de radio también puede utilizarse para este fin.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención diferentes, o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de éstos).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de PDE5. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista de EP2 de fórmula (I) y uno o más inhibidores de PDEV como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis y/o los fibroides uterinos.

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

(i) Preferiblemente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil, por ejemplo comercializado como Viagra®), también conocido como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756); 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 98/49166); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 99/54333); (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también

conocida como 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi}piridin-3-il}-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 99/54333); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 1-(6-
5 etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil)-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, ejemplo 8); 5-[2-isobutoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, ejemplo 15); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-
10 d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, ejemplo 66); 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, ejemplo 124); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, ejemplo 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-
15 metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafilo, IC-351, Cialis®), es decir, el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO 95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8; 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo
20 LEVITRA®), también conocido como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir, el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO 99/24433; el compuesto del ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO 93/07124 (EISA); los compuestos 3 y 14 de Rotella D.P., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; N-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinpropanamida ["DA-
25 8159" (ejemplo 68 del documento WO 00/27848)]; y 7,8-dihidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina y 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-
30 carboxamida (TA-1790); 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencensulfonamida (DA 8159) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(ii) 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3(2H)piridazinona; sal monosódica del ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinoxolinil]-4-piperidincarboxílico; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)fenilmetil-5-metilciclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazlocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8, 9,9a-octahidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi)-3-(2H)piridazinona; l-metil-5-(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona; sal monosódica del ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinoxolinil]-4-piperidincarboxílico; Pharmaprojects nº 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects nº 5051 (Bayer); Pharmaprojects nº 5064 (Kyowa Hakko; véase el documento WO 96/26940); Pharmaprojects nº 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 y 38-9456 (Bayer); FR229934 y FR226807 (Fujisawa); y Sch-51866.

Preferiblemente, el inhibidor de PDEV se selecciona de sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, DA-8159 y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona. Lo más preferiblemente, el inhibidor de PDE5 es sildenafilo y sus sales farmacéuticamente aceptables. El citrato de sildenafilo es una sal preferida.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista de V1a. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista de EP2 de fórmula (I), y uno o más antagonistas de V1a como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis y/ los fibroides uterinos.

Un antagonista del receptor V1a de vasopresina adecuado es, por ejemplo, (4-[4-bencil-5-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo), que es el ejemplo 26 en el documento WO 2004/37809. Otro ejemplo de un antagonista del receptor V1a de vasopresina adecuado es 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazobenzo[e]azuleno, o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, que es el ejemplo 5 en el documento WO 04/074291.

Otros ejemplos de antagonistas del receptor V1a de vasopresina para su uso con la invención son:: SR49049 (Relcovaptan), atosibano (Tractocile®), conivaptano (YM-

087), VPA-985, CL-385004, vasotocina y OPC21268. Además, los antagonistas del receptor V1a descritos en el documento WO 01/58880 son adecuados para su uso en la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación
5 con un agente que disminuya los niveles de estrógeno, o que antagonice el receptor de estrógeno. Por tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contenga un antagonista de EP2 de fórmula (I) y uno o más agentes que disminuyan los niveles de estrógeno, o que antagonicen el receptor de estrógeno, como una combinación preparada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el
10 tratamiento de la endometriosis y/o los fibroides uterinos.

Los agentes que disminuyen los niveles de estrógeno incluyen los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los antagonistas de GnRH y los inhibidores de la síntesis de estrógeno. Los agentes que antagonizan el receptor de estrógeno, es decir, los antagonistas del receptor de estrógeno, incluyen antiestrógenos.

15 Los agonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen leuprorelina (Prostap - Wyeth), buserelina (Suprefact - Shire), goserelina (Zoladex - Astra Zeneca), triptorelina (De-capeptil - Ipsen), nafarelina (Synarel - Searle), deslorelina (Somagard - Shire), e histrelina/suprelina (Ortho Pharmaceutical Corp/Shire).

Los antagonistas de GnRH adecuados para la presente invención incluyen
20 teverelix (también conocido como antarelix), abarelix (Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals Inc.), cetrorelix (Cetrotide - ASTA Medica), elagolix (Neurocrine) y ganirelix (Orgalutran - Organon).

Los antiestrógenos adecuados para la presente invención incluyen tamoxifeno, Faslodex (Astra Zeneca), idoxifeno (véase Coombes et al. (1995), Cancer Res., **55**, 1070-
25 1074), raloxifeno o EM-652 (Labrie, F. et al. (2001), J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., **79**, 213).

Los inhibidores de la síntesis de estrógeno adecuados para la presente invención incluyen inhibidores de aromatasas. Los ejemplos de inhibidores de aromatasas incluyen Formestane (4-OH androstendiona), Exemestane, Anastrozole (Arimidex) y Letroxole.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un ligando de alfa-2-delta. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista de EP2 de fórmula (I) y uno o más

ligandos de alfa-2-delta, como una combinación preparada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis y/o los fibroides uterinos.

Los ejemplos de ligandos de alfa-2-delta para su uso en la presente invención son aquellos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos general o específicamente en el documento US4024175, en particular gabapentina, documento EP641330, en particular pregabalina, documentos US5563175, WO-A-97/33858, WO-A-97/33859, WO-A-99/31057, WO-A-99/31074, WO-A-97/29101, WO-A-02/085839, en particular ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, documento WO-A-99/31075, en particular 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, documento WO-A-99/21824, en particular ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, documentos WO-A-01/90052, WO-A-01/28978, en particular ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, documentos EP0641330, WO-A-98/17627, WO-A-00/76958, en particular ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, documento WO-A-03/082807, en particular ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, documento WO-A-2004/039367, en particular ácido (2S,4S)-4-(3-fluorofenoximetil)pirrolidin-2-carboxílico, ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxílico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, documentos EP1178034, EP1201240, WO-A-99/31074, WO-A-03/000642, WO-A-02/22568, WO-A-02/30871, WO-A-02/30881 WO-A-02/100392, WO-A-02/100347, WO-A-02/42414, WO-A-02/32736 y WO-A-02/28881, todos los cuales se incorporan en la presente como referencia.

Los ligandos de alfa-2-delta preferidos para su uso en la combinación de la presente invención incluyen gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

5 Los ligandos de alfa-2-delta particularmente preferidos para su uso en la combinación de la presente invención se seleccionan de gabapentina, pregabalina, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina y (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de
10 ellos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de oxitocina. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que contiene un antagonista de EP2 de fórmula (I) y uno o más antagonistas de oxitocina, como una combinación preparada para el uso
15 simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la endometriosis y/o los fibroides uterinos.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de oxitocina adecuados para la presente invención son atosibano (Ferring AB), barusibano (Ferring AB), TT-235 (Northwestern University) y AS-602305 (Serono SA).

20 Los contenidos de las solicitudes de patentes publicadas mencionadas anteriormente y, en particular, las fórmulas generales de los compuestos terapéuticamente activos de las reivindicaciones y de los compuestos ejemplificados en ellas, se incorporan en la presente en su totalidad como referencia.

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

- (i) inhibidor de aromatasas;
- (ii) modulador del receptor de la hormona nuclear;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- 30 (v) inhibidor de quinasas;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil transferasa;
- (vii) antagonista del receptor de prostanoïdes;
- (viii) inhibidor de la prostaglandina sintetasa;

- (ix) bioflavonoide;
- (x) agente alquilante;
- (xi) modulador de microtúbulos, por ejemplo estabilizante de microtúbulos;
- (xii) inhibidor de la topoisomerasa I;
- 5 (xiii) inhibidor de proteasas;
- (xiv) antagonista del receptor de quimioquinas;
- (xv) moduladores de receptores neuroendocrinos; o
- (xvi) anticuerpos anti-NGF, por ejemplo tanezumab.

Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que
10 contiene un antagonista de EP2 de fórmula (I) y uno cualquiera o más de los siguientes:

- (i) inhibidor de aromatasas;
- (ii) modulador del receptor de la hormona nuclear;
- (iii) inhibidor de la angiogénesis;
- (iv) inhibidor de VEGF;
- 15 (v) inhibidor de quinasas;
- (vi) inhibidor de la proteína farnesil transferasa;
- (vii) antagonista del receptor de prostanoïdes;
- (viii) inhibidor de la prostaglandina sintetasa;
- (ix) bioflavonoide;
- 20 (x) agente alquilante;
- (xi) modulador de microtúbulos, por ejemplo estabilizante de microtúbulos;
- (xii) inhibidor de la topoisomerasa I;
- (xiii) inhibidor de proteasas;
- (xiv) antagonista del receptor de quimioquinas;
- 25 (xv) moduladores de receptores neuroendocrinos; o
- (xvi) anticuerpos anti-NGF, por ejemplo tanezumab;

como una preparacion combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el
tratamiento de la endometriosis y/o los fibroides uterinos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán como una
30 formulación en asociación con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos
farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se emplea en la presente para
describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La
elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores como el modo de

administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán evidentes para los expertos en la técnica. Estas composiciones y los métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o una administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contengan nanopartículas o múltiples partículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo las que están rellenas de líquido); productos para mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizados; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden de forma típica un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes suspensores. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en formas de dosificación de disolución rápida, de disgregación rápida, como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patentes, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede formar desde 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, de forma más típica desde 5% en peso hasta el 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen en general un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona,

metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

5 Los ligantes se emplean en general para impartir cualidades adhesivas a una formulación en comprimidos. Los ligantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, como lactosa (monohidrato, 10 monohidrato secada por pulverización, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 15 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también pueden contener lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden en general 20 del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.

Los ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente 80% del 25 fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso del ligante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso del diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso del disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% del lubricante.

Las mezclas para comprimidos pueden prensarse directamente o con rodillos para 30 formar comprimidos. Las mezclas para comprimidos o porciones de las mezclas pueden granularse en húmedo, como alternativa en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o extrusionarse antes de formar el comprimido. La formulación final puede

comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; incluso puede estar encapsulada.

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

- 5 Las películas orales consumibles son, de forma típica, formas de dosificación en película fina flexibles solubles en agua o que se hinchan en agua que pueden disolverse con rapidez o ser mucoadhesivas, y comprenden de forma típica un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un ligante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulgente, un agente modificador de la viscosidad y un
- 10 disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar mas de una función.

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

- 15 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes salivares, agentes enfriantes, codisolventes (incluyendo aceites), emulgentes, agentes de relleno, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

- 20 Las películas según la invención se preparan de forma típica mediante el secado por evaporación de películas finas acuosas revestidas sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en un horno o tunel de secado, de forma típica un secador de revestimiento combinado, o liofilizando o con aspiradora.

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

- 25 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EEUU nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y revestidas, pueden encontrarse en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001). El uso de una goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.
- 30

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

intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

5 Las formulaciones parenterales son, de forma típica, disoluciones acuosas que pueden contener excipientes, como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de modo más adecuado como una disolución no acuosa estéril o como una forma secada para ser utilizada junto con un vehículo adecuado, como agua apirógena estéril.

10 La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede realizarse con facilidad utilizando técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

15 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que tengan una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para la administración como una formulación depot implantada que proporcione una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen los implantes de estenosis revestidos con el fármaco y semisólidos y suspensiones que comprendan microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-co-glicólico) (PGLA) cargadas de fármaco.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica (intra)dérmica o transdérmica a la piel o las mucosas. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, ungüentos, polvos finos, vendas, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración (véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre, 1999).

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

Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, de manera típica en forma de un polvo seco (por sí solo, como una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo mezclados con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) en un inhalador de polvo seco, como un pulverizado en aerosol en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que emplee la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para un uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o una suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la dispersión, la solubilización o la liberación extendida del ingrediente activo, uno o varios propelentes como disolvente, y un tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el producto de fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (de forma típica, menos que 5 micras). Esto puede lograrse mediante cualquier método de fraccionamiento apropiado, como trituración con chorro espiral, trituración con chorro en lecho fluido, un procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada, como lactosa o almidón, y un modificador de la actuación, como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra

o estar en forma del monohidrato, preferiblemente éste último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

5 Una formulación en disolución adecuada para su uso en un atomizador que emplea la electrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento, y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Otros disolventes que pueden utilizarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

10 Pueden añadirse aromas adecuados, como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sodio, a las formulaciones de la invención previstas para la administración inhalada/intranasal.

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

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional pero pueden utilizarse diversas alternativas según sea apropiado.

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

25 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contengan polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, su velocidad de disolución, para enmascarar el sabor, para mejorar su biodisponibilidad y/o su estabilidad para su uso en cualquier de los modos de administración mencionados anteriormente.

30 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, en general resultan útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como un aditivo auxiliar, es decir,

como vehículo, diluyente o solubilizante. Para este objetivo, las ciclodextrinas que se emplean más habitualmente son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

5 Aunque pueda resultar deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo para tratar una enfermedad o un trastorno concretos, se encuentra dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, puedan combinarse de manera conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración
10 de las composiciones.

Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y un medio para contener dichas composiciones por separado, como un recipiente, una botella dividida o un sobre laminado dividido. Un ejemplo de este
15 kit es el envase de blíster familiar utilizando para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones
20 separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende, de forma típica, instrucciones para la administración y puede proporcionarse con lo que se denomina ayuda para la memoria.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención se encuentra, de forma típica, en el intervalo de <1 mg a 100
25 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de <1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de <1 mg a 500 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas y puede, según la consideración del médico, estar fuera del intervalo típico que se ofrece en la presente.

30 Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tenga un peso de aproximadamente 60 kg a 80 kg. El médico será capaz de determinar las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, como los niños y los ancianos.

Tal como se emplea en la presente, el término "tratar" significa aliviar los síntomas, eliminar las causas de forma temporal o permanente, o prevenir o frenar la aparición de los síntomas. El término "tratamiento" incluye el alivio, la eliminación de las causas (de forma temporal o permanente), o la prevención de los síntomas y trastornos asociados con la endometriosis y/o el leiomioma uterino. El tratamiento puede ser un pretratamiento, así como un tratamiento cuando aparezcan los síntomas.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen utilidad como antagonistas de EP2 para el tratamiento de diversos estados de enfermedad. Preferiblemente, dichos antagonistas de EP2 muestran una potencia funcional en el receptor EP2, expresada como IC_{50} , menor que aproximadamente 1000 nM, más preferiblemente menor que 500 nM, aún más preferiblemente menor que aproximadamente 100 nM y todavía más preferiblemente menor que aproximadamente 50 nM, en que dicha medición de IC_{50} de la potencia funcional en EP2 puede realizarse utilizando el protocolo 1 que aparece a continuación. Utilizando este ensayo, los ejemplos que aparecen a continuación en la presente de compuestos según la presente invención muestran una potencia funcional en el receptor EP2 expresada como una IC_{50} menor que 1000 nM.

Los compuestos preferidos en la presente muestran una potencia funcional en el receptor EP2, según se definió anteriormente en la presente, y son selectivos para EP2 frente a DP1. Preferiblemente, dichos antagonistas de EP2 tienen selectividad para EP2 frente a DP1, en los que dichos antagonistas del receptor EP2 son al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 20 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, aún todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor EP2 comparado con el receptor DP1, en las que dichas evaluaciones de selectividad relativa están basadas en la medición de las potencias funcionales en DP1 y EP2 que pueden realizarse utilizando los ensayos descritos en la presente. La actividad DP1 se mide utilizando el protocolo 2 que aparece a continuación.

Preferiblemente, dichos antagonistas de EP2 tienen selectividad para EP2 frente a EP4, en los que dichos antagonistas del receptor EP2 son al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al

menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor EP2 comparado con el receptor EP4, en las que dichas evaluaciones de selectividad relativa están basadas en la medición de las potencias funcionales en EP4 y EP2 que pueden realizarse utilizando los ensayos descritos en la presente. La actividad EP4 se mide utilizando el protocolo 3 que aparece a continuación.

Se prefieren más los antagonistas de EP2 que tienen selectividad para EP2 frente a DP1 y EP4, en los que dichos antagonistas del receptor EP2 son al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 1000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor EP2 comparado con los receptores DP1 y EP4.

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse utilizando los protocolos indicados a continuación.

1.0 Medición de la potencia antagonista in vitro (IC_{50}) de los compuestos frente al receptor EP2 de prostaglandina human recombinante en células CHO

El receptor E2 de prostaglandina (EP2) está acoplado a Gs, y el agonismo del receptor por PGE2 produce la activación de enzimas adenilato ciclasas intracelulares que sintetizan la molécula señalizadora del segundo mensajero, la adenosina monofosfato 3',5'-cíclica (AMPc). Se estimulan células CHO que expresan el receptor EP2 humano recombinante con PGE2 (5 nM) equivalente a aproximadamente valores de EC_{50} , para producir la señal de AMPc máxima. Se midió la disminución en los niveles de AMPc tras el tratamiento de células con EP2 recombinante estimuladas con los compuestos antagonistas potenciales, y la potencia (IC_{50}) se calcula como sigue.

Una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectada con ADNc de longitud completa que codifica la prostaglandina E2 humana se estableció utilizando métodos de biología molecular convencionales. Los compuestos de ensayo se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 4 mM. Se preparó una dilución en serie con un incremento de unidades semilogarítmicas de 11 puntos del compuesto de ensayo en DMSO, después se diluyó 1 a 40 en un tampón formado por disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y tensioactivo Pluronic F-127 al 0,05%. Se recolectaron células recién

cultivadas con 80-90% de confluencia y se resuspendieron en 90% de medio de crecimiento/10% de DMSO. Las células se congelaron utilizando un congelador plano y se conservaron en partes alícuotas congeladas en crioviales en nitrógeno líquido hasta el día del experimento. Un vial de células se descongeló en un baño de agua a 37°C durante 2 min y después se trasladó a 10 ml de medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM). Las células entonces se centrifugaron durante 5 min a 1000 g y el sedimento se resuspendió a 1.000.000 células/ml en DMEM. Se añadieron 5.000 células (5 ul) a 5 ul de la dilución en serie del compuesto en una placa de ensayo de 384 pocillos y se preincubó durante 30 min a 37°C. Se añadieron 5 ul de agonista (PGE2 15 nM en PBS para producir FAC 5 nM) y las placas se volvieron a incubar durante 90 min a 37°C. Entonces se midió la concentración de AMPc relativa en cada pocillo utilizando un método de complementación de fragmentos de la enzima β -galactosidasa adquirido en forma del kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare, Reino Unido. Las lecturas de luminiscencia tomadas de cada pocillo de ensayo se convirtieron en porcentaje de efecto con relación al máximo de pocillos control que corresponde a 30 uM de ácido 6-cloro-2-(4-pentiloxibenzoil)-1H-indol-3-il]acético (preparado según los métodos indicados en el documento WO 9935130), que ha demostrado producir un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a diagramas de $\log_{10}$ de concentración del inhibidor frente al porcentaje del efecto. Se determinaron las estimaciones de IC_{50} como la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto a medio camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de dosis-respuesta sigmoidal. Cada experimento incluía una determinación de IC_{50} para el compuesto de la bibliografía como patrón para rastrear la coherencia del ensayo y para permitir una comparación justa entre los valores obtenidos en diferentes experimentos. Se emplea la EC_{50} de PGE2 en combinación con la concentración del ligando en el ensayo para determinar los valores de K_i para la respuesta a la dosis del antagonista utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. Después se realiza una curva de respuesta a la dosis del agonista para cada experimento utilizando la misma incubación que para la placa del antagonista.

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

El receptor D1 de prostaglandina (DP1) está acoplado a Gs, y el agonismo del receptor por PGE2 produce la activación de enzimas adenilato ciclasas intracelulares que sintetizan la molécula señalizadora del segundo mensajero, la adenosina monofosfato

3',5'-cíclica (AMPc). Se estimulan células CHO que expresan el receptor DP1 humano recombinante con BW245C (10 nM) equivalente a aproximadamente valores de EC₅₀, para producir la señal de AMPc máxima. Se midió la disminución en los niveles de AMPc tras el tratamiento de células con DP1 recombinante estimuladas con los compuestos antagonistas potenciales, y la potencia (IC₅₀) se calcula como sigue.

Una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectada con ADNc de longitud completa que codifica la prostaglandina D1 humana se estableció utilizando métodos de biología molecular convencionales. Los compuestos de ensayo se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 4 mM. Se preparó una dilución en serie con un incremento de unidades semilogarítmicas de 11 puntos del compuesto de ensayo en DMSO, después se diluyó 1 a 40 en un tampón formado por disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y tensioactivo Pluronic F-127 al 0,05%. Se recolectaron células recién cultivadas con 80-90% de confluencia y se resuspendieron en 90% de medio de crecimiento/10% de DMSO. Las células se congelaron utilizando un congelador plano y se conservaron en partes alícuotas congeladas en crioviales en nitrógeno líquido hasta el día del experimento. Un vial de células se descongeló en un baño de agua a 37°C durante 2 min y después se trasladó a 10 ml de medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM). Las células entonces se centrifugaron durante 5 min a 1000 g y el sedimento se resuspendió a 1.000.000 células/ml en DMEM. Se añadieron 5.000 células (5 ul) a 5 ul de la dilución en serie del compuesto en una placa de ensayo de 384 pocillos y se preincubó durante 30 min a 37°C. Se añadieron 5 ul de agonista (BW245C 30 nM en PBS para producir FAC 10 nM) y las placas se volvieron a incubar durante 90 min a 37°C. Entonces se midió la concentración de AMPc relativa en cada pocillo utilizando un método de complementación de fragmentos de la enzima β -galactosidasa adquirido en forma del kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare, Reino Unido. Las lecturas de luminiscencia tomadas de cada pocillo de ensayo se convirtieron en porcentaje de efecto con relación al máximo de pocillos control que corresponde a 30 uM de S-5751, que ha demostrado producir un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a diagramas de log₁₀ de concentración del inhibidor frente al porcentaje del efecto. Se determinaron las estimaciones de IC₅₀ como la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto a medio camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de dosis-respuesta sigmoidal. Cada experimento incluía una determinación de IC₅₀ para el compuesto de la bibliografía como patrón para rastrear la coherencia del ensayo y para

permitir una comparación justa entre los valores obtenidos en diferentes experimentos. Se emplea la EC50 de BW245C en combinación con la concentración del ligando en el ensayo para determinar los valores de K_i para la respuesta a la dosis del antagonista utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. Después se realiza una curva de respuesta a la dosis del agonista para cada experimento utilizando la misma incubación que para la placa del antagonista.

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

El receptor E3 de prostaglandina (EP4) está acoplado a G_s , y el agonismo del receptor por PGE2 produce la activación de enzimas adenilato ciclasas intracelulares que sintetizan la molécula señalizadora del segundo mensajero, la adenosina monofosfato 3',5'-cíclica (AMPc). Se estimulan células CHO que expresan el receptor EP4 humano recombinante con PGE2 (6 nM) equivalente a aproximadamente valores de EC50, para producir la señal de AMPc máxima. Se midió la disminución en los niveles de AMPc tras el tratamiento de células con EP2 recombinante estimuladas con los compuestos antagonistas potenciales, y la potencia (IC_{50}) se calcula como sigue.

Una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectada con ADNc de longitud completa que codifica la prostaglandina E4 humana se estableció utilizando métodos de biología molecular convencionales. Los compuestos de ensayo se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 4 mM. Se preparó una dilución en serie con un incremento de unidades semilogarítmicas de 11 puntos del compuesto de ensayo en DMSO, después se diluyó 1 a 40 en un tampón formado por disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y tensioactivo Pluronic F-127 al 0,05%. Se recolectaron células recién cultivadas con 80-90% de confluencia y se resuspendieron en 90% de medio de crecimiento/10% de DMSO. Las células se congelaron utilizando un congelador plano y se conservaron en partes alícuotas congeladas en crioviales en nitrógeno líquido hasta el día del experimento. Un vial de células se descongeló en un baño de agua a 37°C durante 2 min y después se trasladó a 10 ml de medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM). Las células entonces se centrifugaron durante 5 min a 1000 g y el sedimento se resuspendió a 1.000.000 células/ml en DMEM. Se añadieron 5.000 células (5 μ l) a 5 μ l de la dilución en serie del compuesto en una placa de ensayo de 384 pocillos y se preincubó durante 30 min a 37°C. Se añadieron 5 μ l de agonista (PGE2 6 nM en PBS para producir FAC 2 nM) y las placas se volvieron a incubar durante 90 min a 37°C. Entonces se midió

la concentración de AMPc relativa en cada pocillo utilizando un método de complementación de fragmentos de la enzima β-galactosidasa adquirido en forma del kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare, Reino Unido. Las lecturas de luminiscencia tomadas de cada pocillo de ensayo se convirtieron en porcentaje de efecto con relación al máximo de pocillos control que corresponde a 30 uM de ácido 4-((S)-1-[5-cloro-2-(4-clorobenciloxi)benzoilamino]etil)benzoico (documento WO 20055105733), que ha demostrado producir un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a diagramas de log₁₀ de concentración del inhibidor frente al porcentaje del efecto. Se determinaron las estimaciones de IC₅₀ como la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto a medio camino entre las asíntotas inferior y superior de la curva de dosis-respuesta sigmoidal. Cada experimento incluía una determinación de IC₅₀ para el compuesto de la bibliografía como patrón para rastrear la coherencia del ensayo y para permitir una comparación justa entre los valores obtenidos en diferentes experimentos. Se emplea la EC50 de PGE2 en combinación con la concentración del ligando en el ensayo para determinar los valores de Ki para la respuesta a la dosis del antagonista utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. Después se realiza una curva de respuesta a la dosis del agonista para cada experimento utilizando la misma incubación que para la placa del antagonista.

20 **Datos biológicos in vitro obtenidos utilizando el anterior protocolo 1**

Ejemplo nº	Ki de EP2 (nM)
1	0,633
2	0,344
3	24,4
4	82,1
5	1,64
6	102
7	2,97
8	10,9
9	520
10	0,741
11	28,9

12	4,82
13	333
14	522
15	84,7
16	0,692
17	2,01
18	17,2
19	2,35
20	89
21	4,09
22	142
23	94,6
24	42,7
25	192
26	0,0376
27	4,34
28	0,334
29	28,2
30	0,461
31	282
32	0,735
33	141
34	0,743
35	105
36	1,16
37	30,3
38	3,08
39	48,1
40	2,36
41	66,9
42	2,93

43	145
44	3,83
45	170
46	23,7
47	226
48	43,8
49	124
50	1,88
51	19,3
52	134
53	17,5
54	389
55	28,9
56	466
57	29,4
58	884
59	98,1
60	979
61	26,2
62	868
63	174
64	621
65	175
66	3,3
67	85,7
68	14,6
69	309
70	22,7
71	23,9
72	25,5
73	459

74	35,6
75	504
76	158
77	213
78	511
79	21,3
80	344
81	55,5
82	524
83	119
84	438
85	7,29
86	5,36
87	225
88	14,9
89	252
90	4,16
91	37,4
92	7,81
93	165
94	431
95	1,03
96	178
97	1,89
98	260
99	1,99
100	518
101	3,59
102	160
103	3,77
104	392

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

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de ser más potentes, tener una duración de la acción más larga, tener un intervalo de actividad más amplio, ser
5 más estables, tener menos efectos secundarios o ser más selectivos, o tener otras propiedades más útiles que los compuestos de la técnica anterior.

Por tanto, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable;
- (ii) un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su derivado
10 farmacéuticamente aceptable;
- (iii) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iv) un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable o una
15 composición de éstos, para su uso como un medicamento;
- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable o una composición de éstos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la
20 adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico, enfermedad del riñón poliquística o síndrome del ovario poliquístico;
- (vi) un uso como en (v), en que la enfermedad o el trastorno es la endometriosis y/o los fibroides uterinos (leiomiomata);
- (vii) un método para el tratamiento de un mamífero para trara la endometriosis, los
25 fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), síndrome del dolor pélvico crónico, enfermedad del riñón poliquística o síndrome del ovario poliquístico, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con su derivado farmacéuticamente aceptable o con una
30 composición de éstos;
- (viii) un método como en (vii), en que la enfermedad o el trastorno es la endometriosis y/o los fibroides uterinos (leiomiomata);
- (ix) nuevos intermedios como se describen en la presente;

(x) una combinación como se describe en la presente.

Otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las reivindicaciones.

Las preparaciones y los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la invención pero no limitan la invención de ninguna manera. Todos los materiales de partida
5 están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía en columna de resolución rápida se realizó utilizando gel de sílice Merck 60 (9385). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice Merck 60 (5729). " R_f " representa la distancia que recorre un compuesto dividida entre la distancia que recorre el frente de disolvente en una placa de TLC. Los puntos de
10 fusión se determinaron utilizando un aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir. La RMN se realizó utilizando un espectrómetro de RMN a 400 MHz Varian-Unity Inova o un espectrómetro de RMN a 400 MHz Varian Mercury. Las espectroscopía de masas se realizó utilizando un espectrómetro de masas de electronebulización de único cuadrupolo Finnigan Navigator o un espectrometro de masas APCI Finnigan aQa.

15 Cuando se indica que los compuestos se prepararon de una manera descrita previamente para una preparación o ejemplo anterior, los expertos en la técnica apreciarán que los tiempos de reacción, el número de equivalentes de los reactivos y las temperaturas de la reacción pueden haberse modificado para cada reacción específica, y que no obstante puede resultar necesario o deseable emplear diferentes condiciones de
20 tratamiento o purificación.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en que se emplean las siguientes abreviaturas y definiciones:

APCI: espectro de masas de ionización química a presión atmosférica

a: ancho

25 δ : desplazamiento químico

d: doblete

DMF: N,N-dimetilformamida

ES: ionización de electronebulización

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

30 LRMS: espectro de masas de baja resolución

m: multiplete

Me: metilo

m/z: pico del espectro de masas

RMN: resonancia magnética nuclear

g: gramo

mg: miligramo

Rt: tiempo de retención

5 s: singulete

MP: material de partida

t: triplete

(±): mezcla racémica

10 Para evitar dudas, los compuestos nombrados en la presente se han nombrado utilizando el programa informático ACD Labs Name Software v7.11™.

Para todos los compuestos de los siguientes ejemplos y preparaciones que se han analizado mediante LCMS se empleó el sistema 1, a menos que se indique lo contrario. Se han empleado cuatro sistemas de LCMS diferentes a lo largo de estas secciones como se describe a continuación.

15 **Sistema 1 – Ensayo ácido de 6 minutos:**

A: ácido fórmico al 0,1% en agua

B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Columna: fase C18 Phenomenex Luna, 50 x 4,6 mm, con un tamaño de partícula de 5 micras

20 Gradiente: A al 95-5% a lo largo de 3 min, 1 min de mantenimiento, 1 ml/min

UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 50°C

Sistema 2 – Ensayo ácido de 2 minutos:

A: ácido fórmico al 0,1% en agua

25 B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Columna: fase C18 Fortis Pace, 20 x 2,1 mm, con un tamaño de partícula de 3 micras

Gradiente: A al 70-2% a lo largo de 1,8 min, 0,2 min de mantenimiento, 1,8 ml/min

UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 75°C

30 **Sistema 3 – Espectro de masas:**

ESCI: MS

Disolvente: amoníaco 20 mM, 1 minuto de ensayo

Sistema 4 – Ensayo ácido de 5 minutos:

- A: TFA al 0,0375% en agua
- B: TFA al 0,01875% en acetonitrilo
- Columna: Ymc ODS-AQ, 50 x 2 mm, con un tamaño de partícula de 5 micras
- Gradiente: A al 90-10% a lo largo de 4,7 min, 1 min de mantenimiento, 0,8 ml/min
- 5 Temperatura: 50°C

Modelo del espectrómetro de masas: Agilent 1956A

Modo de ionización: API-ES

Polaridad: positiva

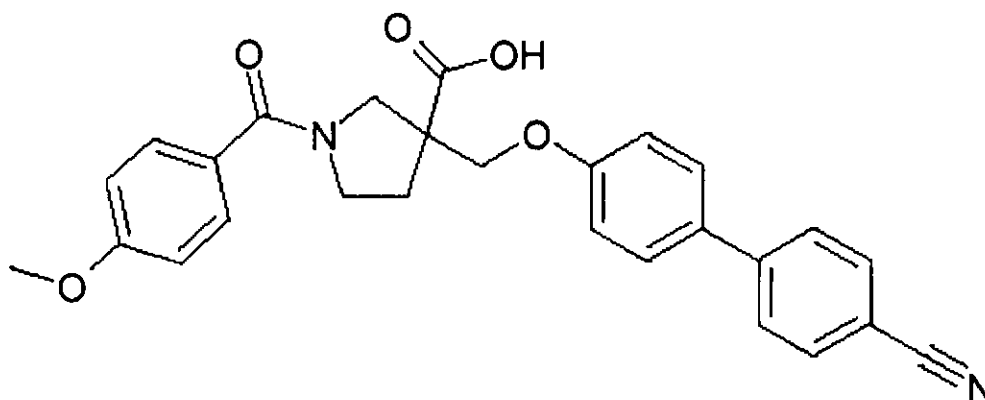
10

Cuando se purifican compuestos individuales mediante una cromatografía líquida de alta resolución, a menos que se indique lo contrario, se emplea uno de los dos métodos que aparecen a continuación.

	Método a	Método b
Columna	Sunfire C18, 4,6 x 50 mm di	Xterra, 4,6 x 50 mm di
Temperatura	Ambiente	Ambiente
Fase móvil A	Ácido fórmico al 0,05% en agua	Amoniacó al 0,05% en agua
Fase móvil B	Ácido fórmico al 0,05% en acetonitrilo	Amoniacó al 0,05% en acetonitrilo
Gradiente - inicial	B al 5%	B al 5%
Tiempo 0 min	B al 5%	B al 5%
Tiempo 3 min	B al 98%	B al 98%
Tiempo 4 min	B al 98%	B al 98%
Tiempo 4,1 min	B al 5%	B al 5%
Tiempo 5 min	B al 5%	B al 5%
Caudal	1,5 ml/min	1,5 ml/min
Volumen de inyección	5 µl	5 µl

15

Ejemplo 1: Ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (enantiómero 1)



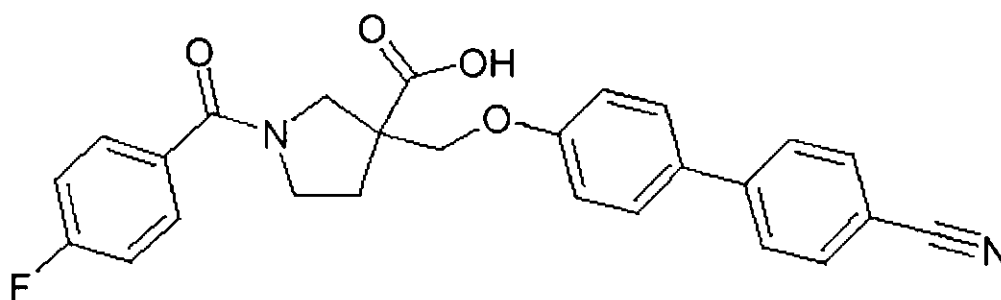
Se añadió trimetilsilanoato de sodio (72,1 g) y agua (7,72 ml, 428,6 mmol) a una disolución agitada de éster etílico del ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la preparación 28a) (207,7 g, 428,6 mmol) en acetonitrilo (2090 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se repartió entre acetato de etilo (2000 ml) y una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno (2000 ml, 2 M). La capa orgánica se lavó con agua (1000 ml) y después se concentró a presión reducida para producir una espuma naranja pálido. Ésta se recrystalizó dos veces, en acetato de etilo (700 ml) y después en alcohol isopropílico (700 ml) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (107,2 g, 55%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1,89-2,05 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,96-4,23 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 4H)

LCMS (sistema 4), Rt 2,18 min, ES m/z 457 [MH] $^+$

Esta metodología se denomina en lo sucesivo método de hidrólisis A.

Ejemplo 2: Ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (enantiómero 1)

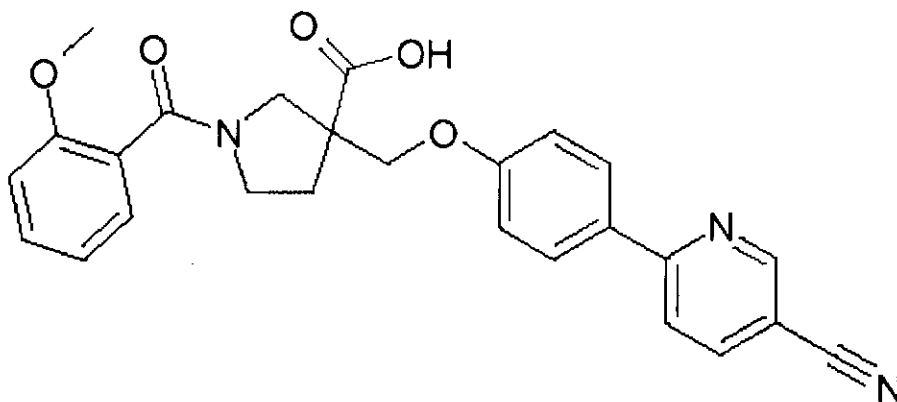


Se añadió hidróxido de litio (16 mg, 0,67 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la preparación 29, pico 2) (105 mg, 0,22 mmol) en etanol (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el etanol, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa de HCl 2 M (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para producir un sólido blanco. Éste se recrystalizó en alcohol isopropílico (2,5 ml) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (76 mg, 77%).

LCMS, Rt 3,06 min, ES m/z 445 [MH]⁺

Esta metodología se denomina en lo sucesivo método de hidrólisis B.

Ejemplo 3: Ácido 3-(4-(5-cianopiridin-2-il)feniloximetil)-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (*enantiómero 1*)



Se añadió trimetilsilanolato de potasio (14 mg, 0,10 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)feniloximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la preparación 43, pico 1) (40 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se

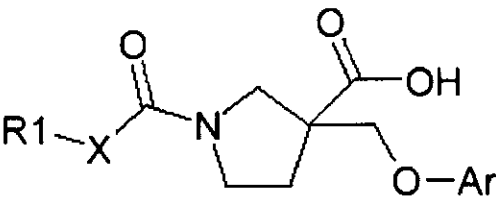
concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa de HCl 2 M (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y después se concentró a presión reducida para producir una goma incolora. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y después con amoniaco metanólico, para producir el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 48%).

LCMS, Rt 2,79 min, ES m/z 458 [MH]⁺

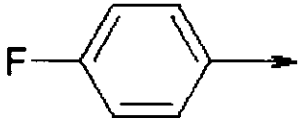
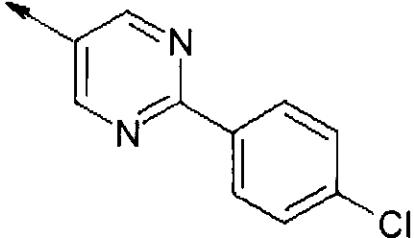
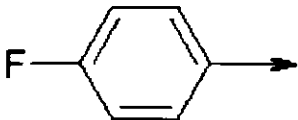
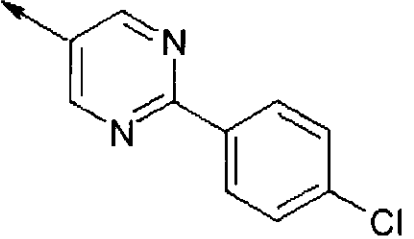
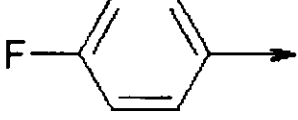
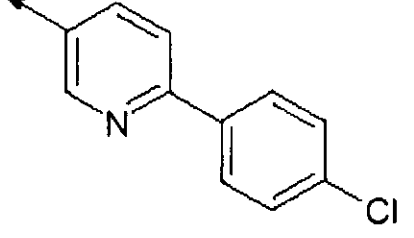
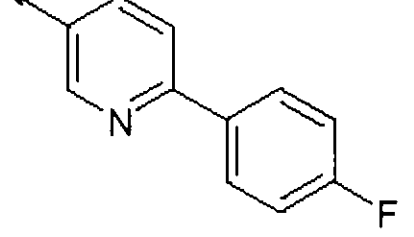
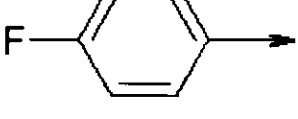
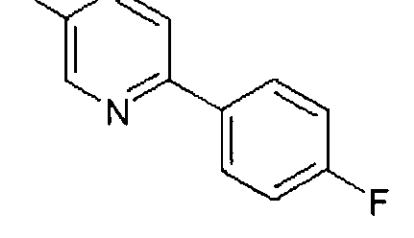
Esta metodología se denomina en lo sucesivo método de hidrólisis C.

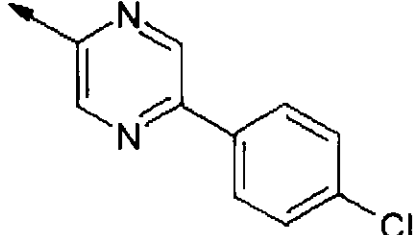
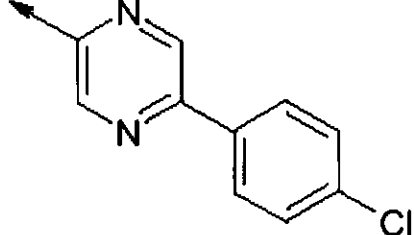
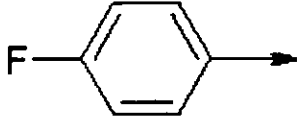
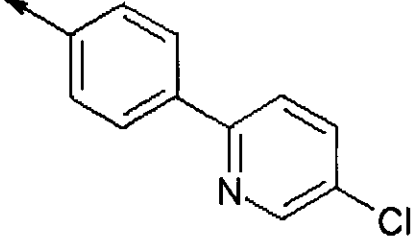
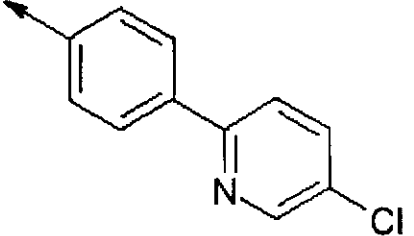
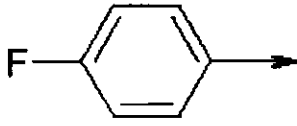
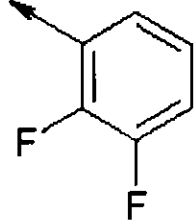
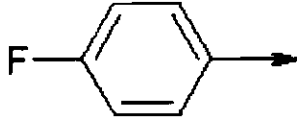
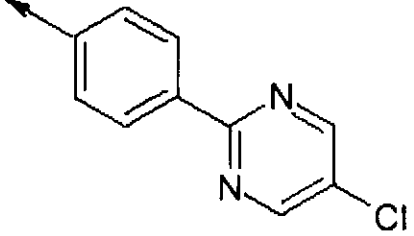
En los ejemplos 4-7, 10-13, 15-16, 26-28 y 86-104 que aparecen a continuación, el “enantiómero 1” se preparó a partir de la fracción del “pico 1” del correspondiente intermedio descrito en la sección de preparaciones, y el “enantiómero 2” se preparó a partir de la fracción del “pico 2” del correspondiente intermedio descrito en la sección de preparaciones.

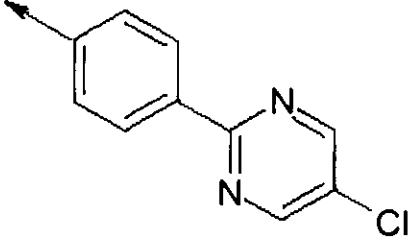
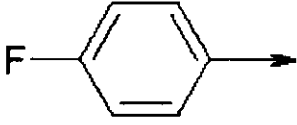
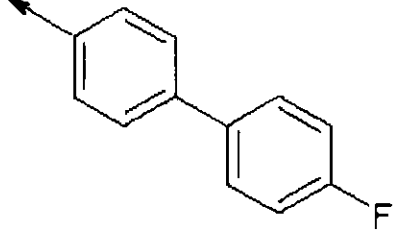
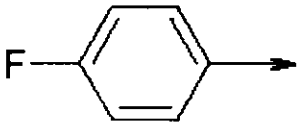
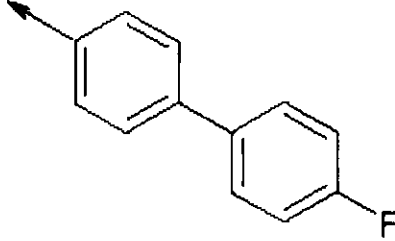
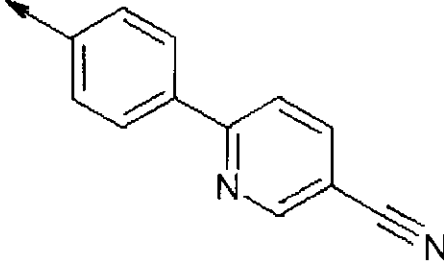
Los ejemplos 4 a 85 se prepararon según uno de los métodos descritos anteriormente para los ejemplos 1-3, comenzando a partir de los compuestos de halógeno o tosilato apropiados de fórmula (II) y de los alcoholes apropiados de fórmula (III) (en que X = enlace directo).

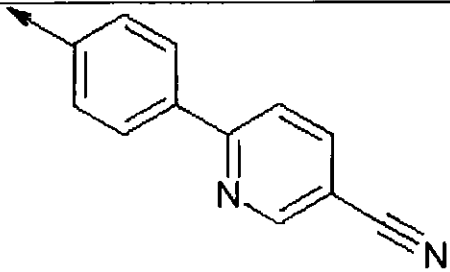
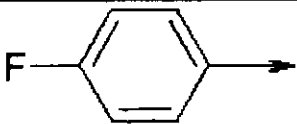
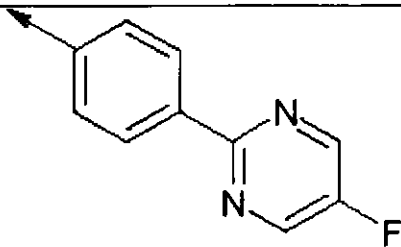
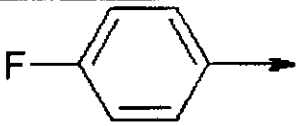
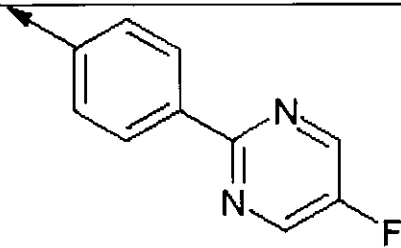
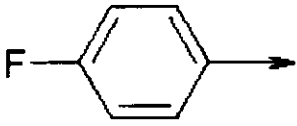
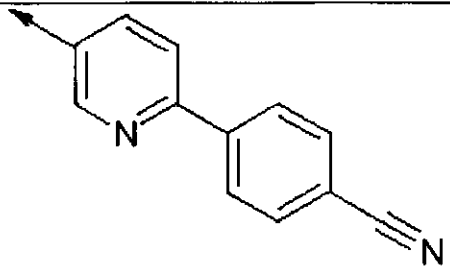
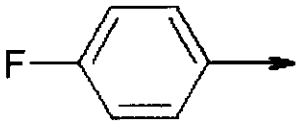
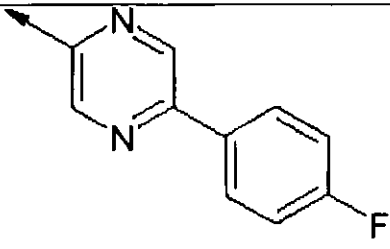
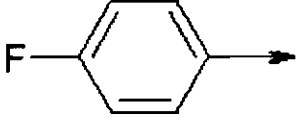
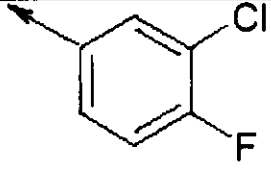


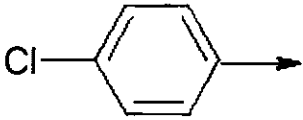
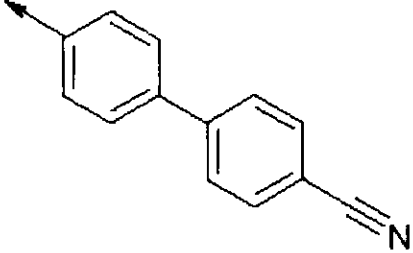
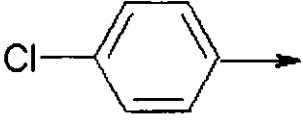
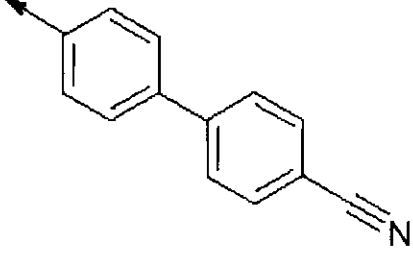
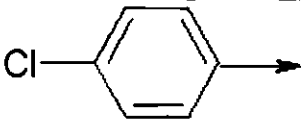
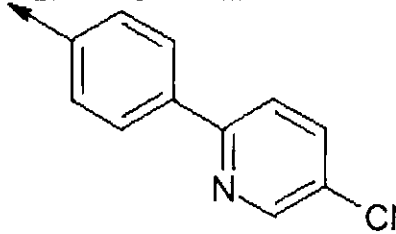
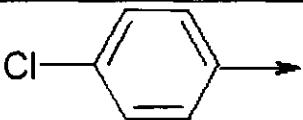
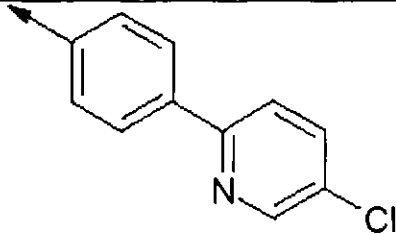
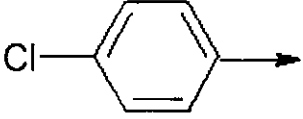
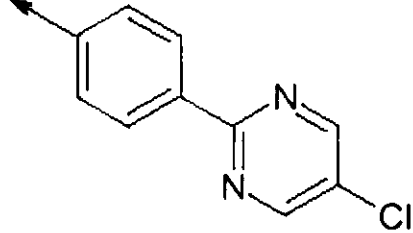
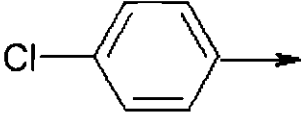
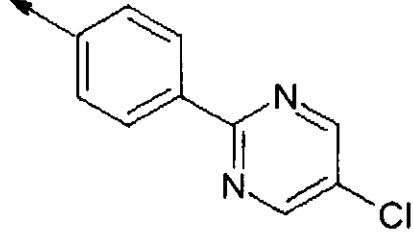
Ej.	R ¹	Ar	Método de hidrólisis	Datos
4			B	Enantiómero 2 LCMS (sistema 2) Rt 1,51 min ES m/z 445 [MH] ⁺

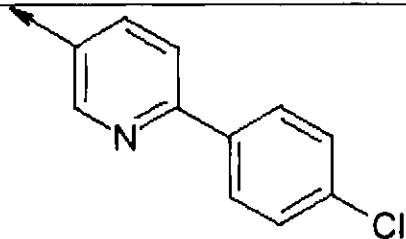
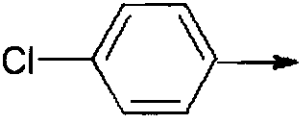
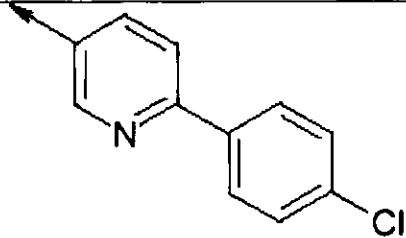
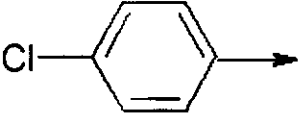
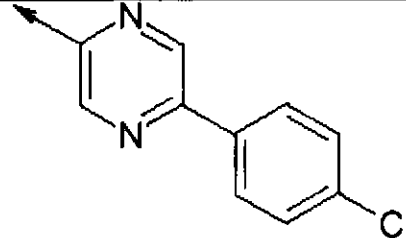
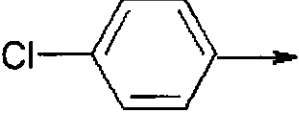
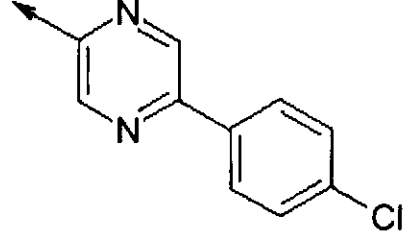
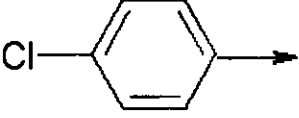
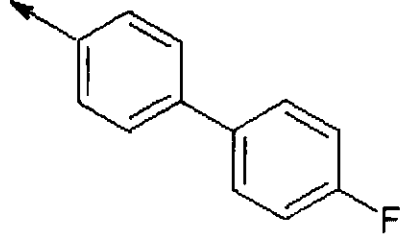
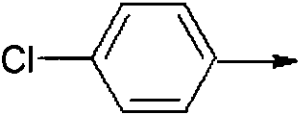
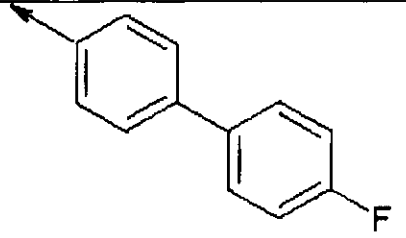
5			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,12 min ES m/z 456 [MH] ⁺
6			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,08 min ES m/z 456 [MH] ⁺
7			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,06 min ES m/z 455 [MH] ⁺
8 ^a			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,86 min ES m/z 439 [MH] ⁺
9 ^b			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,87 min ES m/z 439 [MH] ⁺

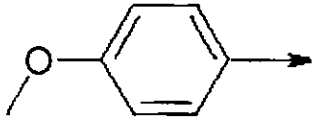
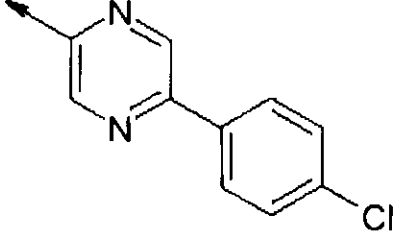
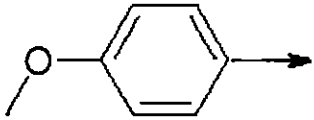
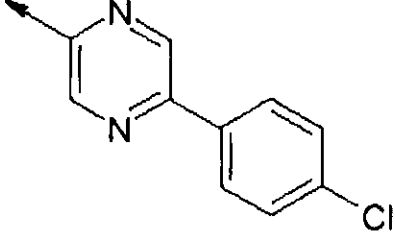
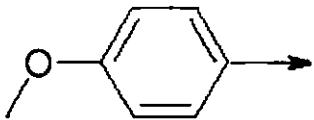
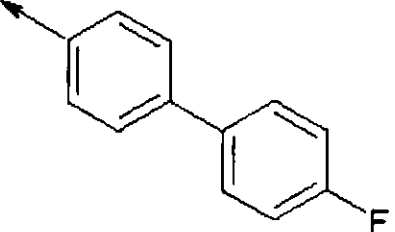
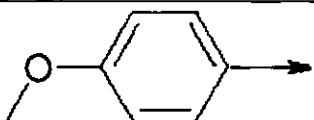
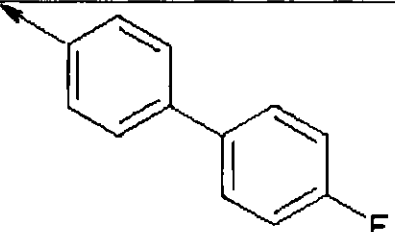
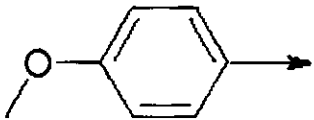
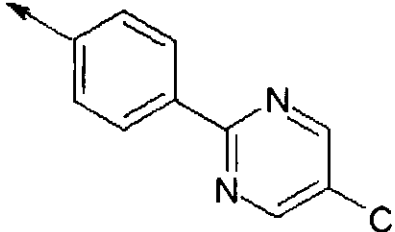
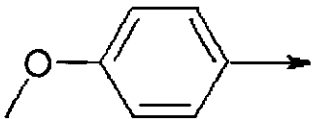
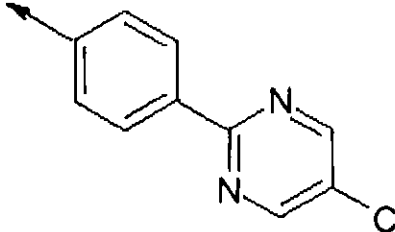
10			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,15 min ES m/z 456 [MH] ⁺
11			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,16 min ES m/z 456 [MH] ⁺
12			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,09 min ES m/z 455 [MH] ⁺
13			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,09 min ES m/z 455 [MH] ⁺
14			B ^c	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,07 min ES m/z 480 [MH] ⁺
15			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,63 min ES m/z 456 [MH] ⁺

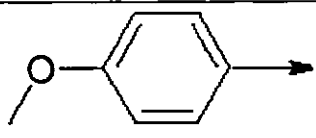
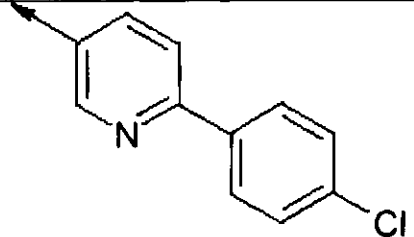
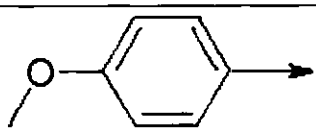
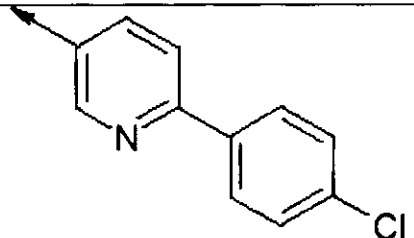
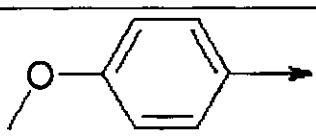
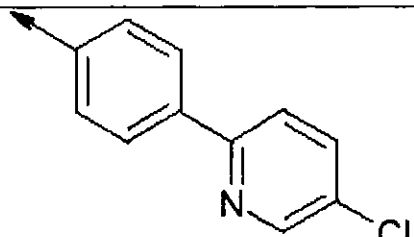
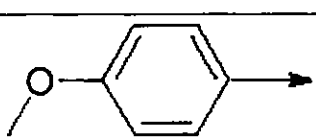
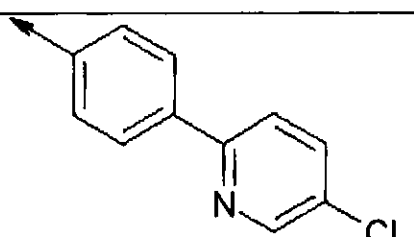
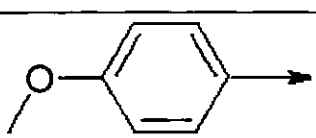
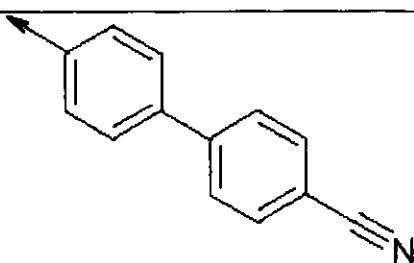
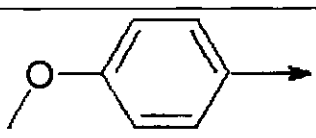
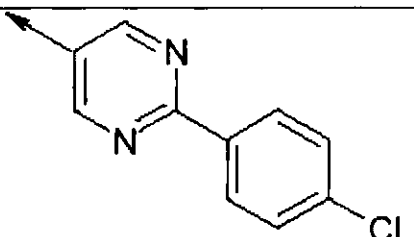
16			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,65 min ES m/z 456 [MH] ⁺
17			B ^d	Enantiómero 1 RMN de ¹ H (400 MHz, CLORO-FORMO-d) δ ppm 2,07 (sa, 1H), 2,47 (sa, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,40-3,85 (m, 3H), 3,94-4,22 (ma, 1H), 7,12 (m, 5H), 7,50 (sa, 1H), 7,49-7,53 (ma, 6H)
18			B ^e	Enantiómero 2 RMN de ¹ H (400 MHz, CLORO-FORMO-d) δ ppm 2,45 (sa, 2H), 3,65-3,80 (da, 3H), 4,05 (sa, 1H), 4,25 (ma, 2H), 6,88 (ma, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,51 (m, 2H)
19 ^a			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,17 min ES m/z 446 [MH] ⁺

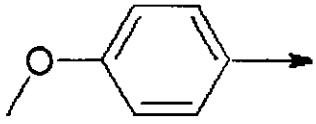
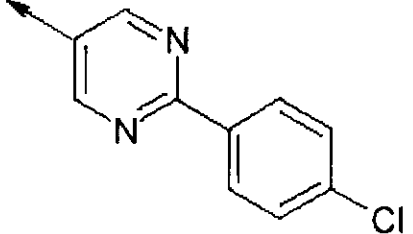
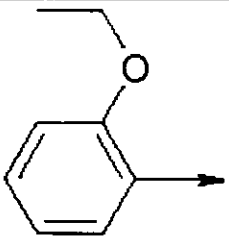
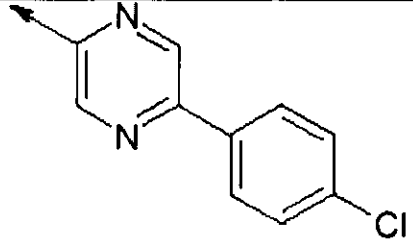
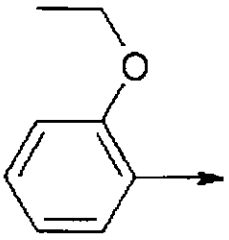
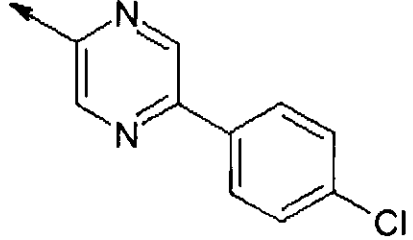
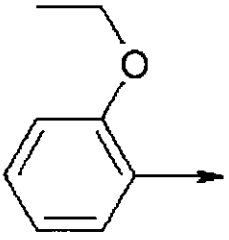
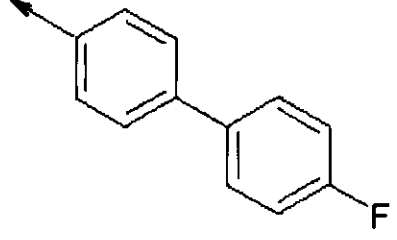
20 ^b			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,16 min ES m/z 446 [MH] ⁺
21 ²			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,28 min ES m/z 440 [MH] ⁺
22 ^b			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,21 min ES m/z 440 [MH] ⁺
23 ^a			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,12 min ES m/z 446 [MH] ⁺
24 ^a			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,11 min ES m/z 440 [MH] ⁺
25			B'	Enantiómero 1 ES m/z 396 [MH] ⁺

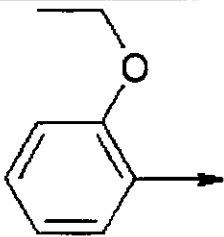
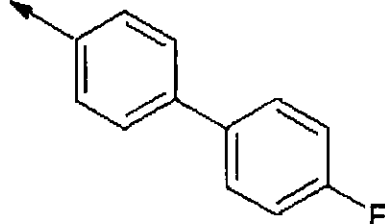
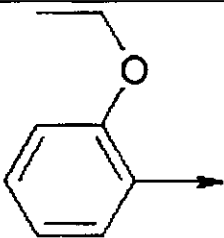
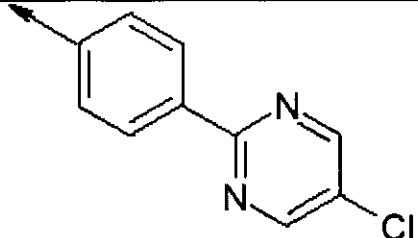
26			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,12 min ES m/z 461 [MH] ⁺
27			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,84 min ES m/z 461 [MH] ⁺
28			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,21 min APCI m/z 472 [MH] ⁺
29			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,21 min APCI m/z 472 [MH] ⁺
30			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,12 min ES m/z 472 [MH] ⁺
31			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,17 min ES m/z 472 [MH] ⁺

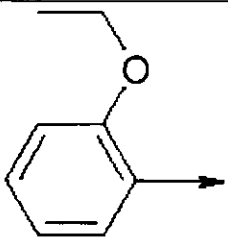
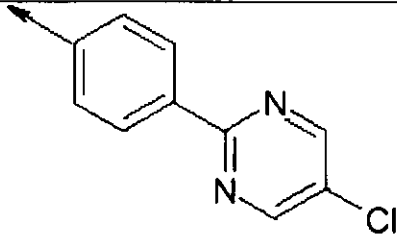
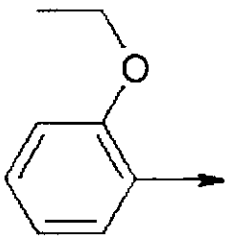
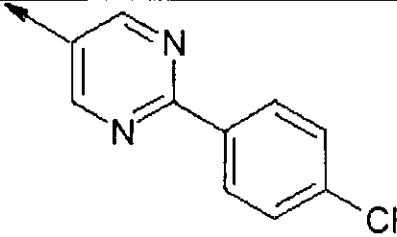
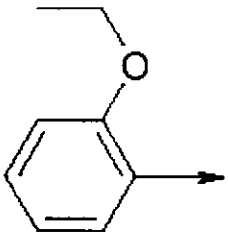
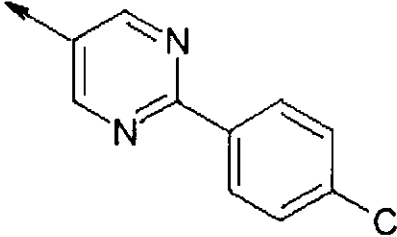
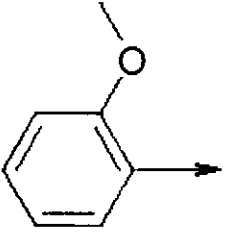
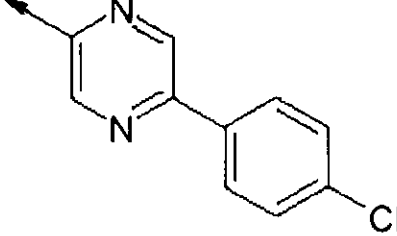
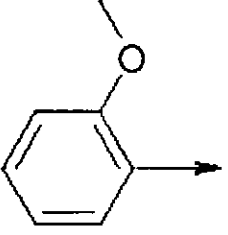
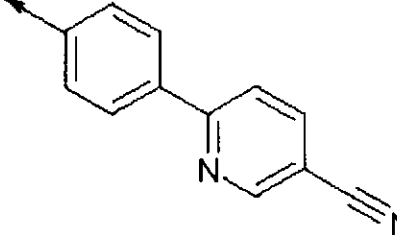
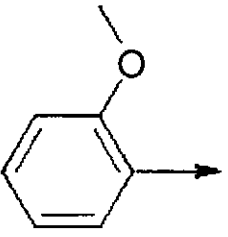
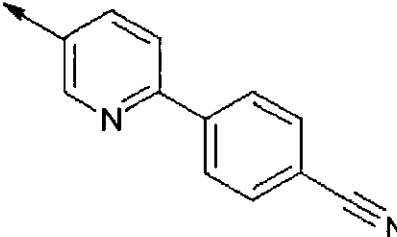
32			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,01 min APCI m/z 471 [MH] ⁺
33			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,09 min ES m/z 471 [MH] ⁺
34			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,30 min ES m/z 472 [MH] ⁺
35			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,30 min ES m/z 472 [MH] ⁺
36			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,31 min ES m/z 454 [MH] ⁺
37			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,30 min ES m/z 454 [MH] ⁺

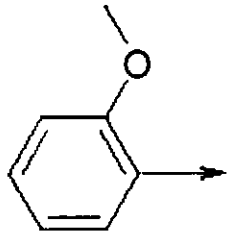
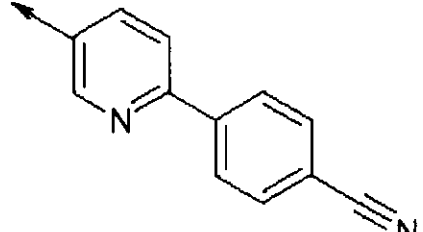
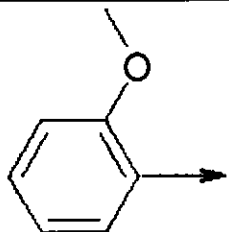
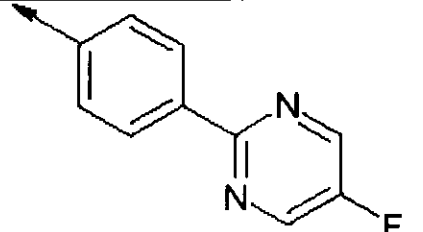
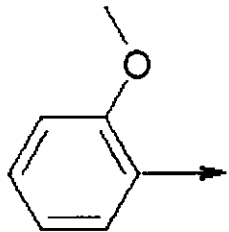
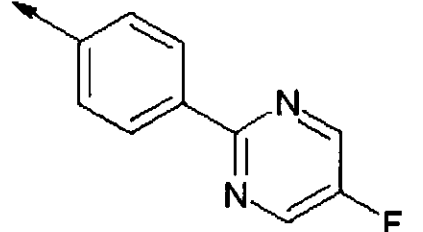
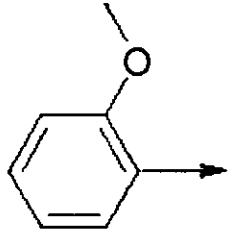
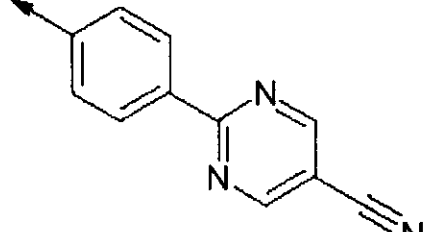
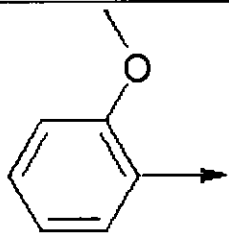
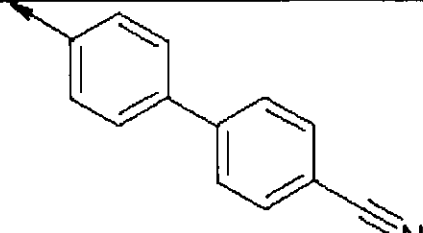
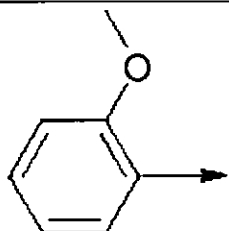
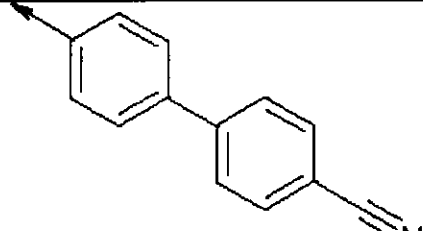
38			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,11 min ES m/z 468 [MH] ⁺
39			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,11 min ES m/z 468 [MH] ⁺
40			B	Enantiómero 1 LCMS (sistema 2) Rt 1,49 min ES m/z 450 [MH] ⁺
41			B	Enantiómero 2 LCMS (sistema 2) Rt 1,49 min ES m/z 450 [MH] ⁺
42			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,97 min ES m/z 468 [MH] ⁺
43			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,00 min ES m/z 468 [MH] ⁺

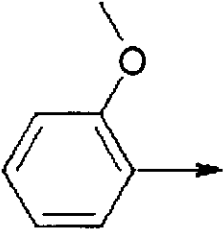
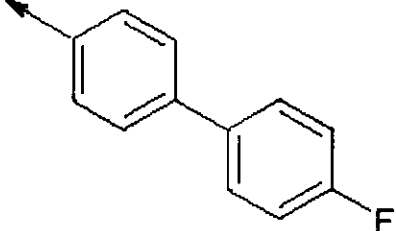
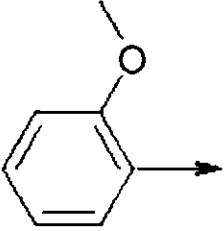
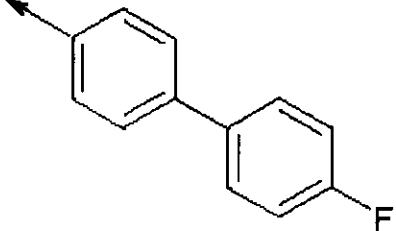
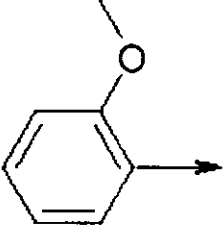
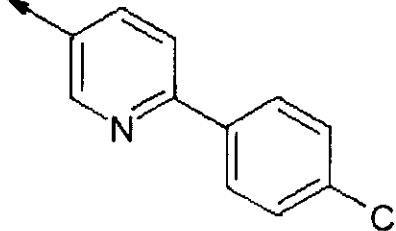
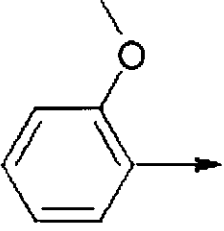
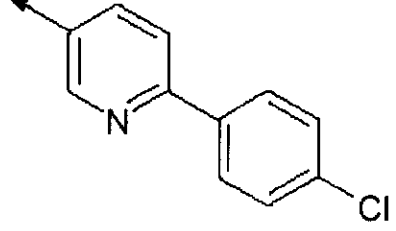
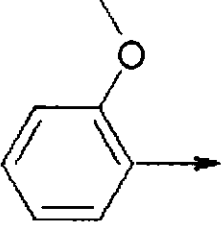
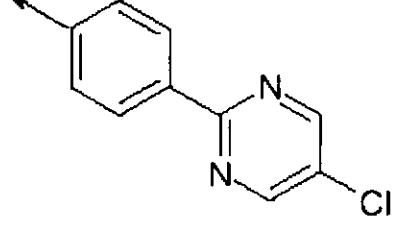
44			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,001 min ES m/z 467 [MH] ⁺
45			B	Enantiómero 2 LCMS (sistema 2) Rt 1,46 min ES m/z 467 [MH] ⁺
46			B	Enantiómero 1 LCMS (sistema 2) Rt 1,46 min ES m/z 467 [MH] ⁺
47			B	Enantiómero 2 LCMS (sistema 2) Rt 1,47 min ES m/z 467 [MH] ⁺
48			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,03 min ES m/z 457 [MH] ⁺
49			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,08 min ES m/z 468 [MH] ⁺

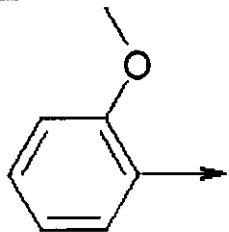
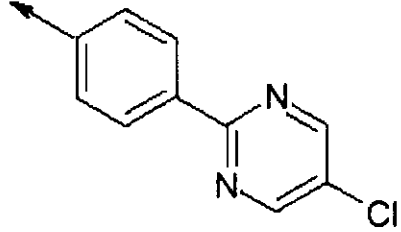
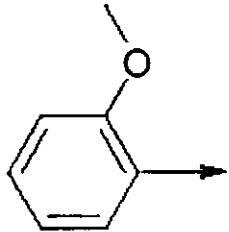
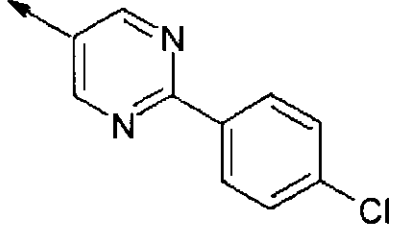
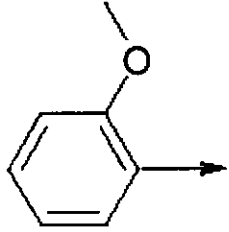
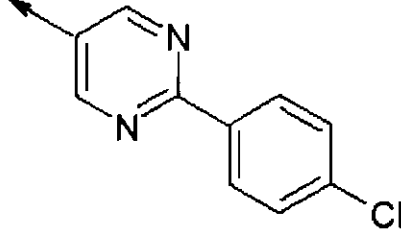
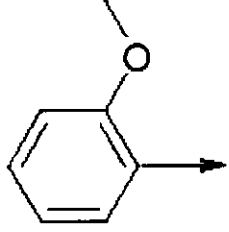
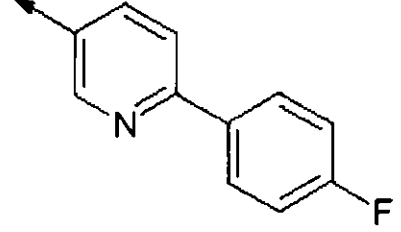
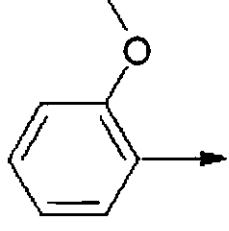
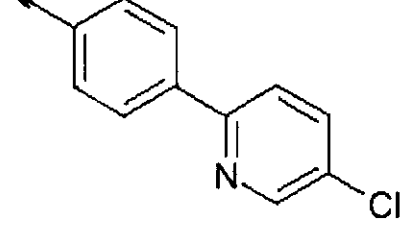
50			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,18 min ES m/z 468 [MH] ⁺
51			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,26 min ES m/z 482 [MH] ⁺
52			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,26 min ES m/z 482 [MH] ⁺
53			B	Enantiómero 1 RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,12-2,25 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,68-4,34 (m, 9H), 6,94-7,04 (m, 3H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,39-7,58 (m, 6H) ES m/z 464 [MH] ⁺

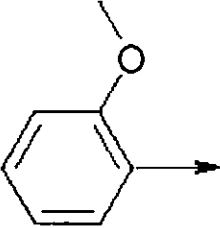
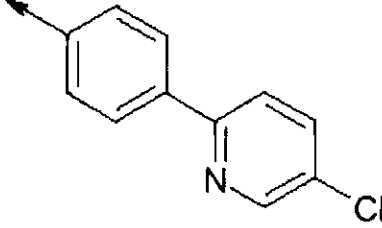
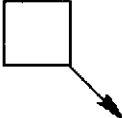
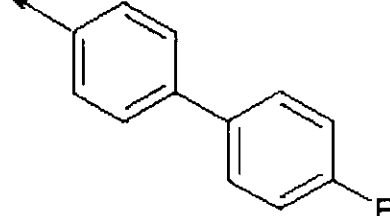
54			B Enantiómero 2 RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,10- 2,24 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,65- 4,34 (m, 9H), 6,94-7,04 (m, 3H), 7,12-7,29 (m, 3H), 7,340-7,58 (m, 6H) ES m/z 464 [MH] $^+$
55			B Enantiómero 1 RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,15- 2,30 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,71- 3,85 (m, 3H), 4,08-4,13 (m, 3H), 4,26-4,38 (m, 1H), 6,96- 7,06 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 8,29- 8,25 (m, 2H), 8,75 (d, 2H) ES m/z 482 [MH] $^+$

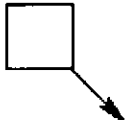
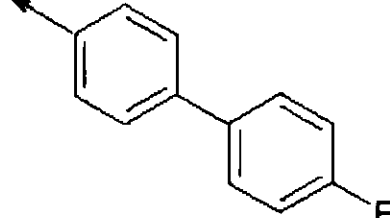
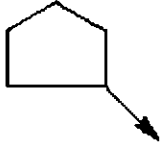
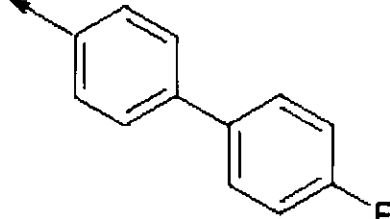
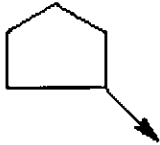
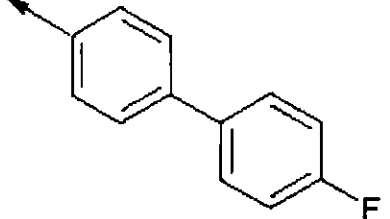
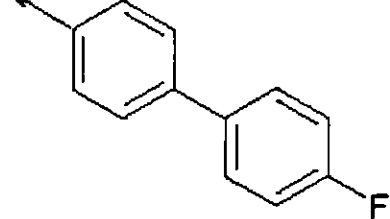
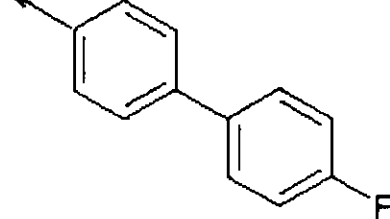
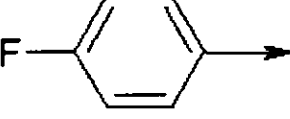
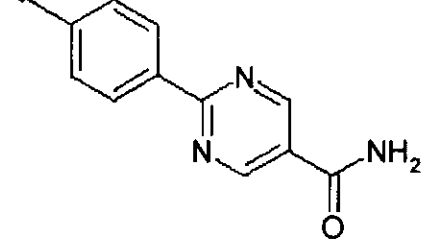
56			B	Enantiómero 2 ES m/z 482 [MH] ⁺
57			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,16 min ES m/z 482 [MH] ⁺
58			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,16 min ES m/z 482 [MH] ⁺
59			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,09 min ES m/z 468 [MH] ⁺
60			C	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,79 min ES m/z 458 [MH] ⁺
61			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,73 min ES m/z 458 [MH] ⁺

62			C	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,73 min ES m/z 458 [MH] ⁺
63			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,35 min ES m/z 452 [MH] ⁺
64			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,35 min ES m/z 452 [MH] ⁺
65			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,29 min ES m/z 459 [MH] ⁺
66			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,92 min ES m/z 457 [MH] ⁺
67			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,95 min ES m/z 457 [MH] ⁺

68			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,09 min ES m/z 450 [MH] ⁺
69			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,09 min ES m/z 450 [MH] ⁺
70			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,96 min ES m/z 467 [MH] ⁺
71			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,96 min ES m/z 467 [MH] ⁺
72			B	Enantiómero 1 RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,10-2,30 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H),

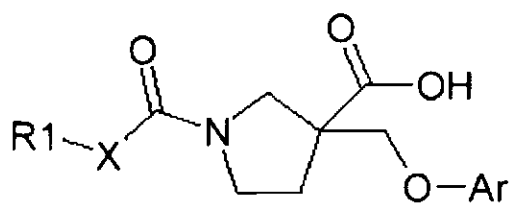
				7,18-7,25 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 8,33 (dd, 2H), 8,75 (d, 2H) ES m/z 468 [MH] ⁺
73			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,96 min ES m/z 468 [MH] ⁺
74			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,02 min ES m/z 468 [MH] ⁺
75			B	Enantiómero 2 LCMS (sistema) Rt 1,43 min ES m/z 468 [MH] ⁺
76			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,85 min ES m/z 451 [MH] ⁺
77			B	Enantiómero 1 RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,21-2,24 (1H, m), 2,27-2,48 (m, 1H), 3,40-5,52

				(m, 2H), 3,71-3,86 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,99-7,27 (m, 5H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,55-8,64 (m, 1H), 8,88-8,89 (m, 1H) ES m/z 466 [MH] ⁺
78			B	Enantiómero 2 RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,27 (1H, m), 2,27-2,48 (m, 1H), 3,41-5,52 (m, 2H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,99-7,27 (m, 5H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,25-8,30 (m, 1H), 8,54-8,64 (m, 1H), 8,86-8,89 (m, 1H) ES m/z 466 [MH] ⁺
79			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,49 min ES m/z 398 [MH] ⁺

80			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,52 min ES m/z 398 [MH] ⁺
81			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,57 min ES m/z 412 [MH] ⁺
82			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 2,61 min ES m/z 412 [MH] ⁺
83			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,14 min ES m/z 384 [MH] ⁺
84			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,13 min ES m/z 384 [MH] ⁺
85 ^{a,9}			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,66 min ES m/z 465 [MH] ⁺

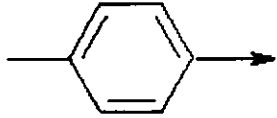
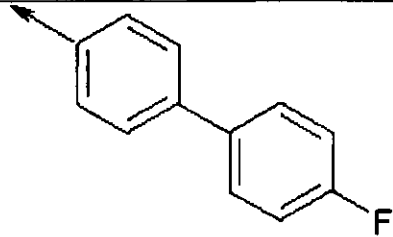
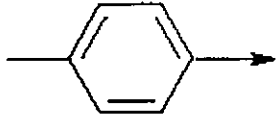
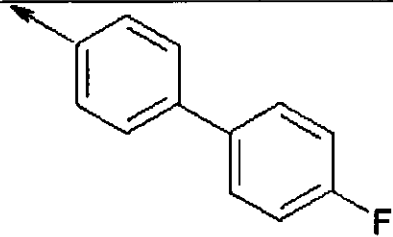
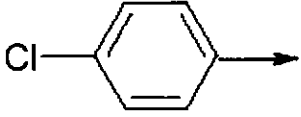
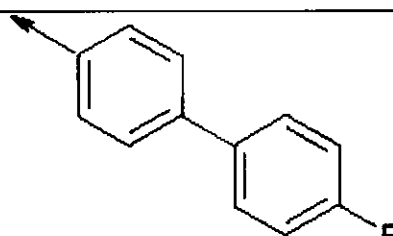
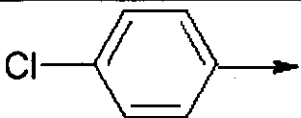
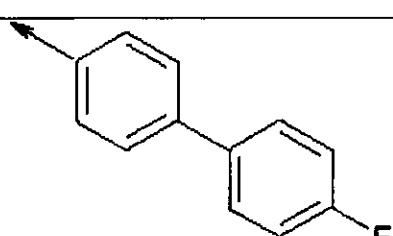
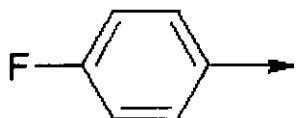
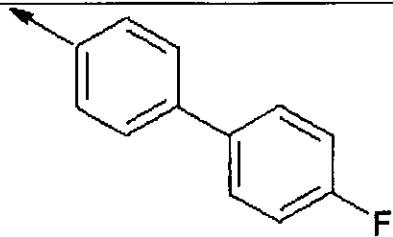
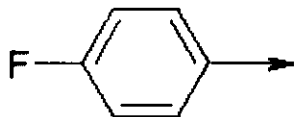
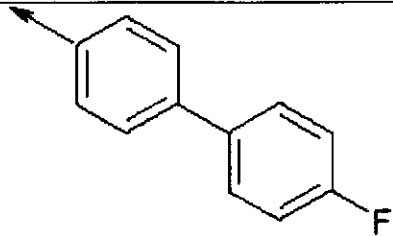
- a: El precursor de éster etílico se preparó según la **preparación 29**, utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico, enantiómero 1 (**preparación 12**). La hidrólisis del producto bruto (método de hidrólisis B) produjo el producto.
- 5 b: El precursor de éster etílico se preparó según la **preparación 29**, utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico, enantiómero 2 (**preparación 12**). La hidrólisis del producto bruto (método de hidrólisis B) produjo el producto.
- c: Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak AD-H, heptano:IPA 70:30. Rt 36,12 mins. 94,2% e.e.
- 10 d: Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak AD-H, heptano:IPA 70:30. Rt 14,52 mins. 99,5% e.e.
- e: Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak AD-H, heptano:IPA 70:30. Rt 16,86 mins. 93,0% e.e.
- 15 f: Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak AS-H, heptano:IPA 70:30. Rt 15,15 mins. >99% e.e.
- g: El producto esperado era el ácido 3-[4-(5-cianopirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico, pero se observó la hidrólisis del grupo nitrilo además de la hidrólisis del éster etílico.

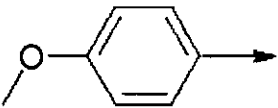
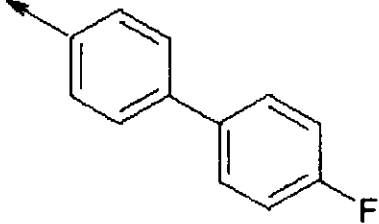
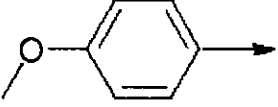
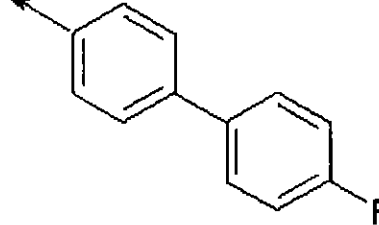
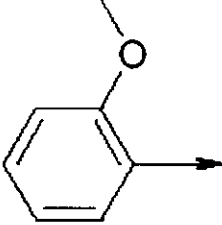
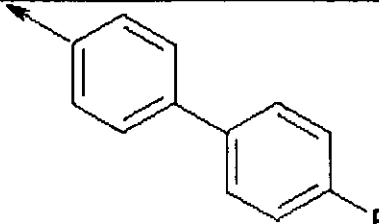
20 Los ejemplos **86 a 94** se prepararon según uno de los métodos descritos anteriormente para los ejemplos **1-3**, comenzando a partir de los compuestos de halógeno o de tosilato apropiados de fórmula (II), y los alcoholes apropiados de fórmula (III) (en que X = O).



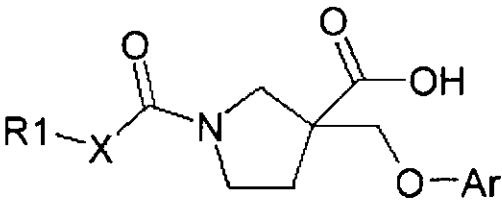
25

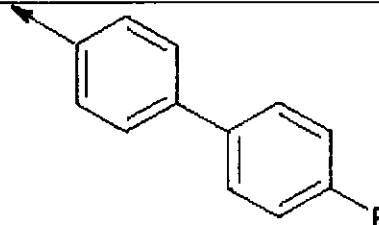
Ej.	R ¹	Ar	Método de hidrólisis	Datos

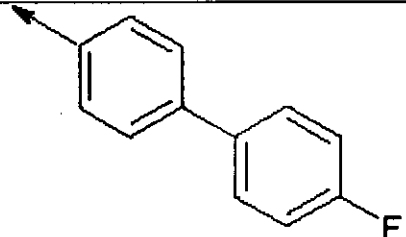
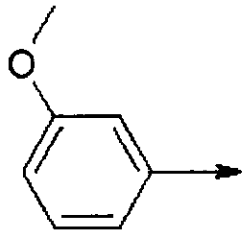
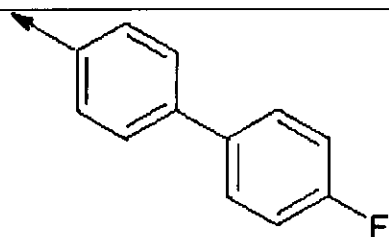
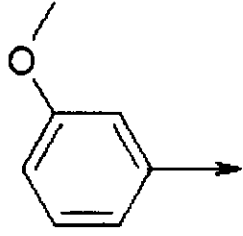
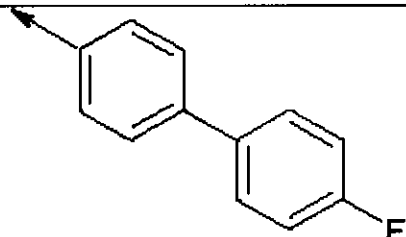
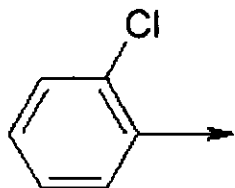
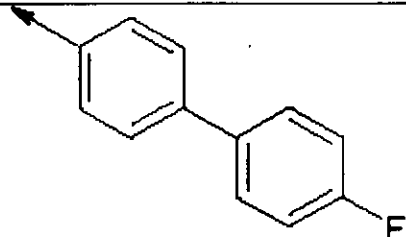
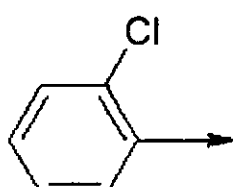
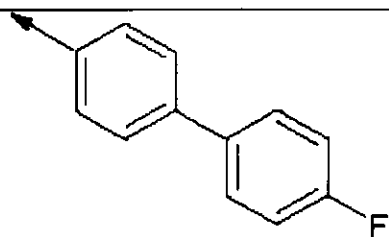
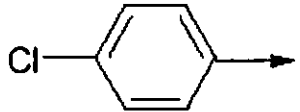
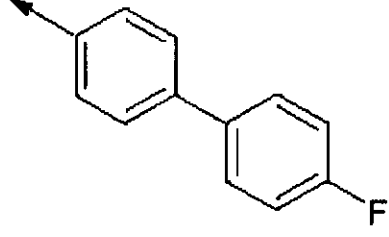
86			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,57 min ES m/z 450 [MH] ⁺
87			C	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,62 min ES m/z 450 [MH] ⁺
88			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,60 min ES m/z 470 [MH] ⁺
89			C	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,60 min ES m/z 470 [MH] ⁺
90			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,53 min ES m/z 454 [MH] ⁺
91			C	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,53 min ES m/z 454 [MH] ⁺

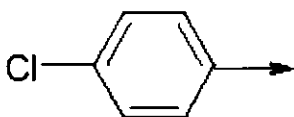
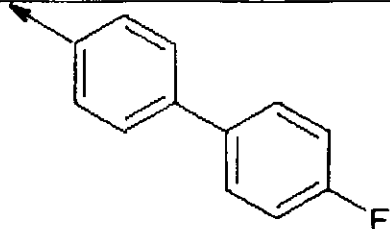
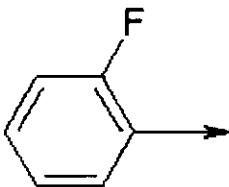
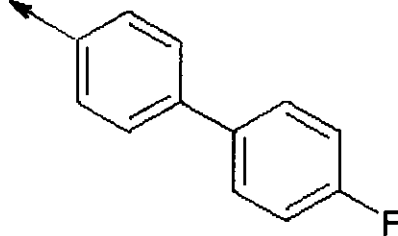
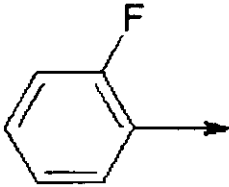
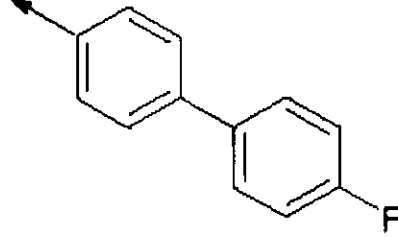
92			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,48 min ES m/z 466 [MH] ⁺
93			C	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,48 min ES m/z 466 [MH] ⁺
94			C	Enantiómero 1 LCMS Rt 2,48 min ES m/z 466 [MH] ⁺

Los ejemplos 95 a 104 se prepararon según uno de los métodos descritos anteriormente para los ejemplos 1-3, comenzando a partir de los compuestos de halógeno o de tosilato apropiados de fórmula (II), y los alcoholes apropiados de fórmula (III) (en que X = NH).



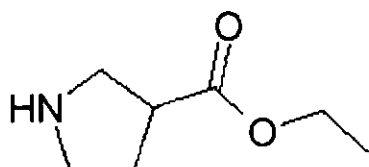
Ej.	R ¹	Ar	Método de hidrólisis	Datos
95			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,33 min ES m/z 465 [MH] ⁺

96			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,33 min ES m/z 465 [MH] ⁺
97			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,24 min ES m/z 465 [MH] ⁺
98			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,25 min ES m/z 465 [MH] ⁺
99			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,40 min ES m/z 469 [MH] ⁺
100			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,40 min ES m/z 469 [MH] ⁺
101			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,39 min ES m/z 469 [MH] ⁺

102			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,39 min ES m/z 469 [MH] ⁺
103			B	Enantiómero 1 LCMS Rt 3,25 min ES m/z 453 [MH] ⁺
104			B	Enantiómero 2 LCMS Rt 3,25 min ES m/z 453 [MH] ⁺

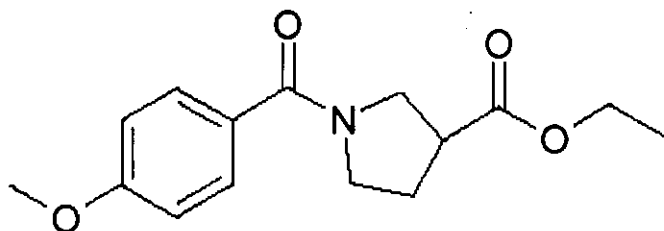
Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de ciertos materiales de partida utilizados en los ejemplos anteriores.

Preparación 1: (±)-éster etílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico



- 5 Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (al 10% en peso, 32 g) a una disolución del éster etílico del ácido 1-bencilpirrolidin-3-carboxílico (320 g, 1,37 mol) en etanol (3000 ml) y se hidrogenó (275,79 kPa, 60°C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel™ y después el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite marrón (195 g, 99%).
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (t, 3H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 3H), 4,10 (q, 2H).

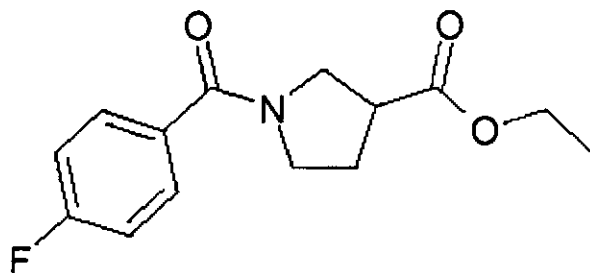
Preparación 2: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



Se añadieron cloruro de 4-metoxibenzoílo (185 ml, 1,36 mol) y trietilamina (259 ml, 1,86 mol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico (177,5 g, 1,24 mol) (véase la preparación 1) en THF (2500 ml) a 10°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (2000 ml) y después se añadió acetato de etilo (2000 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2000 ml) y agua (2000 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite marrón (285,3 g, 83%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (m, 3H), 2,15-2,20 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,65-3,90 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). ES m/z 278 [MH]⁺

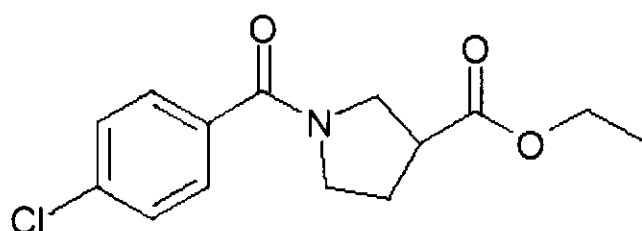
Preparación 3: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la preparación 2, utilizando el éster etílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico (véase la preparación 1) y cloruro de 4-fluorobenzoílo para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (4,3 g, 76%).

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25-1,29 (t, 3H), 2,16-2,27 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,50-3,92 (m, 4H), 4,16-4,20 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H).

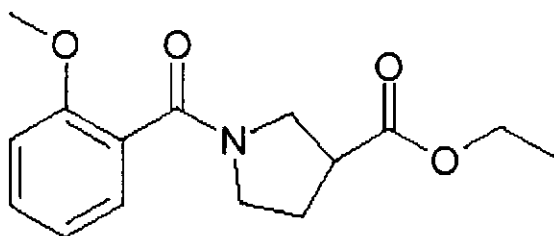
Preparación 4: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 2**, utilizando el éster etílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico (**véase la preparación 1**) y cloruro de 4-clorobenzoílo para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (3,02 g, 79%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,26-1,29 (t, 3H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 1H), 3,35-3,61 (m, 4H), 4,15-4,20 (m, 2H), 7,52-7,53 (m, 2H), 8,05-8,07 (m, 2H).

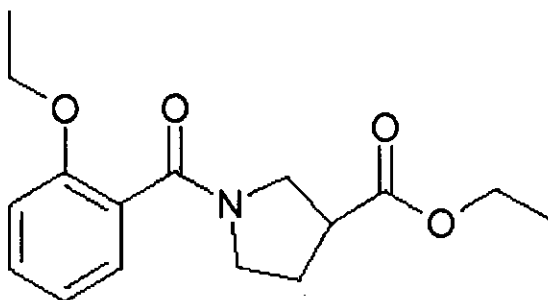
Preparación 5: ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 2**, utilizando el éster etílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico (**véase la preparación 1**) y cloruro de 2-metoxibenzoílo para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (4,17 g, 68%).

- RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,20-1,29 (m, 3H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,98-3,28 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 3,66-3,91 (m, 2H), 3,82 (s, 3H),
15 4,11-4,19 (m, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H) 7,33-7,35 (m, 2H). ES m/z 278 $[\text{MH}]^+$

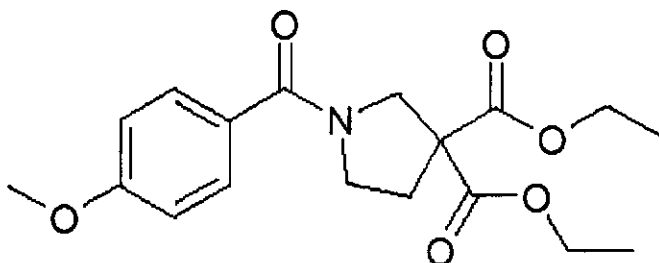
Preparación 6: ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 2**, utilizando el éster etílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico (véase la **preparación 1**) y cloruro de 2-etoxibenzoilo para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (5,13 g, 83%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,21-1,26 (m, 3H), 1,35-1,38 (m, 3H), 2,02-2,24 (m, 4H), 2,97-3,12 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,60-3,95 (m, 2H), 4,04-4,19 (m, 2H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H). ES m/z 292 $[\text{MH}]^+$

Preparación 7: ($\pm$)-éster dietílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3,3-dicarboxílico

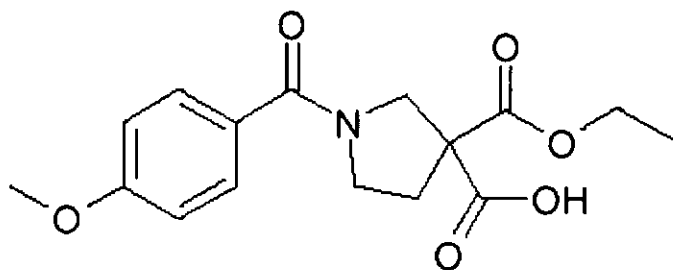


- Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1000 ml de una disolución 1,0 M en tetrahydrofurano, 1,0 mol) a una disolución agitada del ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (268 g, 0,97 mol) (véase la **preparación 2**) en THF (1600 ml) a -70°C . La mezcla se agitó durante 20 min a -70°C y después se añadió cloroformato de etilo (104 ml, 1,09 mol) a lo largo de 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (1200 ml) a -50°C y después se calentó hasta la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1200 ml) y agua (1200 ml) y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite naranja (316,0 g, 94%).

LCMS (sistema 4), Rt 2,07 min

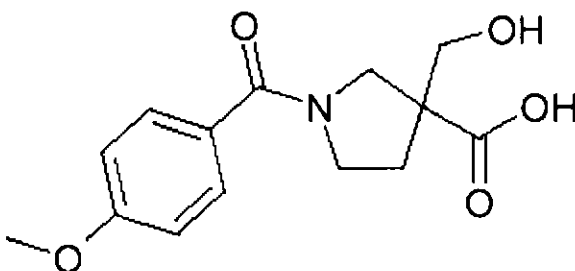
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (m, 6H), 2,33-2,50 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90-4,21 (m, 6H), 6,84 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

Preparación 8: Éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3,3-dicarboxílico (no racémico)



- Se añadió el éster dietílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3,3-dicarboxílico (679,9 g, 1,95 mol) (véase la preparación 7) en acetonitrilo (1000 ml) a una disolución
5 tampón a pH 7 (10 l, fosfato de potasio 0,1 M), después se añadió la enzima savinasa 16T de tipo W (3200 g) y la suspensión resultante se calentó hasta 30°C. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo a 8,5 utilizando un pH-stato (TIM856 Titration Manager) y se agitó durante 6 días. Se añadió agua (6 l) y acetato de etilo (12 l) a la mezcla de reacción y después se acidificó hasta pH 1 utilizando una disolución acuosa de HCl 2 M (6 l). Se filtró
10 a través de Arbocel™ y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (5 l) y después se extrajo con una disolución acuosa de NaOH 0,5 M (7 l). La fase acuosa se acidificó utilizando una disolución acuosa de HCl 2 M (5 l) y se extrajo con acetato de etilo (6,5 l). La fase orgánica se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite naranja (334,3 g, 53%) (proporción de isómeros 92,9:7,1)
- 15 LCMS (sistema 4), Rt 2,38 min, ES m/z 310 [MH]⁺

Preparación 9: Ácido 3-hidroximetil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (no racémico)



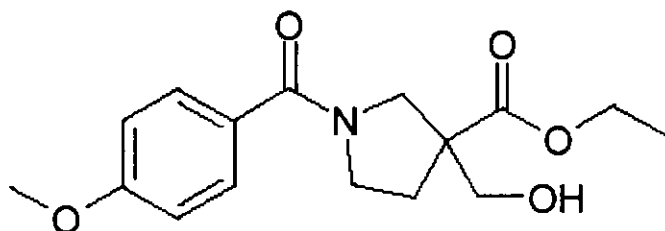
- Se añadió borohidruro de litio (207 ml, 414,0 mmol, 2 M en THF) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3,3-dicarboxílico (88,63 g, 275,8 mmol) (véase la preparación 8) en alcohol isopropílico (600 ml) a 5°C. La mezcla
20

se agitó durante 4 horas a 5°C, después se extinguió con una disolución acuosa de HCl 2 M (300 ml) y se agitó durante 15 minutos. El volumen del disolvente se redujo mediante concentración a presión reducida y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml) y después se concentró a presión reducida para producir un sólido marrón pálido. Éste se trituró con acetonitrilo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (27,8 g, 36%) (proporción de isómeros 99,3:0,7)

LCMS (sistema 4), Rt 1,197 min

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,84-1,91 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 3,40-3,64 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,47 (d, 2H).

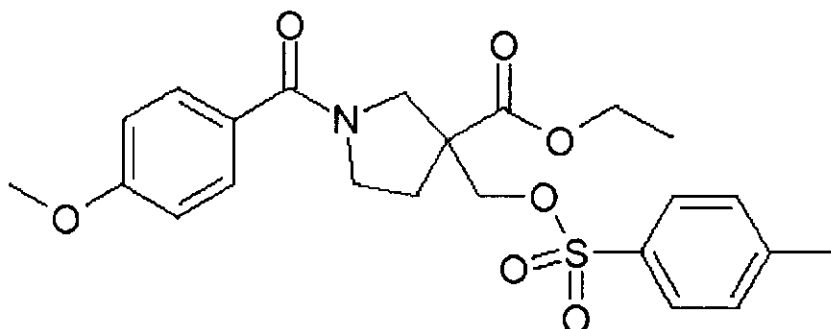
Preparación 10: Éster etílico del ácido 3-hidroximetil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (no racémico)



Se añadió cloruro de acetilo (80,2 ml, 1130 mmol) a una suspensión de ácido 3-hidroximetil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (210,0 g, 751,9 mmol) (véase la preparación 9) en etanol (2100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. Se añadió agua (200 ml) y después el etanol se eliminó mediante concentración a presión reducida. El residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (2 l) y NaHCO_3 acuoso saturado (1500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (1500 ml) y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (140,7 g, 61%) (proporción de isómeros 99,3:0,7)

LCMS (sistema 4), Rt 1,564 min

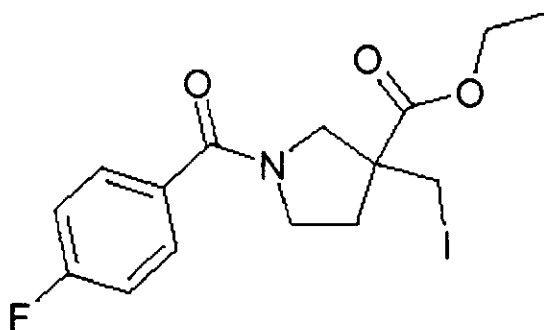
Preparación 11: Éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)-3-(toluen-4-sulfoniloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (no racémico)



Se añadieron cloruro de 4-toluensulfonilo (131 g, 687 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (43,8 g, 458 mmol) al éster etílico del ácido 3-hidroximetil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (140,7 g, 457,8 mmol) (véase la preparación 10) y trietilamina (160 ml, 1140 mmol) en diclorometano (1400 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas y después a TA durante 18 horas. Se enfrió hasta 0°C y se añadió clorhidrato de trimetilamina (21,9 g, 229 mmol), seguido de cloruro de 4-toluensulfonilo (17,45 g, 91,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Se añadió agua (500 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico 2 M (1400 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1400 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (1300 ml) y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite marrón (215,15 g, 100%).

LCMS (sistema 4), Rt 2,29 min

Preparación 12: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico



A una disolución agitada del éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (4,20 g, 15,8 mmol) (véase la preparación 3) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (19,0 ml de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 19,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -

78°C durante 30 minutos y después se añadió diyodometano (1,40 ml, 17,4 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La mezcla se extinguió con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó utilizando una cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de eluyente de acetato de etilo al 30% en heptano hasta acetato de etilo al 50% en heptano para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (4,2 g, 65%).

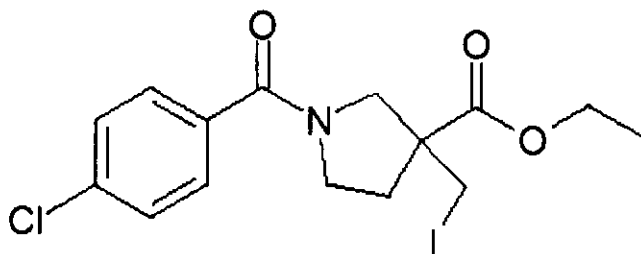
10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,27-1,30 (m, 3H), 1,90-2,17 (m, 2H), 2,47-2,53 (m, 2H), 3,30-4,24 (m, 6H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 2H). ES m/z 406 $[\text{MH}]^+$

Los enantiómeros de 2,6 g del compuesto del título se separaron utilizando un Chiralpak IC, heptano:IPA 70:30.

15 Pico 1: rendimiento 686 mg, 98,99% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 14,95 min) – enantiómero 1

Pico 2: rendimiento 615 mg, 98,93% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 16,82 min) – enantiómero 2

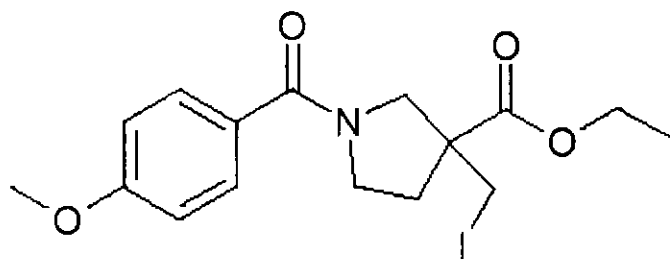
20 **Preparación 13:** ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 12** utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**véase la preparación 4**) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (531 mg, 60%).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14-1,26 (m, 3H), 1,95-2,36 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 3,35-4,20 (m, 6H), 7,49-7,59 (m, 2H). ES m/z 422 $[\text{MH}]^+$

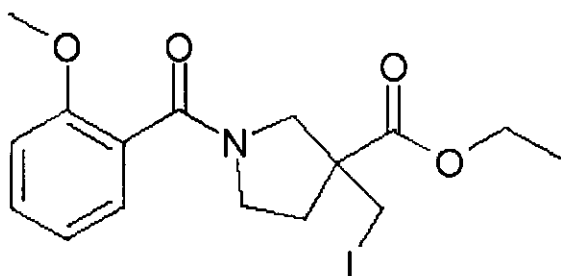
Preparación 14: (±)-éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 12** utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la **preparación 2**) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (5,09 g, 27%).

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,24-1,36 (m, 3H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,46-2,52 (m, 2H), 3,30-4,24 (m, 6H), 3,84 (s, 3H), 6,92 (d, 2H), 7,51 (d, 2H).

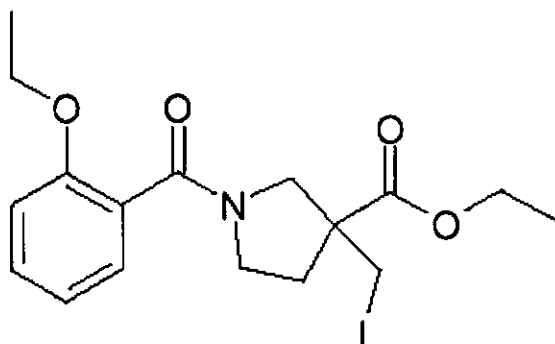
Preparación 15: (±)-éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 12** utilizando el éster etílico del ácido 1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la **preparación 5**) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (4,08 g, 61%).

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,27-1,35 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,46-2,52 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,85 (d, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H).

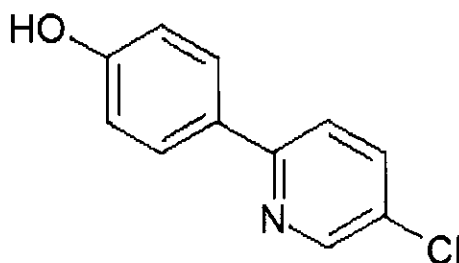
Preparación 16: (±)-éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 12** utilizando el éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la **preparación 6**) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,68 g, 24%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,26-1,33 (m, 3H), 1,39-1,62 (m, 3H), 1,99-2,04 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,46-2,51 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,04-4,30 (m, 4H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (td, 1H), 7,26-7,37 (m, 2H).

Preparación 17: 4-(5-cloropiridin-2-il)fenol

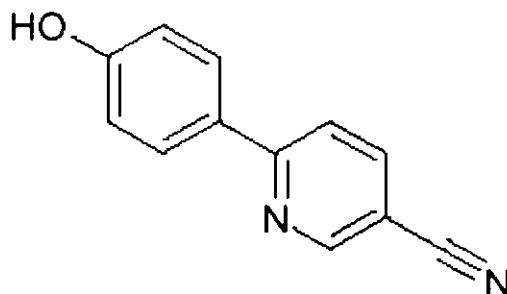


- Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,69 g, 4,05 mmol) a una suspensión
 10 agitada de 2,5-dicloropiridina (12,0 g, 81,08 mmol), ácido 4-hidroxibencenborónico (11,2 g, 81,1 mmol) y carbonato de potasio (11,2 g, 81,1 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y después se repartió entre éter dietílico (100 ml) y agua (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se
 15 purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 4% en diclorometano, para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (15,5 g, 81%).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 6,87 (d, 2H), 7,73-7,82 (m, 3H), 8,50 (s, 1H).

ES m/z 204, 206 $[\text{MH}]^-$

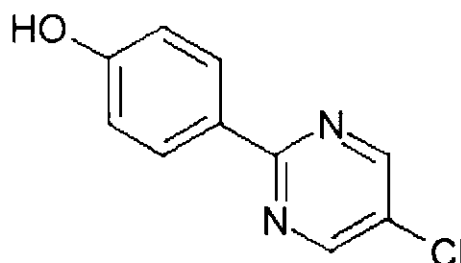
Preparación 18: 6-(4-hidroxifenil)nicotinonitrilo



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando ácido 4-hidroxibencenborónico y 2-bromo-5-cianopiridina para producir el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, 23%).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 6,85-6,91 (d, 2H), 7,90-8,15 (m, 4H), 8,83 (s, 1H). ES m/z 204, 195 $[\text{MH}]^-$

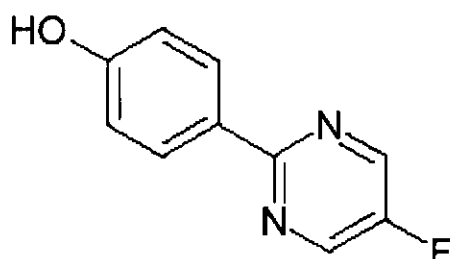
Preparación 19: 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenol



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando ácido 4-hidroxibencenborónico y 2,5-dicloropirimidina para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,91 g, 29%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,88 (q, $J = 4,94$ Hz), 6,88 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,89 (s, 2H), 10,02 (s, 1H).

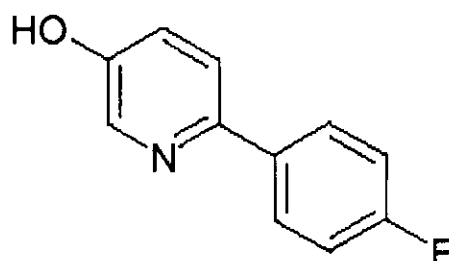
Preparación 20: 4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenol



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando ácido 4-hidroxibencenborónico y 2-cloro-5-fluoropirimidina para producir el compuesto del título como un sólido blanco (575 mg, 42%).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 6,83-6,87 (m, 2H), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,67 (s, 2H). ES m/z 189 $[\text{MH}]^+$

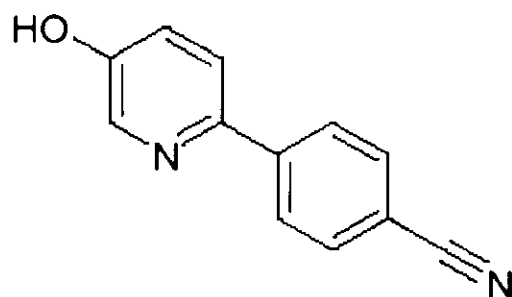
Preparación 21: 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando 2-cloro-5-hidroxipiridina y ácido 4-fluorofenilborónico para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (270 mg, 51%).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,13-7,17 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,83-7,87 (dd, 2H), 8,14-8,15 (m, 1H). ES m/z 188 $[\text{MH}]^+$

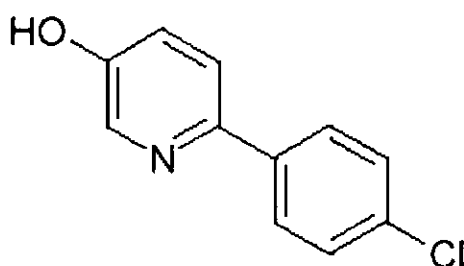
Preparación 22: 4-(5-hidroxipiridin-2-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando 2-bromo-5-hidroxipiridina y ácido 4-cianofenilborónico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 26%).

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,77-7,81 (m, 3H), 8,06 (m, 2H), 8,22 (m, 1H). ES m/z 195 [MH] $^+$

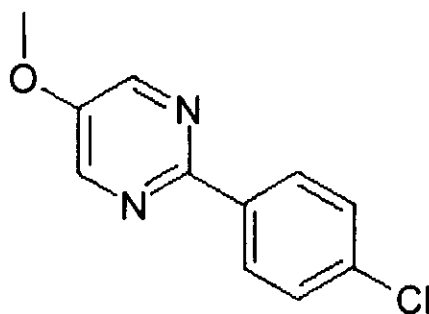
Preparación 23: 6-(4-clorofenil)piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando ácido 4-clorofenilborónico y 2-bromo-5-hidroxipiridina para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (1,3 g, 73%).

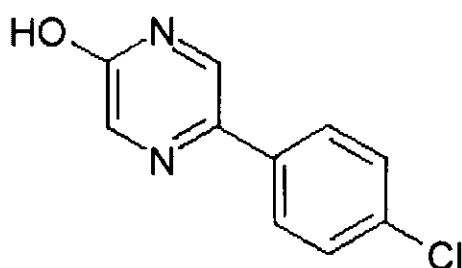
LCMS, Rt 2,49 min, ES m/z 204 [MH] $^+$

Preparación 24: 2-(4-clorofenil)-5-metoxipirimidina



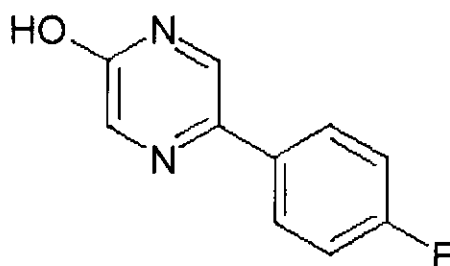
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 17**, utilizando 2-cloro-5-metoxipirimidina y ácido 4-clorofenilborónico para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (4,05 g, 40%).

Preparación 25: 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ol



- 5 A una disolución agitada de (4-clorofenil)oxoacetaldehído (300 mg, 1,69 mmol) e
metanol (15 ml) se le añadió 2-aminoacetamida (187 mg, 1,69 mmol). La mezcla
resultante se enfrió hasta -30°C y se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa
12,5 M (0,3 ml). Se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta -5°C y se agitó a
esta temperatura durante 2 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2
10 horas. Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (0,3 ml), seguido de una
disolución saturada de bicarbonato de sodio (1,0 ml). La mezcla de reacción se filtró y el
sólido resultante se lavó con agua (10 ml) y se secó en una estufa de vacío para producir
el compuesto del título como un sólido marrón (130 mg, 37%).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 3H),
15 8,11 (s, 1H).

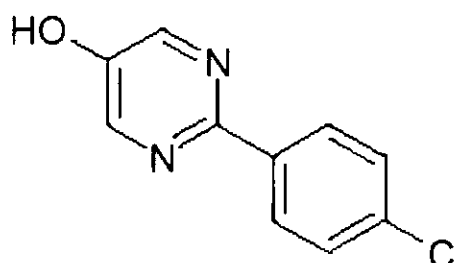
Preparación 26: 5-(4-fluorofenil)pirazin-2-ol



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 25**, utilizando (4-fluorofenil)oxoacetaldehído y 2-aminoacetamida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,33 g, 42%).

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,12-7,18 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,35 (s, 1H). ES m/z 189 $[\text{MH}]^+$

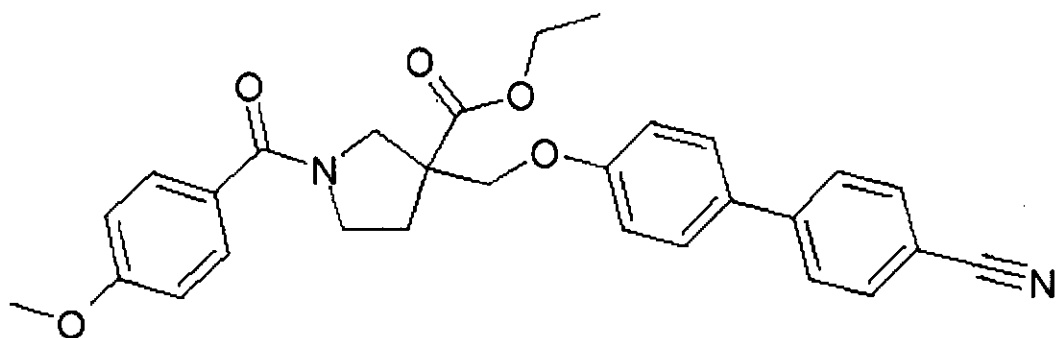
Preparación 27: 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ol



A una disolución agitada de 2-(4-clorofenil)-5-metoxipirimidina (100 mg, 0,45 mmol) se le añadió bromuro de hidrógeno en ácido acético (3 ml de una disolución al 33% en peso). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla entonces se repartió entre éter dietílico (25 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). Las fases orgánicas se lavaron aún más con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El precipitado resultante se lavó con pentano (10 ml) y después se secó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 88%, 82 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,43-7,46 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 2H), 8,29-8,30 (m, 2H), 8,30, 8,48 (s, 2H).

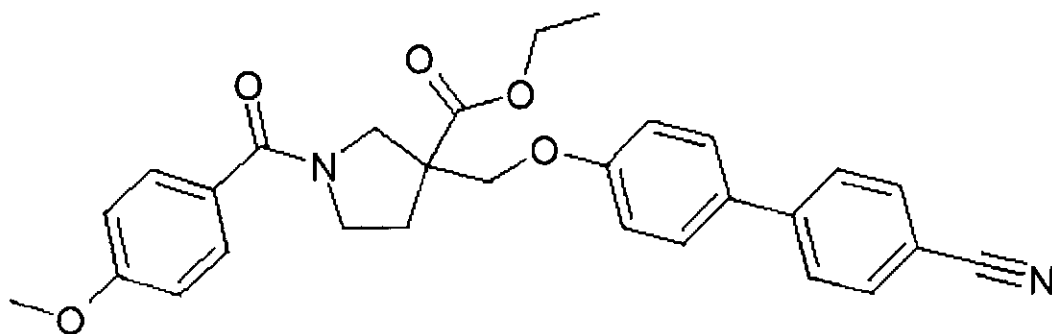
Preparación 28a: Éster etílico del ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (no racémico)



Se añadieron 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrilo (107,0 g, 549 mmol) y carbonato de potasio (94,9 g, 687 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 1-(4-metoxibenzoil)-3-(toluen-4-sulfoniloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (211,3 g, 457,8 mmol) (véase la preparación 11) en sulfóxido de dimetilo (422 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas y después se repartió entre acetato de etilo (2000 ml) y agua (2000 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2000 ml) y después se separó y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite naranja (207,7 g, 93%) (>99,5% e.e.).

LCMS (sistema 4), Rt 2,571 min

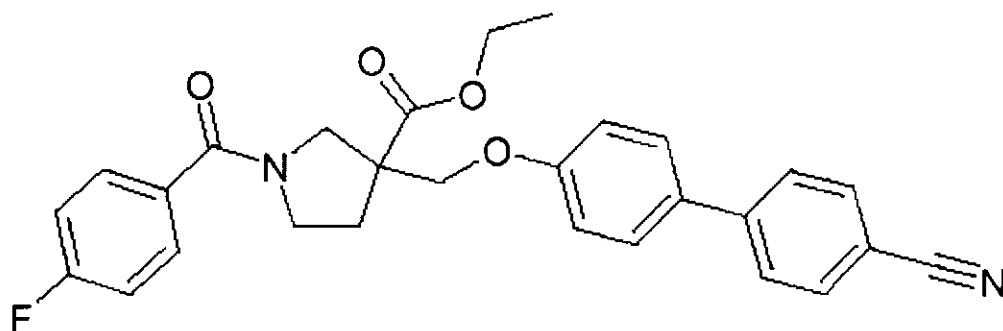
10 **Preparación 28b:** (±)-éster etílico del ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la preparación 29, utilizando 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrilo y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (preparación 14) para producir el racemato como un sólido blanco (124 mg, 71%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.
Pico 1: rendimiento 28 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 17,7 min)
Pico 2: rendimiento 23,5 mg, 95,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 20,6 min)

Preparación 29: (±)-éster etílico del ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloimetil)-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico



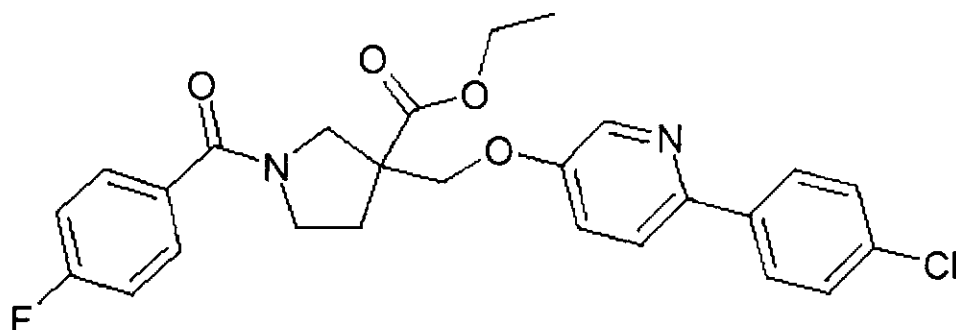
Se añadieron 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrilo (329 mg, 1,68 mmol) y carbonato de potasio (317 mg, 2,30 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoi)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (620 mg, 1,53 mmol) (véase la preparación 12) en dimetilformamida (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2000 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano:EtOAc 3:1→1:1 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (517 mg, 71%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 140 mg, 96,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 11,8 min)

Pico 2: rendimiento 132 mg, 98,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 15,4 min)

Preparación 30: (±)-éster etílico del ácido 3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-iloimetil]-1-(4-fluorobenzoi)pirrolidin-3-carboxílico



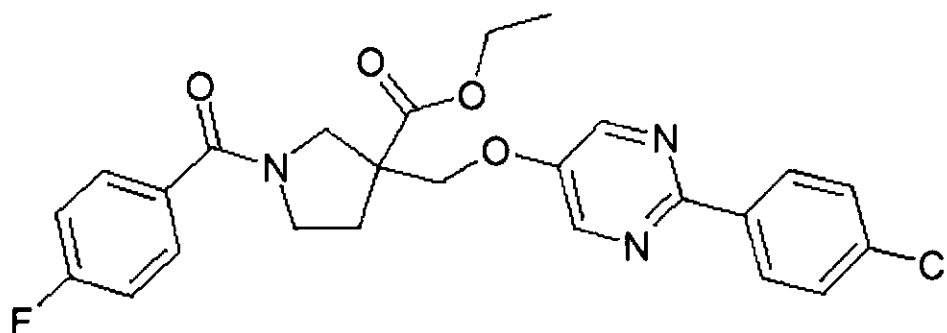
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 6-(4-clorofenil)piridin-3-ol (**preparación 23**) y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido amarillo pálido (128 mg, 53,6%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 15 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 16,9 min)

Pico 2: rendimiento 20 mg, 98,0% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 26,2 min)

Preparación 31: (±)-éster etílico del ácido 3-[2-(4-clorofenil)pirimidin-5-iloximetil]-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



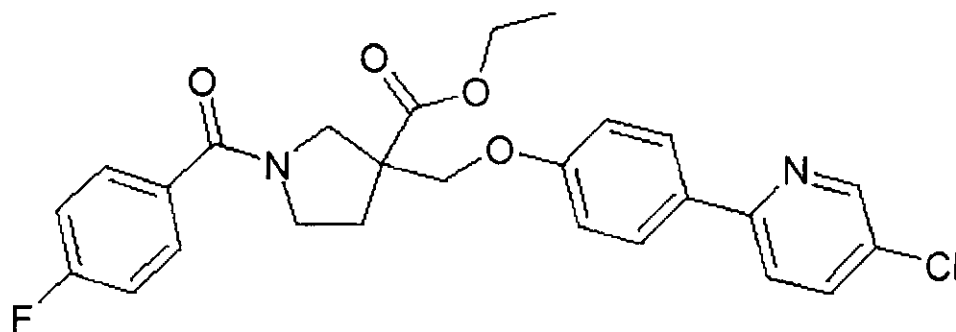
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ol (**preparación 27**) y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido amarillo pálido (89 mg, 37%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 28 mg, 98,3% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,8 min)

Pico 2: rendimiento 18 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,8 min)

Preparación 32: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenoximetil]-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



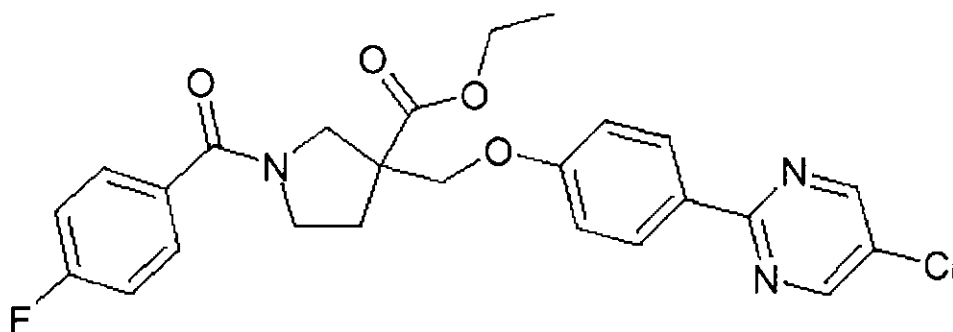
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropiridin-2-il)fenol (**preparación 17**) y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido blanco (127 mg, 53,2%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 43 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 8,6 min)

Pico 2: rendimiento 51 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 10,3 min)

Preparación 33: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(4-fluorobenzoyl)pirrolidin-3-carboxílico



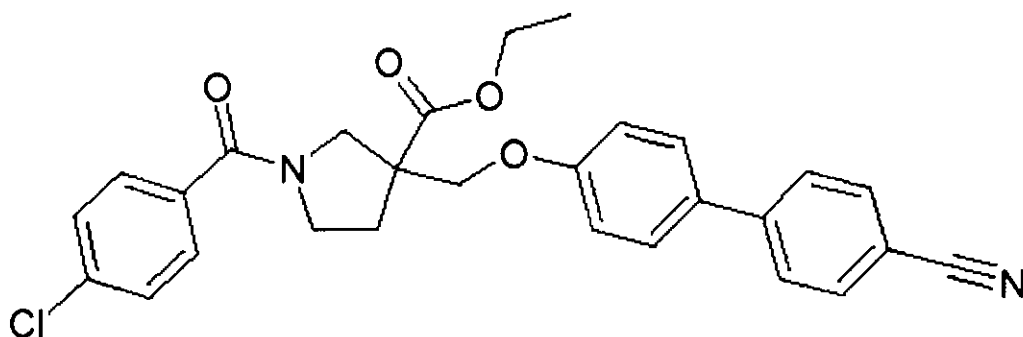
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenol (**preparación 19**) y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido amarillo pálido (103 mg, 43,1%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IC, MeOH al 100%.

15 Pico 1: rendimiento 29 mg, 99,1% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,7 min)

Pico 2: rendimiento 28 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 11,6 min)

Preparación 34: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



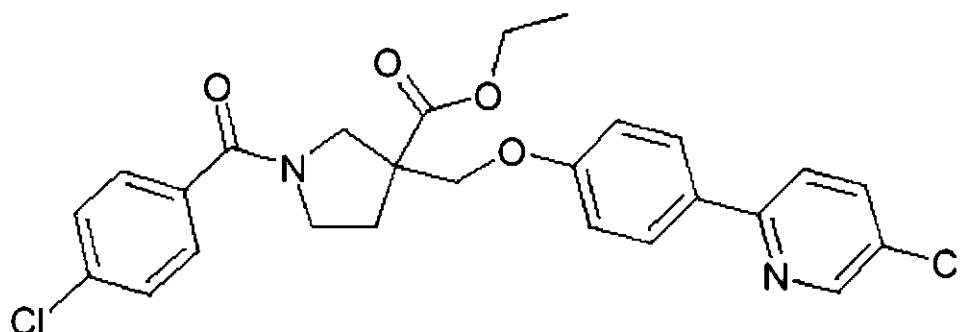
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 13**) y 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrilo para producir el racemato como un sólido blanco (181 mg, 79,6%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 52 mg, 93,1% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 14,4 min)

Pico 2: rendimiento 46 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 20,3 min)

Preparación 35: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenoximetil]pirrolidin-3-carboxílico



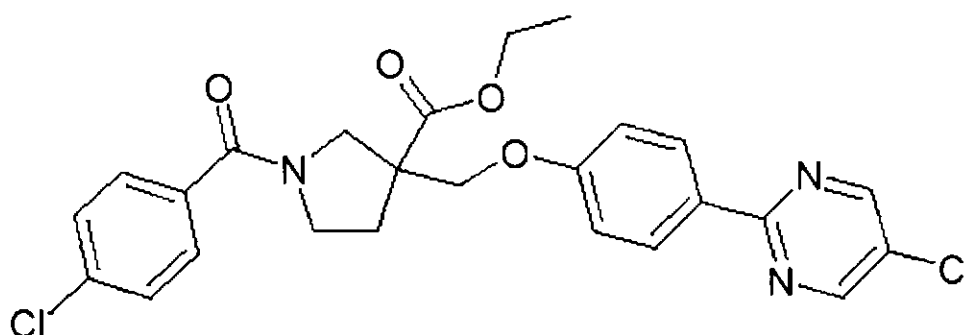
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropiridin-2-il)fenol (**preparación 17**) y éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 13**) para producir el racemato como un sólido blanco (63 mg, 30%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 12 mg, 97,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,60 min)

Pico 2: rendimiento 12 mg, 69,7% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,7 min)

Preparación 36: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoximetil]pirrolidin-3-carboxílico



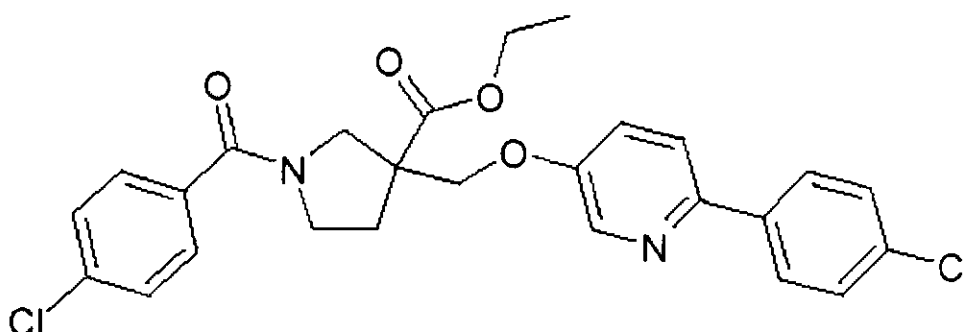
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenol (**preparación 19**) y éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 13**) para producir el racemato como un sólido blanco (153 mg, 65,7%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 56 mg, 94,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 12,30 min)

Pico 2: rendimiento 47 mg, 99,3% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 18,90 min)

Preparación 37: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-iloximetil]pirrolidin-3-carboxílico



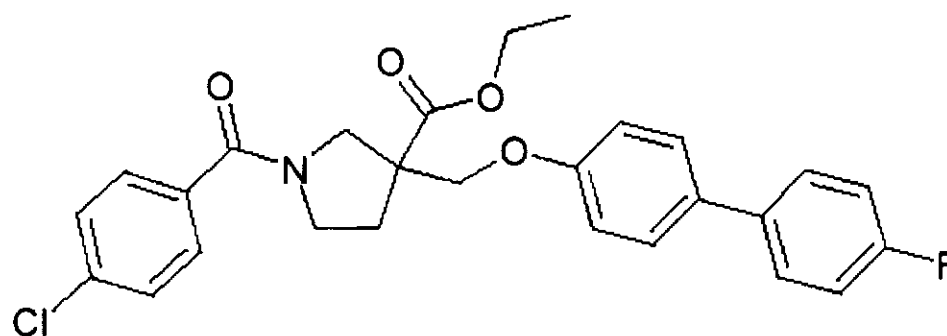
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 6-(4-clorofenil)piridin-3-ol (**preparación 23**) y éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 13**) para producir el racemato como un sólido blanco (56 mg, 27%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 11,04 mg, 99,2% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 18,4 min)

Pico 2: rendimiento 10,4 mg, 98,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 29,8 min)

Preparación 38: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



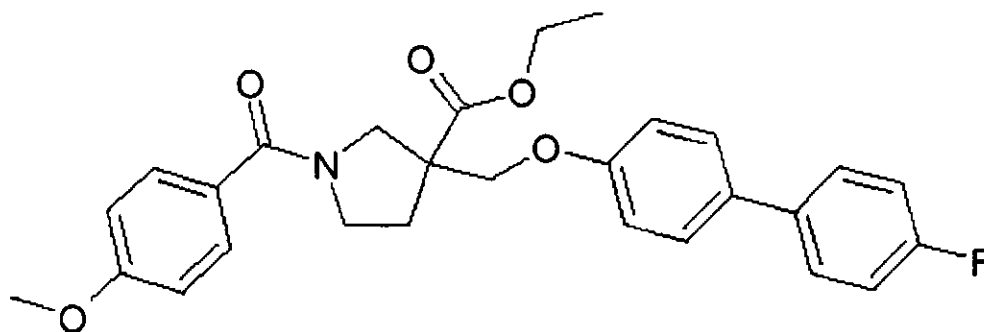
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4'-fluorobifenil-4-ol y éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 13**) para producir el racemato como un sólido blanco (84 mg, 37%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 20 mg, 97% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 8,02 min)

Pico 2: rendimiento 23 mg, 98,6% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 10,50 min)

Preparación 39: (±)-éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)-1-(4-metoxibenzoyl)pirrolidin-3-carboxílico



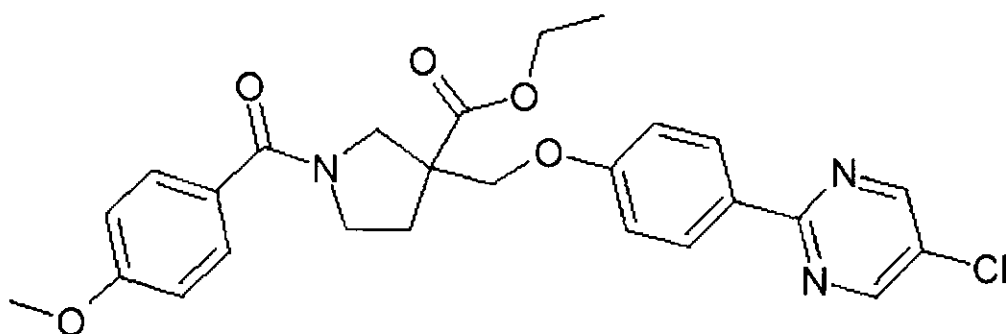
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4'-fluorobifenil-4-ol y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoyl)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 14**) para producir el racemato como un sólido blanco (162 mg, 73,2%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 67 mg, 97,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,70 min)

Pico 2: rendimiento 68 mg, 98,7% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,9 min)

Preparación 40: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(4-metoxibenzoyl)pirrolidin-3-carboxílico



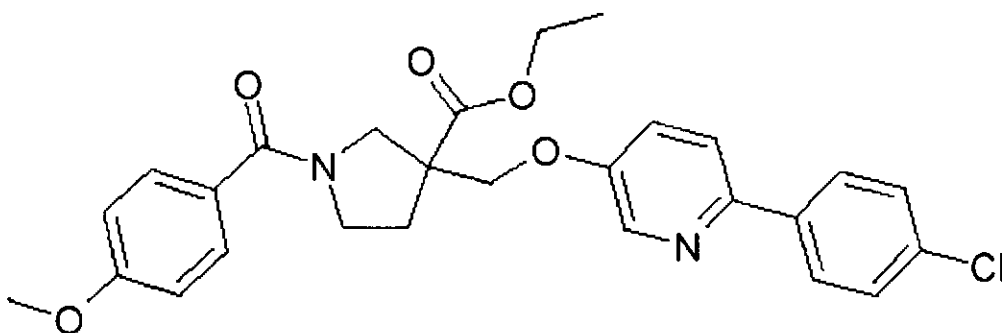
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenol (**preparación 19**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 14**) para producir el racemato como un sólido blanco (245 mg, 76%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 60 mg, 96,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 12,1 min)

Pico 2: rendimiento 51 mg, 98,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 20,6 min)

Preparación 41: (±)-éster etílico del ácido 3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-iloximetil]-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



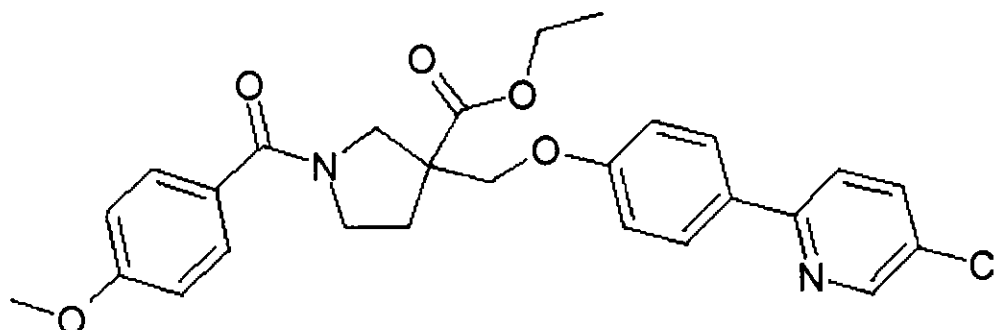
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 6-(4-clorofenil)piridin-3-ol (**preparación 23**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 14**) para producir el racemato como un sólido blanco (94 mg, 46%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 17 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 14,27 min)

Pico 2: rendimiento 8 mg, 99,3% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 22,3 min)

Preparación 42: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenoximetil]-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



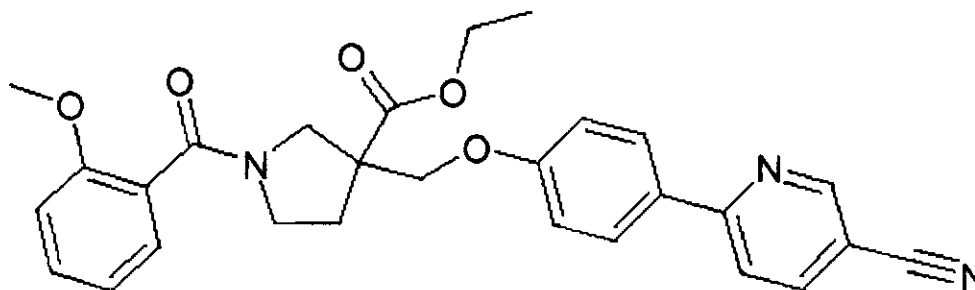
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropiridin-2-il)fenol (**preparación 17**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 14**) para producir el racemato como un sólido blanco (133 mg, 65,2%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 23 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 12,2 min)

Pico 2: rendimiento 16 mg, 99,4% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 18,5 min)

Preparación 43: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)fenoximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



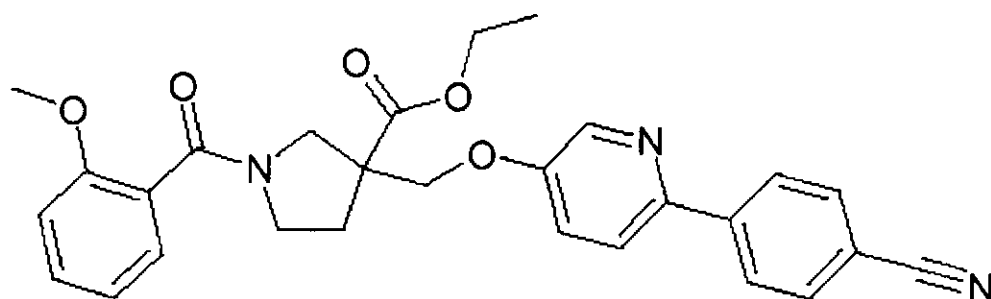
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 6-(4-hidroxifenil)nicotinonitrilo (**preparación 18**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (112 mg, 64,6%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 40 mg, 99% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 14,4 min)

Pico 2: rendimiento 22 mg, 98,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 21,6 min)

Preparación 44: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-iloximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



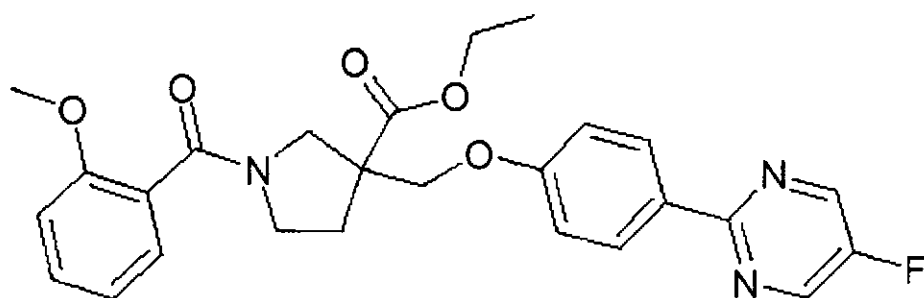
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-hidroxipiridin-2-il)benzonitrilo (**preparación 22**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (149 mg, 85,2%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA:DEA 55:45:0,1.

Pico 1: rendimiento 34 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 13,04 min)

10 Pico 2: rendimiento 36,2 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 22,77 min)

Preparación 45: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



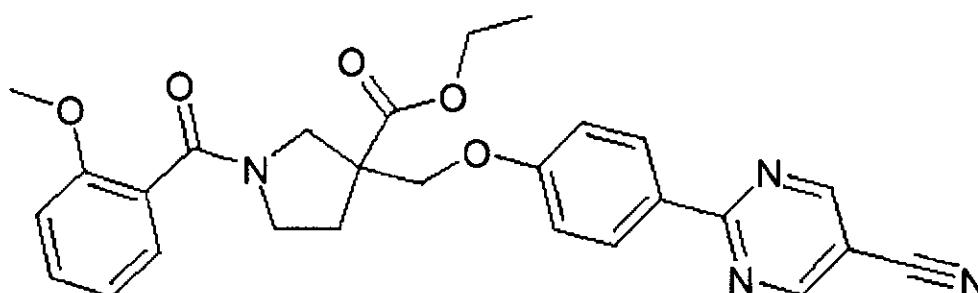
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenol (**preparación 20**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (85 mg, 49%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA:DEA 70:30:0,1.

Pico 1: rendimiento 34 mg, 96,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,13 min)

Pico 2: rendimiento 35 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 12,04 min)

Preparación 46: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cianopirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



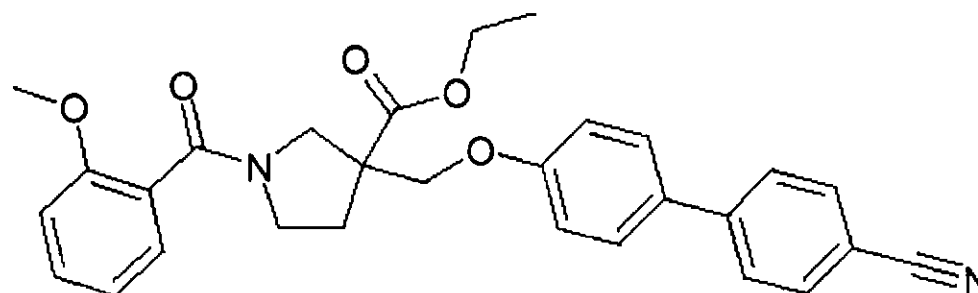
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 2-(4-hidroxifenil)pirimidin-5-carbonitrilo y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (53 mg, 30%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA:DEA 55:45:0,1.

10 Pico 1: rendimiento 19 mg, 96,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,13 min)

Pico 2: rendimiento 4 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 12,04 min)

Preparación 47: (±)-éster etílico del ácido 3-(4'-cianobifenil-4-iloximetil)-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



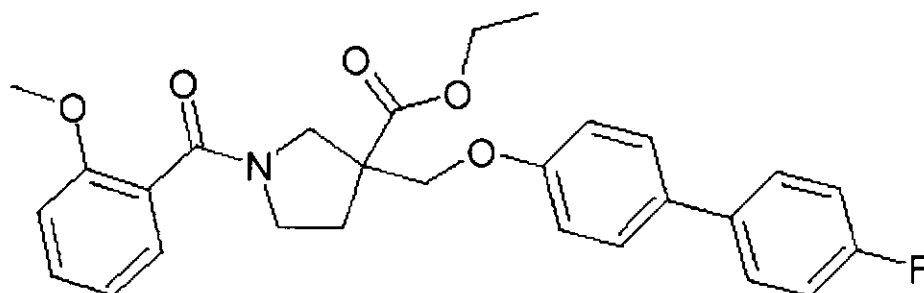
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4'-hidroxi-4-bifenilcarbonitrilo y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (157 mg, 66%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 39 mg, 98,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 13,5 min)

Pico 2: rendimiento 42 mg, 96,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 17,10 min)

Preparación 48: (±)-éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



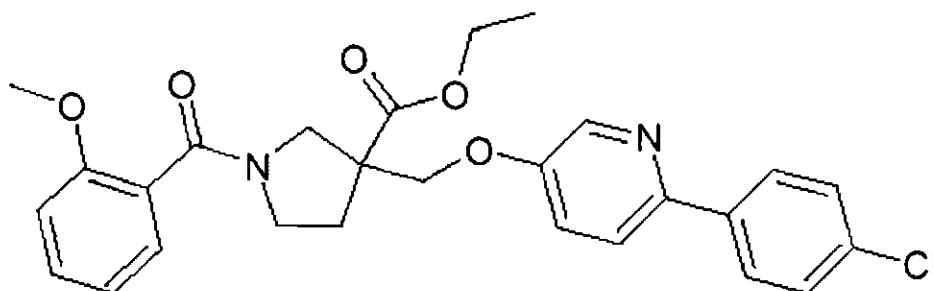
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4'-fluorobifenil-4-ol y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (178 mg, 76%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 46 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,10 min)

Pico 2: rendimiento 42 mg, 98,4% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 12,70 min)

Preparación 49: (±)-éster etílico del ácido 3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-iloximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



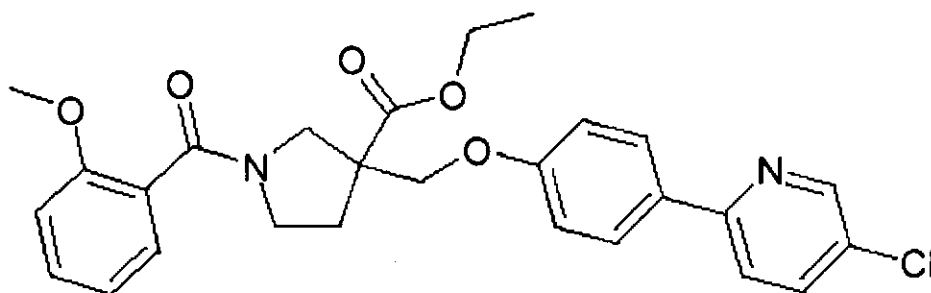
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 6-(4-clorofenil)piridin-3-ol (**preparación 23**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (116 mg, 47,7%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 11 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 12,2 min)

Pico 2: rendimiento 7 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 16,9 min)

Preparación 50: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenoximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



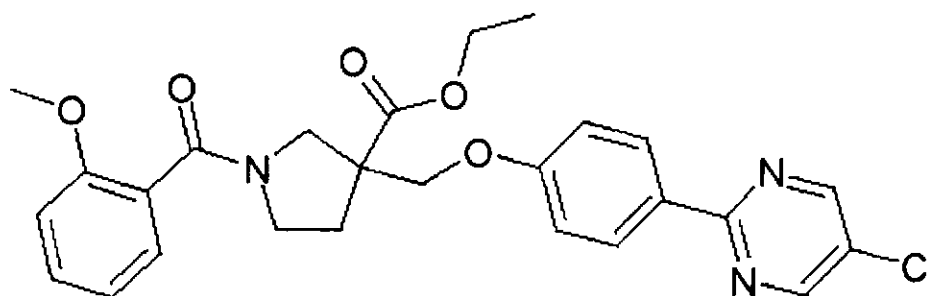
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropiridin-2-il)fenol (**preparación 17**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (133 mg, 54,7%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 39 mg, 97,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,3 min)

Pico 2: rendimiento 36 mg, 98,2% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 12,9 min)

Preparación 51: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



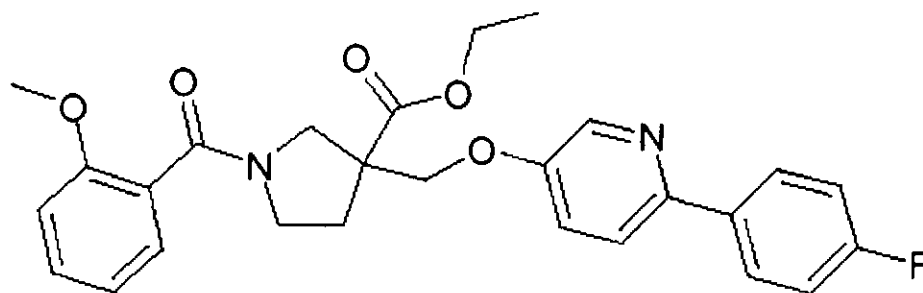
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenol (**preparación 19**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (160 mg, 65,7%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 56 mg, 97,6% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,01 min)

Pico 2: rendimiento 54 mg, 98,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 13,07 min)

Preparación 52: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



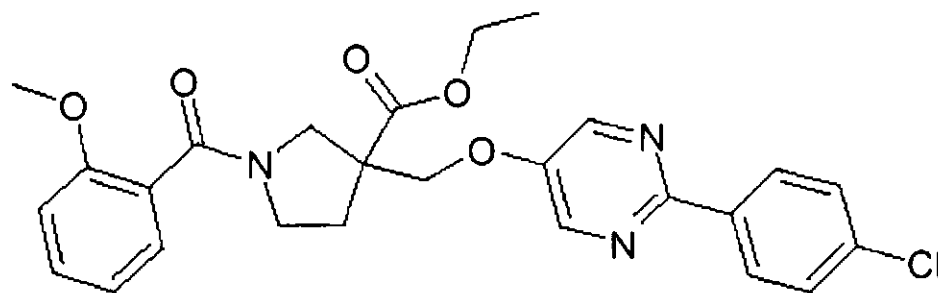
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol (**preparación 21**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (127 mg, 73,7%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak AD-H, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 57 mg, 96,9% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 12,25 min)

Pico 2: rendimiento 50 mg, 99,3% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 21,4 min)

Preparación 53: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-[2-(4-clorofenil)pirimidin-5-iloximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



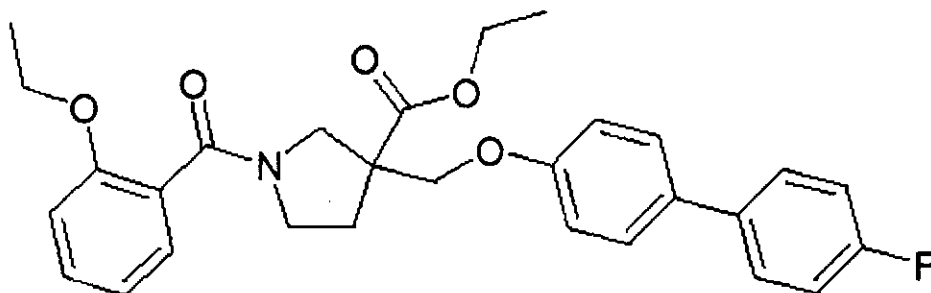
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ol (**preparación 27**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (110 mg, 45,2%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 24 mg, 98,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 12,0 min)

Pico 2: rendimiento 24 mg, 99% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 16,9 min)

Preparación 54: ($\pm$)-1-(2-etoxibenzoil)-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidina



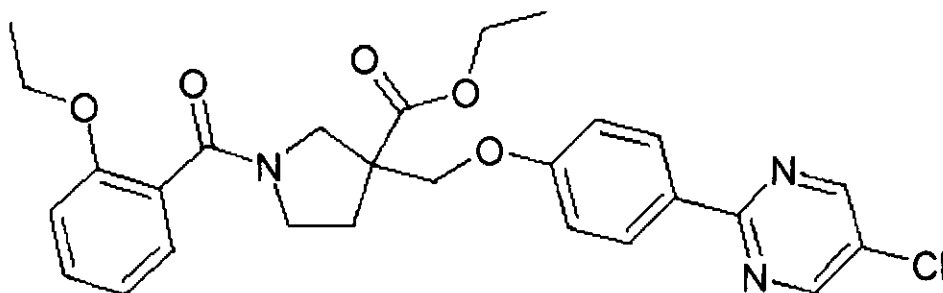
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4'-fluorobifenil-4-ol y éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 16**) para producir el racemato como un sólido blanco (191 mg, 70%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak OD-H, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 65 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 6,8 min)

Pico 2: rendimiento 60 mg, 99,3% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 8,5 min)

Preparación 55: (±)-éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoximetil]-1-(2-etoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



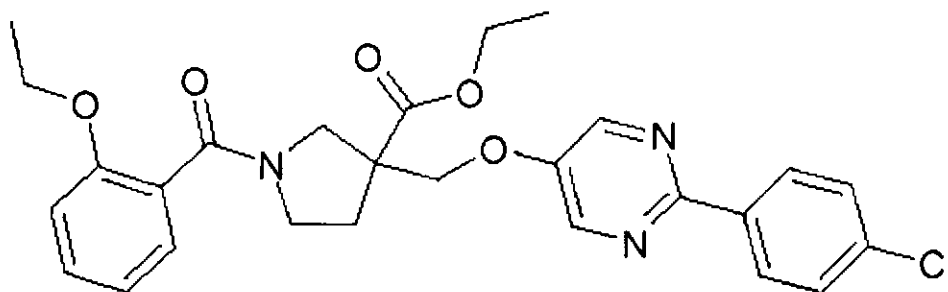
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenol (**preparación 19**) y éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 16**) para producir el racemato como un sólido blanco (103 mg, 36,3%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 20 mg, 98,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 8,10 min)

Pico 2: rendimiento 15 mg, 99% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 10,8 min)

Preparación 56: (±)-éster etílico del ácido 3-[2-(4-clorofenil)pirimidin-5-iloximetil]-1-(2-etoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



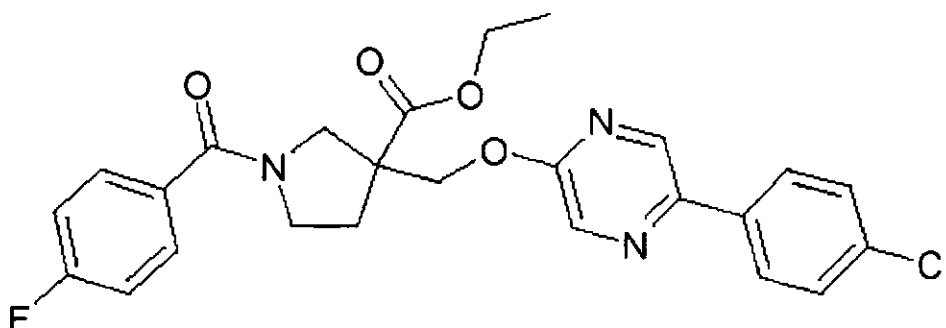
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ol (**preparación 27**) y éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 16**) para producir el racemato como un sólido blanco (238 mg, 83,9%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 45 mg, 98,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,60 min)

Pico 2: rendimiento 48 mg, 99,1% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 13,7 min)

Preparación 57: (±)-éster etílico del ácido 3-[5-(4-clorofenil)pirazin-2-iloximetil]-1-(4-fluorobenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



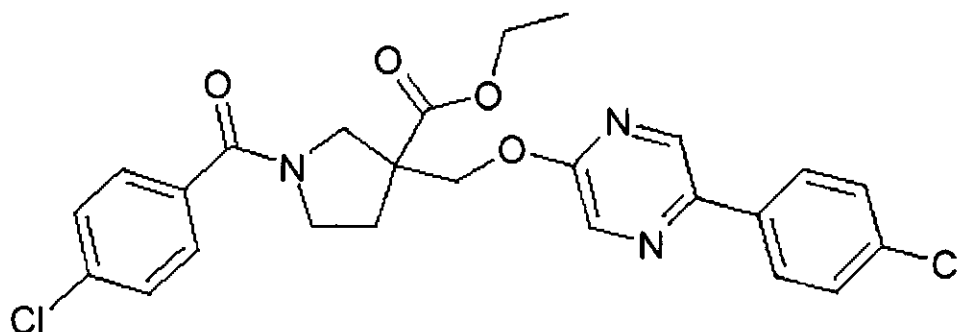
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ol (**preparación 25**) y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido blanco (73 mg, 20%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 20 mg, 97,8% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,09 min)

Pico 2: rendimiento 22 mg, 97,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 11,1 min)

Preparación 58: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoil)-3-[5-(4-clorofenil)pirazin-2-iloximetil]pirrolidin-3-carboxílico



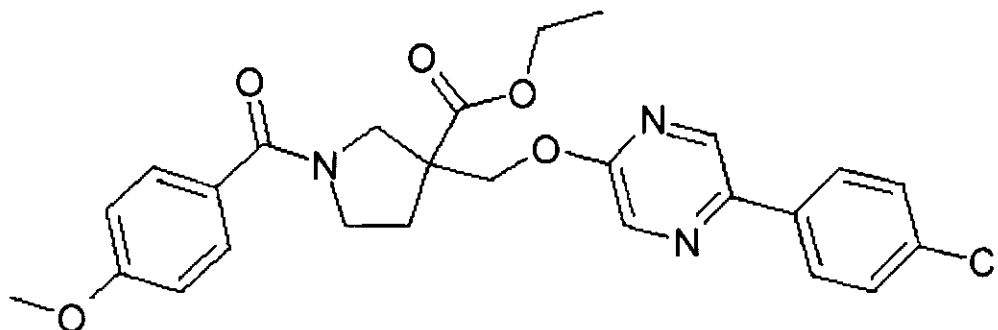
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ol (**preparación 25**) y éster etílico del ácido 1-(4-clorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 13**) para producir el racemato como un sólido amarillo pálido (42 mg, 20%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 13,1 mg, 99% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 13,10 min)

Pico 2: rendimiento 19,3 mg, 99,2% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 19,29 min)

Preparación 59: (±)-éster etílico del ácido 3-[5-(4-clorofenil)pirazin-2-iloximetil]-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



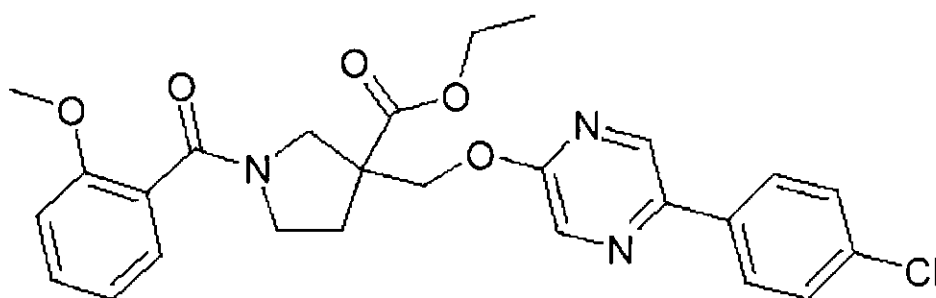
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ol (**preparación 25**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 14**) para producir el racemato como un sólido blanco (44 mg, 22%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 14 mg, 95% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 15,40 min)

Pico 2: rendimiento 21 mg, 95% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 18,60 min)

Preparación 60: (±)-éster etílico del ácido 3-[5-(4-clorofenil)pirazin-2-iloximetil]-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



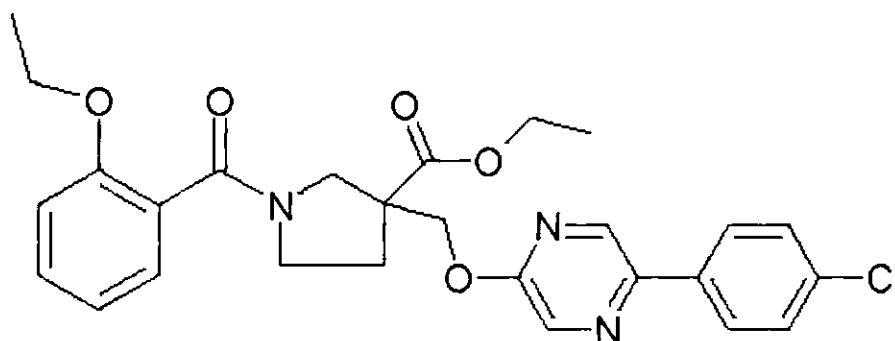
El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ol (**preparación 25**) y éster etílico del ácido 3-yodometil-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 15**) para producir el racemato como un sólido blanco (45 mg, 18%).

5 Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 13 mg, 95% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,30 min)

Pico 2: rendimiento 6 mg, 99% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 13,0 min)

Preparación 61: (±)-éster etílico del ácido 3-[5-(4-clorofenil)pirazin-2-iloximetil]-1-(2-etoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico



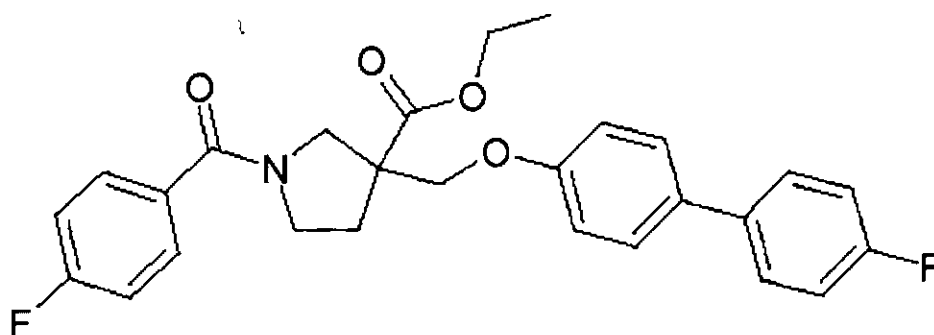
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ol (**preparación 25**) y éster etílico del ácido 1-(2-etoxibenzoil)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 16**) para producir el racemato como un sólido blanco (86 mg, 30%).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, heptano:IPA 55:45.

15 Pico 1: rendimiento 29,2 mg, 99,7% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 11,70 min)

Pico 2: rendimiento 98 mg, 98,9% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,6 min)

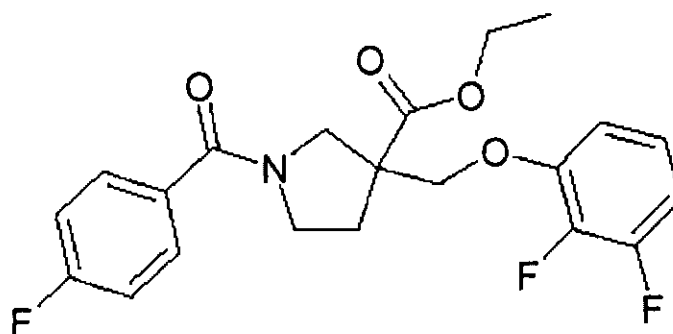
Preparación 62: (±)-éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoil)-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 4'-fluorobifenil-4-ol y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido blanco (150 mg, 73%).

5 ES m/z 467 [MH]⁺

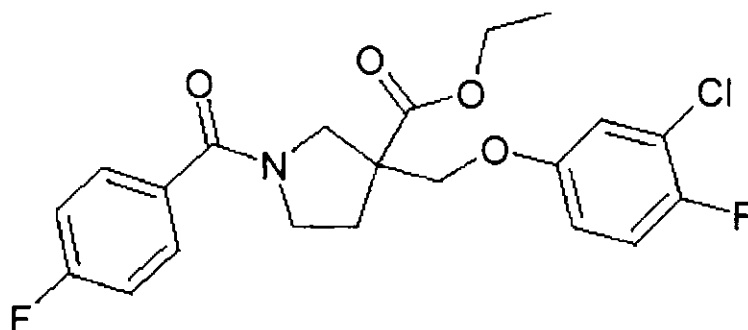
Preparación 63: (±)-éster etílico del ácido 3-(2,3-difluorofenoximetil)-1-(4-fluorobenzoyl)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 2,3-difluorofenol y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido blanco (167 mg, 68%).

10 ES m/z 408 [MH]⁺

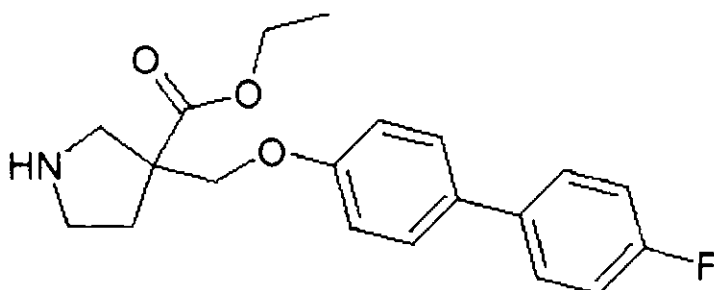
Preparación 64: (±)-éster etílico del ácido 3-(3-cloro-4-fluorofenoximetil)-1-(4-fluorobenzoyl)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 29**, utilizando 3-cloro-4-fluorofenol y éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoyl)-3-yodometilpirrolidin-3-carboxílico (**preparación 12**) para producir el racemato como un sólido blanco (153 mg, 69%).

5 ES m/z 424 [MH]⁺

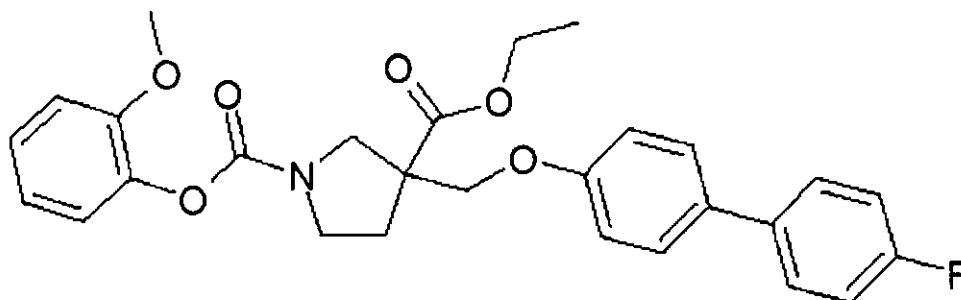
Preparación 65: (±)-éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



Se añadió una disolución acuosa de HCl 6 M (65 ml) al éster etílico del ácido 1-(4-fluorobenzoyl)-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la **preparación 62**) (6,3 g, 13,5 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El sólido cristalino resultante se disolvió en etanol (25 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de tionilo (1,46 ml, 19,81 mmol). La mezcla entonces se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se repartió entre una disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano, para producir el compuesto del título como un aceite marrón (2,5 g, 52%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (t, 3H), 1,72-1,79 (m, 1H), 2,09-2,15 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 3H), 3,09 (d, 1H), 4,07-4,16 (m, 4H), 7,00 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H).

Preparación 66: ($\pm$)-éster 1-(2-metoxifenílico) del éster 3-etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico



Se añadió bicarbonato de sodio (244 mg, 2,9 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (véase la preparación 65) (200 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformiato de 2-metoxifenilo (0,09 ml, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexano, para producir el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 74%).

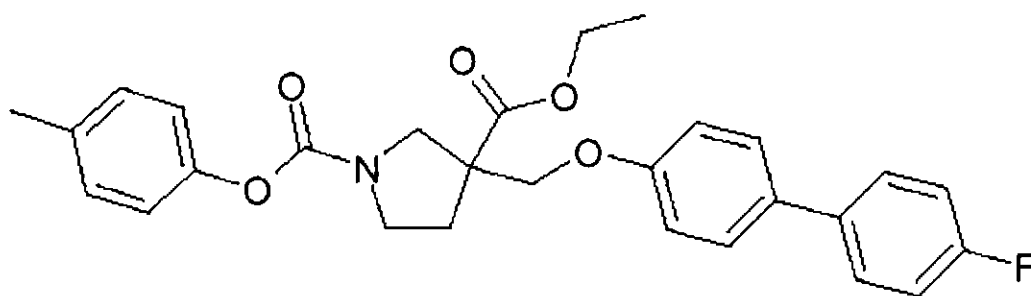
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (t, 3H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,44-4,34 (m, 11H), 6,92 (t, 1H), 7,03-7,10 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 50 mg, 97,6% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,629 min)

Pico 2: rendimiento 50 mg, 97,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 15,445 min)

Preparación 67: ($\pm$)-éster 1-p-tolílico del éster 3-etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 66**, utilizando cloroformiato de 4-metilfenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un sólido blanco (215 mg, 70%).

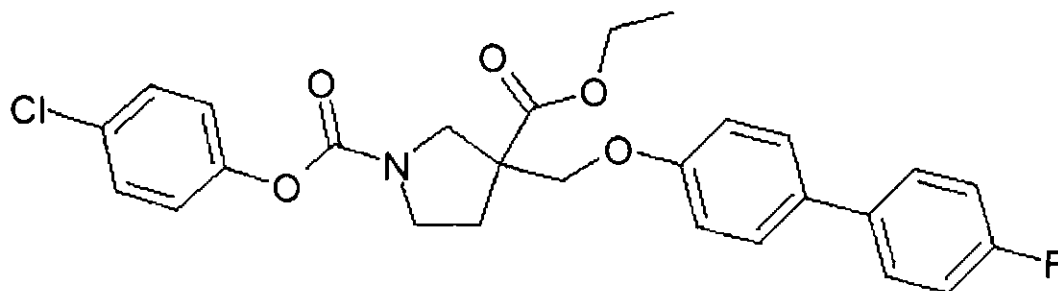
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (t, 3H), 2,12-2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,44-4,34 (m, 8H), 6,99-7,04 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,56-7,65 (m, 4H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 66 mg, 95,6% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 7,300 min)

Pico 2: rendimiento 65 mg, 98,6% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 11,289 min)

- 10 **Preparación 68:** ($\pm$)-éster 1-p-tolílico del éster 3-etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 66**, utilizando cloroformiato de 4-clorofenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un sólido blanco (222 mg, 77%).

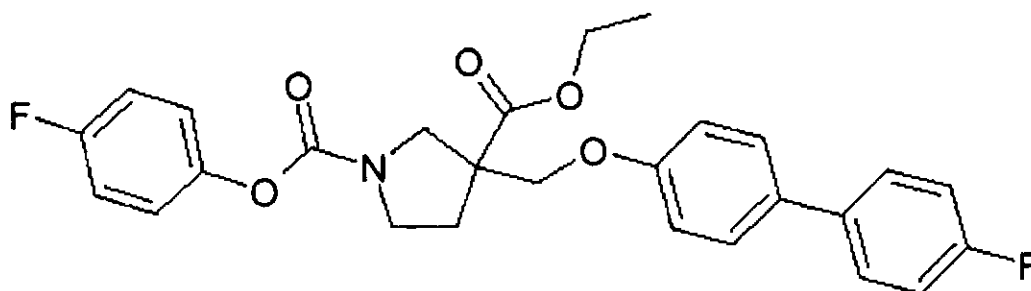
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (t, 3H), 2,13-2,38 (m, 2H), 3,44-4,34 (m, 8H), 7,03 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,17-7,27 (m, 4H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,57-7,66 (m, 4H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 72 mg, 89,8% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 6,812 min)

Pico 2: rendimiento 67 mg, 97,2% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 8,654 min)

Preparación 69: (±)-éster 1-(4-fluorofenílico) del éster 3-etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico



5 El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 66**, utilizando cloroformiato de 4-fluorofenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un sólido blanco (180 mg, 58%).

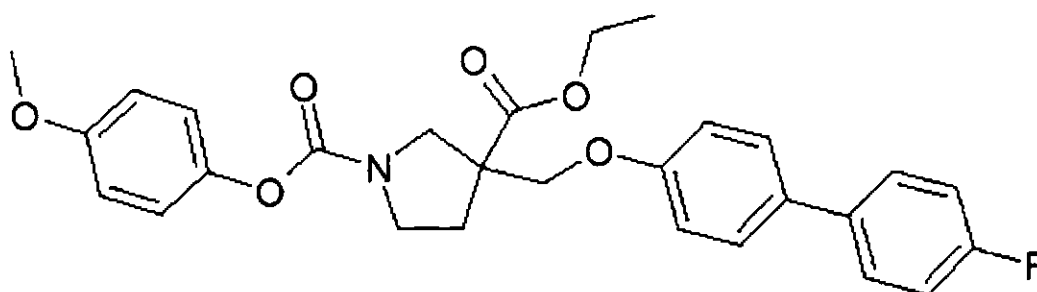
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (t, 3H), 2,12-2,38 (m, 2H), 3,44-4,34 (m, 8H), 7,03 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,19-7,27 (m, 6H), 7,57 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,62-7,66 (m, 2H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 48 mg, 98,1% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 6,7 min)

Pico 2: rendimiento 45 mg, 78,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 8,3 min)

15 **Preparación 70:** (±)-éster 1-(4-metoxifenílico) del éster 3-etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-1,3-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 66**, utilizando cloroformiato de 4-metoxifenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-

iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un sólido blanco (185 mg, 59%).

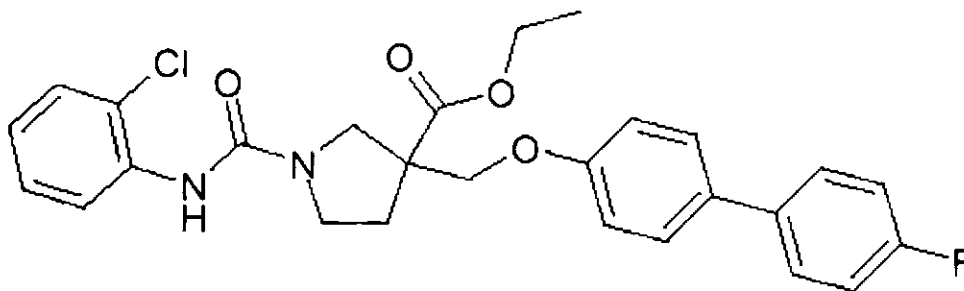
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (t, 3H), 2,15-2,35 (m, 2H), 3,42-3,68 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,84-4,34 (m, 5H), 6,91 (d, 2H), 7,03-7,04 (m, 4H), 7,25 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,64-7,66 (m, 2H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 67 mg, 97,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,7 min)

Pico 2: rendimiento 68 mg, 98,7% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,9 min)

Preparación 71: ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-(2-clorofenilcarbamoil)-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



Se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,67 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**véase la preparación 65**) (185 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió isocianato de 2-clorofenilo (0,065 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano, para producir el compuesto del título como un líquido incoloro (245 mg, 91%).

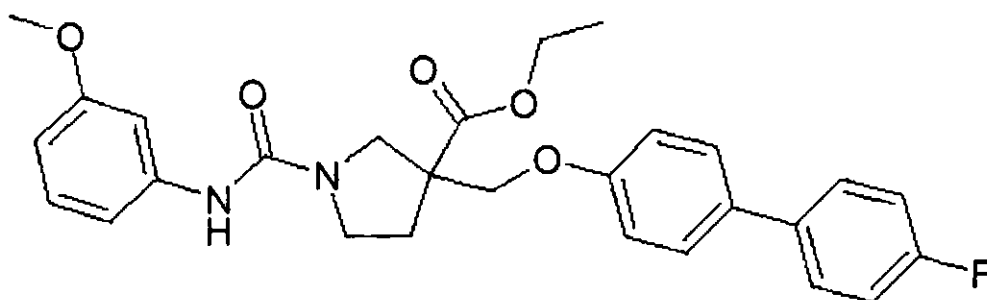
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,49-3,60 (m, 3H), 3,93 (d, 1H), 4,13-4,30 (m, 4H) 7,03 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,62-7,66 (m, 3H) 7,80 (a, 1H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IA, MeOH al 100%.

Pico 1: rendimiento 57 mg, 75,2% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 7,53 min)

Pico 2: rendimiento 40 mg, 94,8% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 9,39 min)

Preparación 72: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloimetil)-1-(3-metoxifenilcarbamoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 71**, utilizando isocianato de 3-metoxifenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloimetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un líquido incoloro (230 mg, 80%).

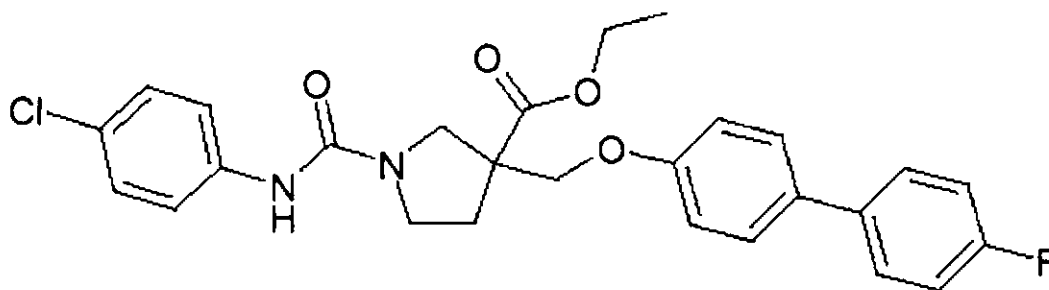
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3H), 2,10-2,32 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,21 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 6,49 (a, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,10-7,27 (m, 5H), 7,57 (d, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 8,23 (sa, 1H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak OD-H, MeOH al 100%.

Pico 1: rendimiento 64 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 9,51 min)

Pico 2: rendimiento 66 mg, 99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 12,52 min)

Preparación 73: ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(4'-fluorobifenil-4-iloimetil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 71**, utilizando isocianato de 4-clorofenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloimetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un sólido blanco (220 mg, 76%).

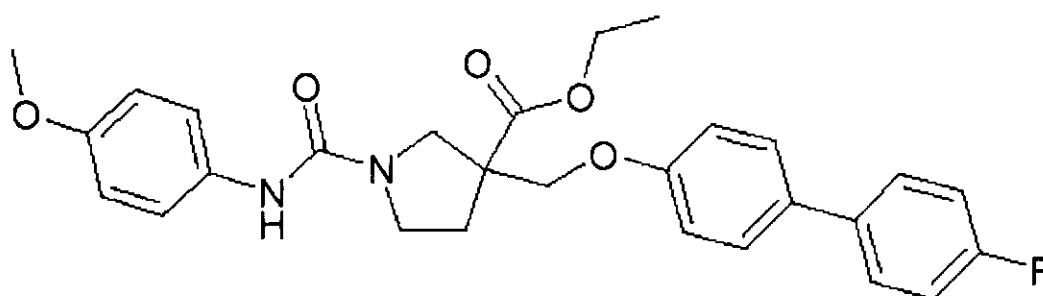
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3H), 2,11-2,32 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,14-4,30 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,54-7,65 (m, 6H), 8,40 (sa, 1H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IC, heptano:IPA 55:45

5 Pico 1: rendimiento 53 mg, 98,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 6,9 min)

Pico 2: rendimiento 47 mg, 97,6% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 8,6 min)

Preparación 74: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)-1-(4-metoxifenilcarbamoil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación**
 10 **71**, utilizando isocianato de 4-metoxifenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un líquido amarillo (78 mg, 88%).

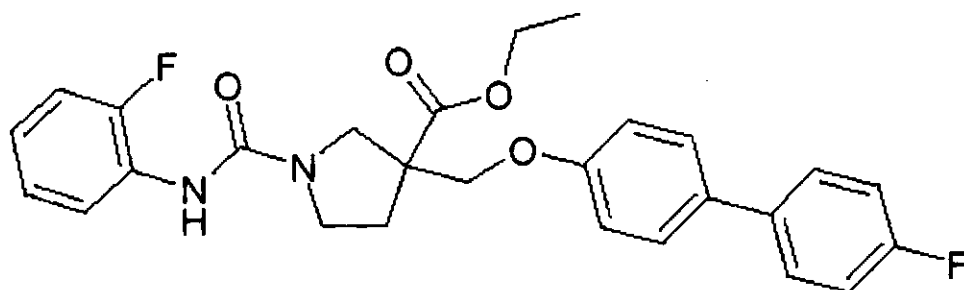
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3H), 2,10-2,32 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,12-4,29 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 4H), 7,22-7,26 (m, 2H),
 15 7,57 (d, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,77-7,81 (m, 1H), 8,31 (sa, 1H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak OD-H, MeOH al 100%.

Pico 1: rendimiento 63 mg, 100% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 5,5 min)

Pico 2: rendimiento 57 mg, 100% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 7,5 min)

Preparación 75: ($\pm$)-éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)-1-(2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-carboxílico
 20



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 71**, utilizando isocianato de 2-fluorofenilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un líquido incoloro (230 mg, 82%).

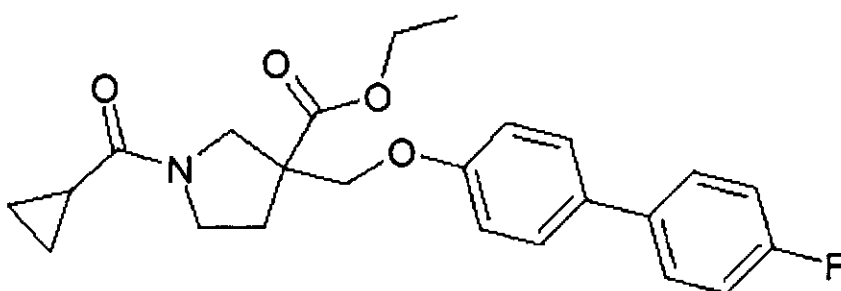
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3H), 2,10-2,32 (m, 2H), 3,40-4,28 (m, 8H), 7,03 (d, 2H), 7,09-7,26 (m, 5H), 7,50-7,65 (m, 5H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralpak IB, heptano:IPA 55:45.

Pico 1: rendimiento 64 mg, 99,4% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 7,2 min)

Pico 2: rendimiento 46 mg, 97,1% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 9,1 min)

- 10 **Preparación 76:** ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-ciclopropancarbonil-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



Se añadió trietilamina (0,37 ml, 2,7 mmol) a una disolución agitada del éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**véase la preparación 65**) (300 mg, 0,87 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C.

- 15 Se añadió cloruro de ciclopropancarbonilo (0,08 ml, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo

al 15% en hexano, para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (305 mg, 85%).

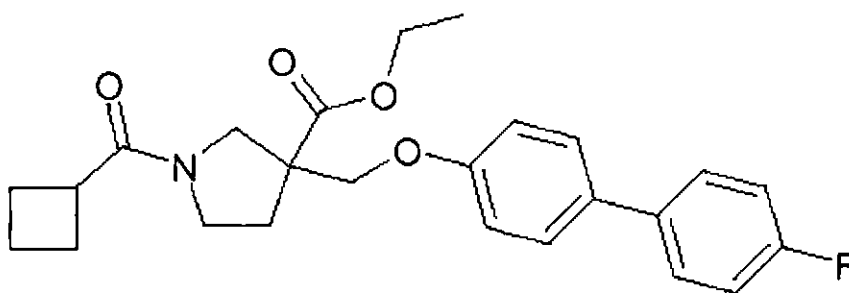
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72 (m, 4H), 0,85 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 3,48-4,24 (m, 8H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,56-7,65 (m, 4H).

Los enantiómeros de 108 g del compuesto del título se separaron utilizando un Chiralcel OJ-H, MeOH:EtOH 50:50.

Pico 1: rendimiento 9 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,5 min)

Pico 2: rendimiento 12 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 13,7 min)

10 **Preparación 77:** ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-ciclobutancarbonil-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 76**, utilizando cloruro de ciclobutancarbonilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un aceite incoloro (105 mg, 85%).

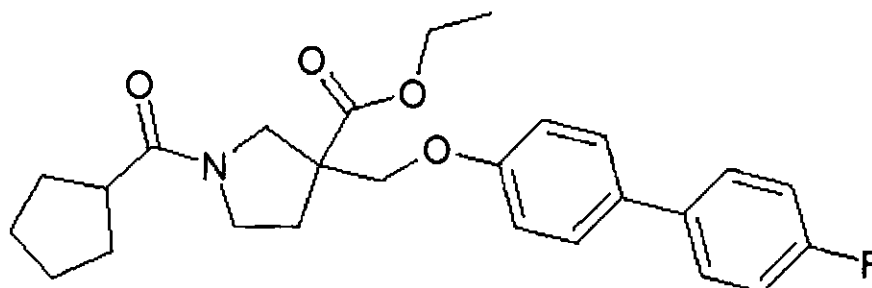
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, 3H), 1,66-2,32 (m, 8H), 3,21-3,50 (m, 4H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,12-4,24 (m, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H).

Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralcel OJ-H, MeOH:EtOH 50:50.

20 Pico 1: rendimiento 23 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,6 min)

Pico 2: rendimiento 70 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,3 min)

Preparación 78: ($\pm$)-éster etílico del ácido 1-ciclopentancarbonil-3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método descrito para la **preparación 76**, utilizando cloruro de ciclopentancarbonilo y éster etílico del ácido 3-(4'-fluorobifenil-4-iloximetil)pirrolidin-3-carboxílico (**preparación 65**) para producir el racemato como un sólido blanco (120 mg, 94%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, 3H), 1,50-1,78 (m, 8H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,44-4,27 (m, 8H), 7,01 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H).

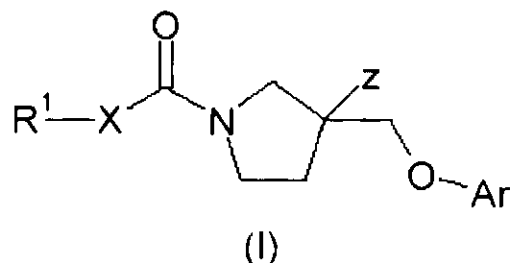
Los enantiómeros se separaron utilizando un Chiralcel OJ-H, MeOH:EtOH 50:50.

Pico 1: rendimiento 61 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en primer lugar a 10,5 min)

- 10 Pico 2: rendimiento 31 mg, >99,5% e.e. (el pico que eluye en segundo lugar a 14,9 min)

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

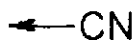
- 5 R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-6} y fluoroalcoxi C_{1-6} , o es un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

X representa un enlace directo, NH u O;

Z se selecciona de



10 y



R^2 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

- 15 Ar es un grupo aromático que consiste en 1, 2 ó 3 anillos aromáticos, en los que dichos anillos aromáticos se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, y en los que dichos anillos aromáticos, si son 2 o más, pueden estar condensados y/o enlazados por uno o más enlaces covalentes, y en los que dichos anillos aromáticos están opcionalmente

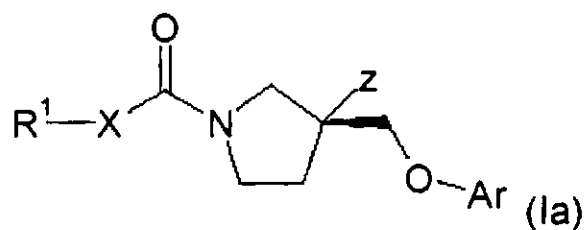
sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, OH, alquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₈, fluoroalquiltio C₁₋₈, fluoroalcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, SO₂R⁴, NR⁵R⁶, NHSO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, CONR¹⁰R¹¹ y NHCOR¹²;

R⁴ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

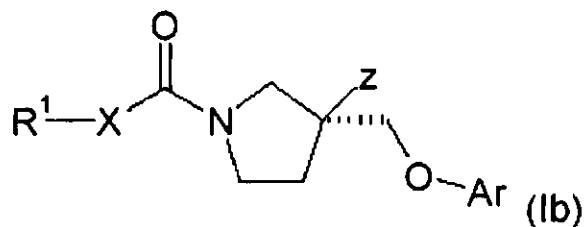
R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ia)



o un compuesto de fórmula (Ib)



en la que R¹, X, Ar y Z son como se definió en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

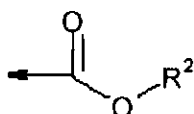
3.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, o es un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

4.- Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-etoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-metilfenilo.

5.- Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es 4-metoxifenilo o 4-fluorofenilo.

6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X representa un enlace directo.

7.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es



5 8.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Z es $-\text{COOH}$.

9.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Ar es un grupo aromático que consiste en 1, 2 ó 3 anillos aromáticos, en los que dichos anillos aromáticos se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que comprende (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, (b) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o (c) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno; y en los que dichos anillos aromáticos, si son 2 o más, pueden estar condensados y/o enlazados por uno o más enlaces covalentes, y en los que dichos anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, OH, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiltio C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2R^4 , NR^5R^6 , NHSO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ y NHCOR^{12} .

10.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Ar es fenilo, naftilo, bifenilo, piridinilfenilo, pirimidinilfenilo, fenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, fenilpirazinilo o pirazinilfenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, OH, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiltio C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2R^4 , NR^5R^6 , NHSO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ y NHCOR^{12} .

11.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Ar es fenilo, naftilo, bifenilo, piridinilfenilo, pirimidinilfenilo, fenilpiridinilo, fenilpirimidinilo, fenilpirazinilo o pirazinilfenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de F, Cl, CN, $-\text{CONH}_2$ y alcoxi C_{1-6} .

12.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Ar es 2,3-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-(4-cianofenil)fenilo, 4-(4-fluorofenil)fenilo, 4-(5-cloropiridin-2-il)fenilo, 4-(5-cianopiridin-2-il)fenilo, 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-

cianopirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-fluoropirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-aminocarbonilpirimidin-2-il)fenilo, 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo, 2-(4-fluorofenil)piridin-5-ilo, 2-(4-cianofenil)piridin-5-ilo, 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ilo, 5-(4-clorofenil)pirazin-2-ilo o 5-(4-fluorofenil)pirazin-2-ilo.

13.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, seleccionado de:

5 ácido 3-([(4'-cianobifenil-4-il)oxi]metil)-1-(4-fluorobenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(4-cianofenil)fenilo);

ácido 3-([(4'-cianobifenil-4-il)oxi]metil)-1-(4-metoxibenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(4-cianofenil)fenilo);

10 ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoxi]metil)-1-(4-fluorobenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo);

ácido 1-(4-clorobenzoi)-3-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenoxi]metil}pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-clorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropiridin-2-il)fenilo);

15 ácido 1-(4-clorobenzoi)-3-([6-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi)metil}pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-clorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo);

ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoxi]metil)-1-(2-metoxibenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 2-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo);

20 ácido 3-([2-(4-clorofenil)pirimidin-5-il]oxi)metil)-1-(4-fluorobenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)pirimidin-5-ilo);

25 ácido 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)fenoxi]metil)-1-(4-fluorobenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cianopiridin-2-il)fenilo);

ácido 3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)fenoxi]metil)-1-(4-metoxibenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 4-(5-cloropirimidin-2-il)fenilo);

30 ácido 3-([6-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi)metil)-1-(4-fluorobenzoi)lpirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 4-fluorofenil, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo);

ácido 3-({[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]oxi}metil)-1-(2-metoxibenzoil)pirrolidin-3-carboxílico (R^1 = 2-metoxifenilo, X = enlace directo, Z = -COOH, Ar = 2-(4-clorofenil)piridin-5-ilo);

5 o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de cualquiera de ellos.

14.- Una composición farmacéutica que incluye un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco, y un excipiente, diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 15.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco, para su uso como medicamento.

15 16.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se beneficiaría o que está mediado por el antagonismo del receptor EP2.

20 17.- Un compuesto según la reivindicación 16, en el que la enfermedad o trastorno es la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), el síndrome del dolor pélvico crónico, la enfermedad del riñón poliquístico o el síndrome del ovario poliquístico.

25 18.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que puede beneficiarse o que está mediado por el antagonismo del receptor EP2.

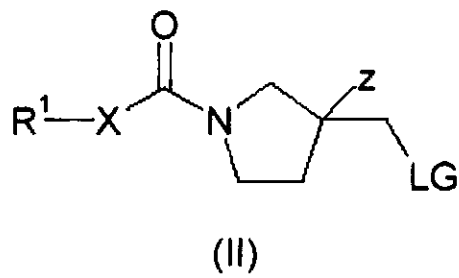
30 19.- El uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad o trastorno es la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), el síndrome del dolor pélvico crónico, la enfermedad del riñón poliquístico o el síndrome del ovario poliquístico.

20.- Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno que se beneficiaría o que está mediado por el antagonismo del receptor EP2 en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco.

21.- Un método según la reivindicación 20, en el que la enfermedad o trastorno es la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), el síndrome del dolor pélvico crónico, la enfermedad del riñón poliquístico o el síndrome del ovario poliquístico.

22.- Un compuesto de fórmula:



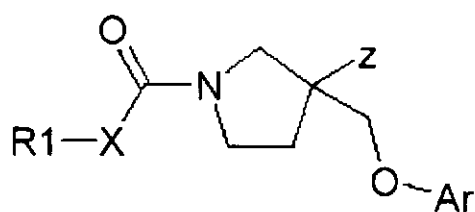
en la que R¹, X y Z son como se definió en la reivindicación 1, y LG es un grupo saliente, como Cl, Br, I, mesiloxi y tosiloxi.

23.- Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, su sal farmacéuticamente aceptable, solvato (incluyendo hidrato) o profármaco, y otra entidad terapéuticamente activa.

RESUMEN

Pirrolidinas

La invención se refiere a una clase de compuestos de pirrolidina de fórmula (I), y sus derivados farmacéuticamente aceptables, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, y a procesos para su preparación. También se refiere a intermedios utilizados en la preparación de dichos compuestos y derivados. En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por EP2, como la endometriosis, los fibroides uterinos (leiomiomata), la menorragia, la adenomiosis, la dismenorrea primaria y secundaria (incluyendo los síntomas de dispareunia, disquexia y dolor pélvico crónico), el síndrome del dolor pélvico crónico, la enfermedad del riñón poliquístico y el síndrome del ovario poliquístico.



(I)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33846A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2009/054824	International filing date (day/month/year) 30/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/11/2008
Applicant PFIZER LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/054824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/16 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/40 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2008/139287 A1 (PFIZER LTD [GB]; DACK KEVIN NEIL [GB]; YEAP SIEW KUEN [GB]; SKERRATT S) 20 November 2008 (2008-11-20) page 1, line 1 - page 6, line 9 page 54 - page 71; examples 1-72 claim 1	1-23
Y	WO 2007/140197 A1 (ALLERGAN INC [US]; OLD DAVID W [US]; DINH DANNY T [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) page 1, line 1 - page 2, line 7 claim 1	1-23
Y	WO 2007/005176 A1 (ALLERGAN INC [US]; OLD DAVID W [US]) 11 January 2007 (2007-01-11) page 1, line 6 - page 2, line 20 claim 1	1-23
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2010

Date of mailing of the international search report

01/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/054824

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/203222 A1 (OLD DAVID W [US] ET AL) 30 August 2007 (2007-08-30) page 1, paragraph 3 - paragraph 9 page 8 - page 28; examples 1-43 claim 1	1-23
Y	WO 03/053923 A2 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; LIAO YIHUA [US]; ZHAO ZHONG [US]; ARALD) 3 July 2003 (2003-07-03) page 1, line 5 - line 31 page 8 - page 28; examples 1-43 claim 1 page 71 - page 120; examples 1-21	1-23
Y	EP 0 525 197 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 3 February 1993 (1993-02-03) page 1, line 10 - line 29 page 6 - page 23; examples 1-42 claim 1	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/054824

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008139287	A1	20-11-2008	AR 066524 A1	26-08-2009
			AU 2008249744 A1	20-11-2008
			CA 2686517 A1	20-11-2008
			CL 13052008 A1	18-07-2008
			CR 11101 A	04-12-2009
			PA 8779601 A1	23-01-2009
			US 2008280877 A1	13-11-2008
			UY 31070 A1	05-01-2009
WO 2007140197	A1	06-12-2007	AU 2007267620 A1	06-12-2007
			CA 2653223 A1	06-12-2007
			EP 2019820 A1	04-02-2009
			JP 2009538340 T	05-11-2009
			US 2009227636 A1	10-09-2009
			US 2007281981 A1	06-12-2007
WO 2007005176	A1	11-01-2007	US 2008255220 A1	16-10-2008
US 2007203222	A1	30-08-2007	NONE	
WO 03053923	A2	03-07-2003	AU 2002358772 A1	09-07-2003
			AU 2009200663 A1	12-03-2009
			CA 2469075 A1	03-07-2003
			EP 1458679 A2	22-09-2004
			JP 2005517665 T	16-06-2005
EP 0525197	A1	03-02-1993	AT 157355 T	15-09-1997
			AU 646722 B2	03-03-1994
			AU 1163492 A	27-08-1992
			CA 2078790 A1	22-07-1992
			DE 69221794 D1	02-10-1997
			DE 69221794 T2	19-03-1998
			ES 2106855 T3	16-11-1997
			HU 65618 A2	28-07-1994
			WO 9212966 A1	06-08-1992
			JP 3108097 B2	13-11-2000
			NO 923528 A	12-11-1992
			US 5319099 A	07-06-1994



No. 11-058068- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:18:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 58068
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/54824
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	111496

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall **22 JUL. 2011**