



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.**

06019909

54 **TÍTULO**

Compuestos de Aeil o Heteroaril Amida

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

**A61K31/441, 31/466, 31/444, A61P24/00
C07C223/87, 235/60, C07D213/64, 213/65, 213/82, 257/14, 401/12, 417/12**

71 **SOLICITANTE**

PFIZER INC

DOMICILIO

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E.U.A

74 **APODERADO**

CARLOS R OLARTE

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

FEBRERO 23 de 2006.

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 0615999 00000000
Fecha (DD): 2006-02-28 17:11:29
Formato: 011 PCT-PATENT 3/3 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-04 2006

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

S LICITANTE
(71)

Nombre PFIZER INC

Dirección 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79 782 747Bta
TP 74 295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre TATSUYA YAMAGISHI, YOSHIYUKI OKUMURA, SEIJI NUKUI, KAZUNARI
NAKAO

Dirección 2 Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393,
Japon

Nacionalidad o Domicilio JAPONESA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/002735

Fecha Agosto 23, 2004

Publicación Internacional No WO 2005/021508

Fecha Marzo 10, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS DE ARIL O HETEROARIL AMIDA

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, C07D 401/12, C07D 417/12,
C07C 235/60, C07D 257/04, C07D 213/65, C07D 213/64, C07C 233/87, A61K
31/44, A61K 31/444, A61K 31/166, A61P 29/00

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 3, 2003

(31) Número de Solicitud

60/500 131

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Búsqueda Internacional

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA 

C C 79 782 747 Btá T P 74.295

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion 00019469 00000000 Folios 409
Fecha (IMP) 2006-02-28 17:10:29
Tramite 011 DCY-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESEMIAL
Dependencia 2020 DIVISION DE MUJERS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 14,421
FECHA FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832337	21/02/2006	5,000,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL	463,000 00 \$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc , con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos

Firma del notario Kenneth Greenwood

Sello notarial certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público

2 ha sido firmado por K Greenwood

3 ejerce funciones de Notario Público

4 Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5 En Londres 6 El 17 de julio de 2003

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

8 No G210434

9 Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

10 Firma de R Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación Bogotá 25 de julio-2003 Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57 1 638-6200
FAX +57 1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs 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, appeals, 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.

Date/Fecha July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País New York, USA

Poder

El suscrito,

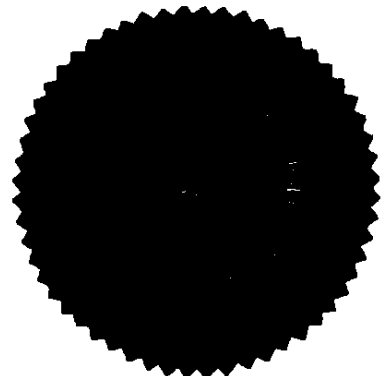
Pfizer Inc

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales 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, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, destruir 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, dando los he tenido a la asimismo facultad para substituir el presente o revocar dichas sustituciones

12 DEC 2003
NOTARIO VEINTISIETE (E)
195 27 1570
- JA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57 1 638-6200
FAX +57 1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies

1 That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2 That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc

3 That Pfizer Inc,
having its principal place of business located in
New York, New York, U S A.
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)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica

1 Que
J Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

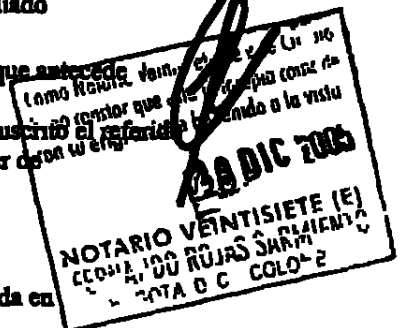
2 Que el otorgante ha suscrito el
documento en su carácter de
de

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)

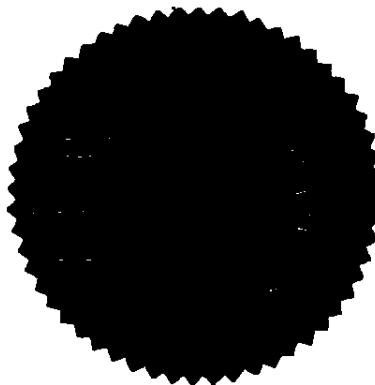
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of

July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



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 K 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/Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003
- 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/num No **G210434**

- 9 Stamp.
timbre:

10. Signature: R. Bowden



A stylized handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Bowden".



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/021508 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 213/82,
401/12, 417/12, C07C 235/60, C07D 257/04, 213/65
213/64 C07C 233/87 A61K 31/44, 31/444, 31/166, A61P
29/00

and Development, Nagoya, Pfizer Japan Inc 2, Aza
5-gochi Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP).

(21) International Application Number
PCT/IB2004/002735

(74) Agent FULLER, Grover, F., Jr., c/o SIMPSON Alison,
Urquhart Dykes & Lord LLP 30 Welbeck Street London
W1G 8ER (GB).

(22) International Filing Date 23 August 2004 (23.08.2004)

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

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data.
60500,131 3 September 2003 (03.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except JP, US):
PFIZER INC. [US/US] 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(71) Applicant (for JP only) PFIZER JAPAN, INC. [JP/JP]
Shinjuku Bunka Quint Bldg 3-22-7 Yoyogi Shibuya-ku,
Tokyo 151-8589 (JP)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) YAMAGISHI,
Tatsuya [JP/JP], c/o Pfizer Global Research and De-
velopment, Nagoya, Pfizer Japan Inc 2, Aza 5-gochi
Taketoyo-cho Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). OKU-
MURA, Yoshiyuki [JP/JP], c/o Pfizer Global Research
and Development, Nagoya, Pfizer Japan Inc., 2, Aza
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). NUKUI, Seiji [JP/JP] Pfizer Global Research and
Development, Combinatorial Chemistry Technology
10614 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (JP).
NAKAO, Kazunari [JP/JP] c/o Pfizer Global Research

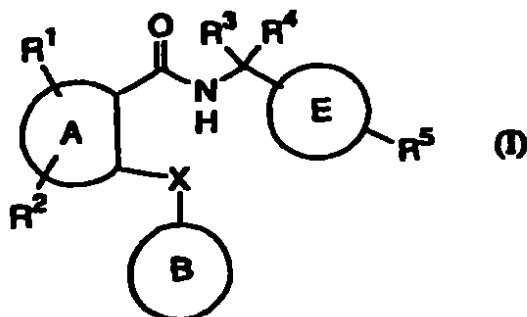
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published.

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

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHENYL OR PYRIDYL AMIDE COMPOUNDS AS PROSTAGLANDIN E2 ANTAGONISTS



(57) Abstract. This invention provides a compound of the formula
(I); wherein A represents a phenyl group or the like; B represents an
aryl or the like; E represents a 1,4-phenylene group; R¹ and R² inde-
pendently represent a hydrogen atom or the like; R³ and R⁴ indepen-
dently represent a hydrogen atom or the like; R⁵ represents -CO₂H
or the like; R⁶ represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon
atoms or the like; X represents a methylene group or the like. These
compounds are useful for the treatment of disease conditions medi-
ated by prostaglandin such as pain, or the like in mammalian. The
compounds act as antagonists of the prostaglandin E2 receptor. This
invention also provides a pharmaceutical composition comprising the
above compound.

PHENYL OR PYRIDYL AMIDE COMPOUNDS AS PROSTAGLANDIN E₂ ANTAGONISTS**Technical Field**

This invention relates to novel aryl or heteroaryl amide compounds and to
5 their use in therapy. These compounds are useful as antagonists of the prostaglandin
E₂ receptor, and are thus useful for the treatment of pain and inflammation and other
inflammation-associated disorders, such as arthritis, and in treating disorders or
medical conditions selected from pain, inflammatory diseases and the like in
mammals, especially humans. The present invention also relates to a pharmaceutical
10 composition comprising the above compounds.

Background Art

Prostaglandins are mediators of pain, fever and other symptoms associated with
inflammation. Prostaglandin E₂ (PGE₂) is the predominant eicosanoid detected in
inflammation conditions. In addition, it is also involved in various physiological
15 and/or pathological conditions such as hyperalgesia, uterine contraction, digestive
peristalsis, awakeness, suppression of gastric acid secretion, blood pressure, platelet
function, bone metabolism, angiogenesis or the like.

Four PGE₂ receptor subtypes (EP₁, EP₂, EP₃ and EP₄) displaying different
pharmacological properties have been cloned. The EP₄ subtype, a Gs-coupled
20 receptor, stimulates cAMP production, and is distributed in a wide variety of tissue
suggesting a major role in PGE₂-mediated biological events.

Certain compounds of the present invention are generally disclosed in
WO98/45268 and EP-A-1229034 as PDE4 inhibitors, in WO03/16254 as EP₄
receptor antagonists, in WO00/64876 as PPAR ligand receptor binders, and in
25 DE2500157 (US4221815) and DE2706977 (US4181658) as antidiabetic agents.
WO00/20371 describes a family of PGE receptor antagonists differing from the
present compounds by having an ortho-substitution pattern in the phenyl ring.
WO01/57036 describes a series of nicotinamide PDE4 inhibitors.

The invention addresses the problem of providing EP₄ receptor modulators
30 (e.g., agonists and antagonists) which have improved EP₄ receptor modulating
activities (e.g., agonist or antagonist activities). In particular, it relates to the

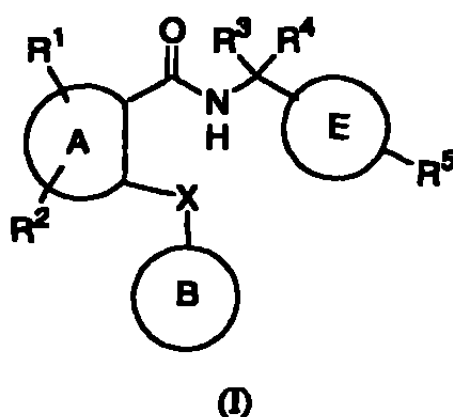
provision of EP4 receptor antagonists useful in therapy, particularly for the treatment of pain and inflammation conditions

Brief Disclosure of the Invention

5 It has now been found that aryl or heteroaryl amide compounds are EP4 receptor selective antagonists with analgesic activity by systemic administration

The compounds of the present invention may show less toxicity, good absorption, good distribution, good solubility, low protein binding affinity, less drug-drug interaction, and good metabolic stability

10 The present invention provides a compound of the following formula (I)



wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

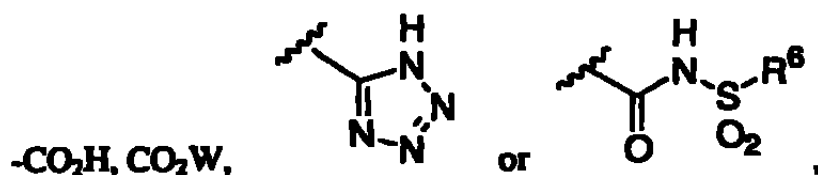
B represents an aryl group or a heteroaryl group,

15 E represents a 1,4-phenylene group,

R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group,

20 R³ and R⁴ independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R³ and R⁴ groups may be joined together to form an alkylene chain having 2 to 6 carbon atoms,

R⁵ represents



10
R⁶ represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 7 ring atoms, an aryl group or a heteroaryl group;

X represents a methylene group, an oxygen atom or a sulfur atom;

said aryl groups have from 6 to 10 carbon atoms;

5 said heteroaryl groups are 5- to 10-membered aromatic heterocyclic groups containing from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of sulfur atoms, oxygen atoms and nitrogen atoms;

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of B are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group

10 consisting of substituents α ;

said 1,4-phenylene group referred to in the definition of E is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ;

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of R⁶ and α are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ;

said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, heteroaryl groups, aryl groups, aralkoxy groups having from 7 to 10 carbon atoms, arylcarbonyl groups, two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene or an alkenylene chain having 3 or 4 carbon atoms, aminocarbonyl groups, alkenyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfinyl groups, aminosulfonyl groups, hydroxy groups, hydroxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, carboxy groups, alkoxycarbonyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoyl(alkyl)amino groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanoylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl and

alkyl part, alkanoyl(alkyl)aminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl and each alkyl part, alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfinyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, aminoalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in each alkyl part, aralkyl groups having from 7 to 10 carbon atoms, heteroarylalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkyl part, heteroarylalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy part and alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms;

said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms and cyano groups;

W is a pharmaceutically acceptable ester pro-drug group;

with the proviso R^1 and R^2 do not represent a hydrogen atom simultaneously;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The aryl or heteroaryl amide compounds of this invention have an antagonistic action towards prostaglandin and are thus useful in therapeutics, particularly for the treatment of a disorder or condition selected from the group consisting of pain, neuropathic pain, visceral pain, inflammatory pain, nociceptive pain, chronic pain, acute pain, fever or inflammation associated with rheumatic fever, influenza or other viral infections, common cold, low back and neck pain, skeletal pain, post-partum pain, dysmenorrhea, headache, migraine, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, fibromyalgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid arthritis, degenerative joint diseases (osteoarthritis), gout and ankylosing spondylitis, bursitis, burns including radiation and corrosive chemical injuries, sunburns, pain following surgical and dental procedures, bone fracture, immune and autoimmune diseases; cellular neoplastic transformations or metastatic tumor growth; diabetic retinopathy, tumor angiogenesis; prostanoid-induced smooth muscle contraction associated with dysmenorrhea, premature labor, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma or

12

eosinophil related disorders, hyperimmunoglobulinaemia, Castleman's disease
myeloma, Alzheimer's disease, sleep disorders, endocrine disturbance, glaucoma,
bone loss, osteoporosis, promotion of bone formation, Paget's disease cytoprotection
in peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis or other
5 gastrointestinal lesions, GI bleeding and patients undergoing chemotherapy;
coagulation disorders selected from hypoprothrombinemia, haemophilia, other
bleeding problems, kidney disease, thrombosis, occlusive vascular disease,
presurgery; and anti-coagulation, sympathetically maintained pain, pain resulting
from amputation, skin conditions (e.g. eczema, psoriasis), ophthalmic diseases such
10 as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis and of acute injury to the eye tissue (e.g.
conjunctivitis), lung disorders (e.g. bronchitis, emphysema, allergic rhinitis,
respiratory distress syndrome pigeon fancier's disease, farmer's lung, COPD),
gastrointestinal tract disorders (e.g. aphthous ulcer, Crohn's disease atopic gastritis,
gastritis varioliforme, ulcerative colitis, coeliac disease, regional ileitis, irritable
15 bowel syndrome, inflammatory bowel disease, gastrointestinal reflux disease), organ
transplantation, other conditions with an inflammatory component such as vascular
disease, migraine, periarthritis nodosa, thyroiditis, aplastic anaemia, Hodgkin's
disease, scleroderma, myaesthesia gravis, multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic
syndrome, Bechet's syndrome, polymyositis, gingivitis, myocardial ischemia, pyrexia,
20 systemic lupus erythematosus, tendonitis, bursitis, and Sjogren's, abnormal platelet
function (e.g. occlusive vascular diseases), diuretic action, impotence or erectile
dysfunction, bone disease characterised by abnormal bone metabolism or resorption
such as osteoporosis, hyper-calcemia, hyperparathyroidism, Paget's bone diseases,
osteolysis, hypercalcemia of malignancy with or without bone metastases, rheumatoid
25 arthritis, periodontitis, osteoarthritis, ostealgia, osteopenia, cancer cachexia,
calculosis, lithiasis (especially urolithiasis), solid carcinoma, gout and ankylosing
spondylitis, tendinitis and bursitis, bone resorption, the hemodynamic side effects of
NSAIDs and COX-2 inhibitors, cardiovascular diseases, hypertension or myocardial
ischemia, functional or organic venous insufficiency; varicose therapy; haemorrhoids,
30 and shock states associated with a marked drop in arterial pressure (e.g. septic shock),
neurodegenerative diseases and neurodegeneration such as dementia, particularly
degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease, Pick's

13

disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease, ALS, motor neuron disease), vascular dementia (including multi-infarct dementia), as well as dementia associated with intracranial space occupying lesions, trauma, infections and related conditions (including HIV infection), metabolism, toxins, anoxia and vitamin deficiency, and mild cognitive impairment associated with ageing, particularly Age Associated Memory Impairment, neuroprotection, neurodegeneration following stroke, cardiac arrest, pulmonary bypass, traumatic brain injury, spinal cord injury; tinnitus, complications of Type 1 diabetes (e.g. diabetic microangiopathy, diabetic nephropathy, macular degeneration, glaucoma), nephrotic syndrome, aplastic anaemia, uveitis, Kawasaki disease and sarcoidosis, kidney dysfunction (e.g. nephritis particularly mesangial proliferative glomerulonephritis, nephrotic syndrome), liver dysfunction (hepatitis, cirrhosis), gastrointestinal dysfunction (diarrhea), alcoholic cirrhosis, amyloidosis, atherosclerosis, cardiac disease, sclerosis, organ transplantation reactions, glucocorticoid induced osteoporosis, tooth loss, bone fractures, multiple myeloma, various edema, hypertension, premenstrual tension, urinary calculus, oliguria, hyperphosphaturia, pruritus urticaria, contact-type dermatitis, rhus dermatitis, pollakiuria, learning disability, gingivitis, periodontitis, lung injury, liver injury, and constipation, or the like in mammalian subjects, especially humans

20 The compound of formula (I) are also useful in preventing or reducing dependence on, or preventing or reducing tolerance or reverse tolerance to, a dependence-inducing agent. Examples of dependence inducing agents include opioids (e.g. morphine), CNS depressants (e.g. ethanol), psychostimulants (e.g. cocaine) and nicotine.

25 The compound of formula (I) have also diuretic activity with a various characteristic such as a lower kaliuretic activity relative to natriuretic effect, a larger phosphorus excretion

The compounds of the present invention are useful for the general treatment of pain, particularly inflammatory or neuropathic pain. Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is exclusively activated by noxious

stimuli via peripheral transducing mechanisms (Millan 1999 Prog Neurobio 57 1-164 for an integrative Review) These sensory fibres are known as nociceptors and are characterised by small diameter axons with slow conduction velocities

Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated) The activity generated by nociceptor input is transferred after complex processing in the dorsal horn, either directly or via brain stem relay nuclei to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated

Intense acute pain and chronic pain may involve the same pathways driven by pathophysiological processes and as such cease to provide a protective mechanism and instead contribute to debilitating symptoms associated with a wide range of disease states Pain is a feature of many trauma and disease states When a substantial injury, via disease or trauma, to body tissue occurs the characteristics of nociceptor activation are altered There is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally where the nociceptors terminate This leads to hypersensitivity at the site of damage and in nearby normal tissue In acute pain these mechanisms can be useful and allow for the repair processes to take place and the hypersensitivity returns to normal once the injury has healed However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is normally due to nervous system injury This injury often leads to maladaptation of the afferent fibres (Woolf & Salter 2000 Science 288 1765-1768) Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms There are a number of typical pain subtypes 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing, 2) pain responses to noxious stimuli are exaggerated (hyperalgesia), 3) pain is produced by normally innocuous stimuli (allodynia) (Meyer et al, 1994 Textbook of Pain 13-44) Although patients with back pain, arthritis pain, CNS trauma, or neuropathic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms are different and, therefore, may require different treatment strategies Therefore pain can be divided into a number of

different areas because of differing pathophysiology, these include nociceptive, inflammatory, neuropathic pain etc. It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. Back pain, Cancer pain have both nociceptive and neuropathic components

5 Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain afferents are activated by transduction of stimuli by nociceptors at the site of injury and sensitise the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain where pain is perceived (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). The activation of
10 nociceptors activates two types of afferent nerve fibres. Myelinated A-delta fibres transmitted rapidly and are responsible for the sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and convey the dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of, but is not limited to pain from strains/sprains, post-operative pain (pain following any type of
15 surgical procedure), posttraumatic pain, burns, myocardial infarction, acute pancreatitis, and renal colic. Also cancer related acute pain syndromes commonly due to therapeutic interactions such as chemotherapy toxicity, immunotherapy, hormonal therapy and radiotherapy. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of, but is not limited to, cancer pain which may be tumour related pain, (e.g.
20 bone pain, headache and facial pain, viscera pain) or associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndromes, chronic postsurgical pain syndromes, post radiation syndromes), back pain which may be due to herniated or ruptured
intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament.

25 Neuropathic pain is defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system (IASP definition). Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include but are not limited to, Diabetic neuropathy, Post herpetic neuralgia, Back pain, Cancer neuropathy, HIV neuropathy,
30 Phantom limb pain, Carpal Tunnel Syndrome, chronic alcoholism, hypothyroidism, trigeminal neuralgia, uremia, or vitamin deficiencies. Neuropathic pain is pathological as it has no protective role. It is often present well after the original cause has

dissipated, commonly lasting for years, significantly decreasing a patients quality of
 life (Woolf and Mannion 1999 Lancet 353 1959-1964) The symptoms of
 neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between
 patients with the same disease (Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp 6 S141-S147,
 5 Woolf and Mannion 1999 Lancet 353 1959-1964) They include spontaneous pain,
 which can be continuous, or paroxysmal and abnormal evoked pain, such as
 hyperalgesia (increased sensitivity to a noxious stimulus) and allodynia (sensitivity to
 a normally innocuous stimulus)

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular
 10 events activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances,
 which result in swelling and pain (Levine and Taiwo 1994 Textbook of Pain 45-56)
 Arthritic pain makes up the majority of the inflammatory pain population
 Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in
 developed countries and rheumatoid arthritis is a common cause of disability The
 15 exact aetiology of RA is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic
 and microbiological factors may be important (Grennan & Jayson 1994 Textbook of
 Pain 397-407) It has been estimated that almost 16 million Americans have
 symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over
 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the
 20 population increases, making this a public health problem of enormous magnitude
 (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother 36 679-686, McCarthy et al , 1994
 Textbook of Pain 387-395) Most patients with OA seek medical attention because of
 pain Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is
 known to be the leading cause of disability in later life. Other types of inflammatory
 25 pain include but are not limited to inflammatory bowel diseases (IBD),

Other types of pain include but are not limited to,

- Musculo-skeletal disorders including but not limited to myalgia,
 fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular
 rheumatism, dystrophinopathy, Glycogenolysis, polymyositis, pyomyositis.
- 30 - Central pain or 'thalamic pain' as defined by pain caused by lesion or
 dysfunction of the nervous system including but not limited to central post-stroke pain,
 multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease and epilepsy

17

- Heart and vascular pain including but not limited to angina, myocardical infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredoma, scleredoma, skeletal muscle ischemia

5 - Visceral pain, and gastrointestinal disorders The viscera encompasses the organs of the abdominal cavity These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders include the functional bowel disorders (FBD) and the inflammatory bowel diseases (IBD) These GI disorders include a wide range of

10 disease states that are currently only moderately controlled, including – for FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, the irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and – for IBD, Crohn's disease, ileitis, and ulcerative colitis, which all regularly produce visceral pain Other types of

15 visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis

- Head pain including but not limited to migraine, migraine with aura, migraine without aura cluster headache, tension-type headache.

- Orofacial pain including but not limited to dental pain, temporomandibular myofascial pain

20 The present invention provides a method for the treatment of a disease condition mediated by prostaglandin, in a mammalian subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or salt thereof

25 Further, the present invention also provides a composition which comprises a therapeutically effective amount of the aryl or heteroaryl amide compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt together with a pharmaceutically acceptable carrier The composition is preferably for the treatment of disease defined above, particularly pain, inflammation, osteoarthritis or rheumatoid arthritis

30 Also, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as a medicament

Also, the present invention provides a method for the treatment of disease conditions defined above, particularly pain, inflammation, osteoarthritis or

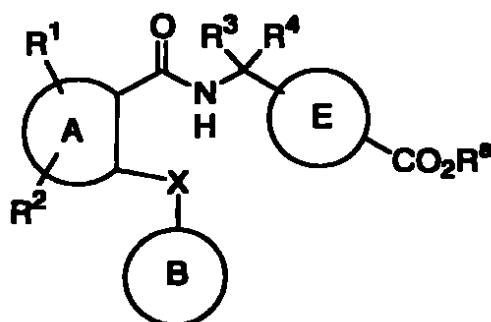
rheumatoid arthritis, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or salt thereof

Further, the present invention provides a method for the treatment of disease conditions defined above, particularly pain, inflammation, osteoarthritis or rheumatoid arthritis, in a mammal, preferably human, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or salt thereof

Yet further, the present invention provides the use of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of the disease conditions defined above, particularly pain, inflammation, osteoarthritis or rheumatoid arthritis

Yet further, the present invention provides a combination, comprising a compound of formula (I), or salt thereof and, one or more other pharmacologically active ingredient(s) for example a COX-2 selective, COX-1 selective or non-selective NSAID(nonsteroidal anti-inflammatory drug), opioid, anticonvulsant, antidepressant, local anesthetic, disease-modifying anti-rheumatoid drug, or steroid

Also, the present invention provides a compound of the following formula (II) as a prodrug or a reaction intermediate



(II)

wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

B represents an aryl group or a heteroaryl group,

E represents a 1,4-phenylene group,

R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group ,

19
R³ and R⁴ independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R³ and R⁴ groups may be joined together to form an alkylene chain having 2 to 6 carbon atoms,

R^a represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms,

X represents a methylene group, an oxygen atom or a sulfur atom,

said aryl groups have from 6 to 10 carbon atoms,

said heteroaryl groups are 5- to 10-membered aromatic heterocyclic groups containing from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of sulfur atoms, oxygen atoms and nitrogen atoms,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of B are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents α ,

said 1,4-phenylene group referred to in the definition of E is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

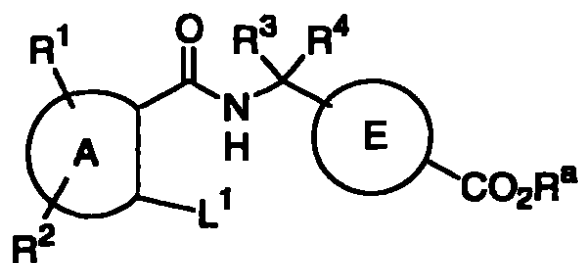
said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of R⁶ and α are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, heteroaryl groups, aryl groups, aralkoxy groups having from 7 to 10 carbon atoms, arylcarbonyl groups, two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene or an alkenylene chain having 3 or 4 carbon atoms, aminocarbonyl groups, alkenyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfinyl groups, aminosulfonyl groups, hydroxy groups, hydroxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, carboxy groups, alkoxycarbonyl groups having from 2 to 5 carbon

atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoyl(alkyl)amino groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanoylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl and
 5 alkyl part, alkanoyl(alkyl)aminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl and each alkyl part, alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfinyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, aminoalkyl groups
 10 having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in each alkyl part, aralkyl groups having from 7 to 10 carbon atoms, heteroarylalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkyl part, heteroarylalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy part and alkylsulfonylamino groups
 15 having from 1 to 4 carbon atoms,

said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms and cyano groups,
 20 with the proviso R^1 and R^2 do not represent a hydrogen atom simultaneously;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Also, the present invention provides an intermediate compound of the following formula (III)



(III)

wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

E represents a 1,4-phenylene group,

R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group

having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group ,

R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R^3 and R^4 groups may be joined together to form an alkylene chain having 2 to 6 carbon atoms,

R^a represents an alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms or an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms,

L^1 represents a halogen atom, an alkanesulfonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms, an arylsulfonyloxy group optionally substituted by an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkanesulfonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms or a boronic acid ($B(OH)_2$) group,

said 1,4-phenylene group referred to in the definition of E is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms and cyano groups,

with the proviso R^1 and R^2 do not represent a hydrogen atom simultaneously, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Detailed Description of the Invention

As used herein, the term "halogen" means fluoro, chloro, bromo and iodo, preferably fluoro or chloro

As used herein, the term "alkyl" means straight or branched chain saturated radicals, including, but not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, secondary-butyl, tertiary-butyl

As used herein, the term "alkylene", as used herein, means a saturated hydrocarbon (straight chain or branched) wherein a hydrogen atom is removed from each of the terminal carbons such as methylene, ethylene, methylethylene, propylene,

butylene, pentylene, hexylene and the like.

As used herein, the term "alkenylene", as used herein, means a hydrocarbon radical having at least one double bond (straight chain or branched) wherein a hydrogen atom is removed from each of the terminal carbons such as ethenylene, propenylene, and the like.

As used herein, the term "alkenyl" means a hydrocarbon radical having at least one double bond including, but not limited to, ethenyl, propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl and the like

As used herein, the term "alkynyl", as used herein, means a hydrocarbon radical having at least one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, 1-butyne, 2-butyne and the like

As used herein, the term "alkoxy" means alkyl-O-, including, but not limited to methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *isopropoxy*, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *secondary*-butoxy, *tertiary*-butoxy

As used herein, the term "cycloalkyl", as used herein, means a saturated carbocyclic radical ring of 3 to 8 carbon atoms, including, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl and the like

As used herein, the term "alkanoyl" means a group having carbonyl such as R'-C(O)- wherein R' is H, C₁₋₆ alkyl, phenyl or C₃₋₆ cycloalkyl, including, but not limited to formyl, acetyl, ethyl-C(O)-, *n*-propyl-C(O)-, *isopropyl*-C(O)-, *n*-butyl-C(O)-, *iso*-butyl-C(O)-, *secondary*-butyl-C(O)-, *tertiary*-butyl-C(O)-, cyclopropyl-C(O)-, cyclobutyl-C(O)-, cyclopentyl-C(O)-, cyclohexyl-C(O)-, and the like

As used herein, the term "aryl" means a monocyclic or bicyclic aromatic carbocyclic ring of 6 to 10 carbon atoms, or bicyclic partially saturated carbocyclic ring of 6 to 10 carbon atoms including, but not limited to, phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, tetralinyl, preferably phenyl, indanyl and naphthyl

As used herein, the term "haloalkyl", as used herein, means an alkyl radical which is substituted by halogen atoms as defined above including, but not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 3-fluoropropyl, 4-fluorobutyl, chloromethyl, trichloromethyl, iodomethyl and bromomethyl groups and the like

23

As used herein, the term "haloalkoxy", as used herein, means haloalkyl-O-, including, but not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-fluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, 3-fluoropropoxy, 4-fluorobutoxy, chloromethoxy, trichloromethoxy, iodomethoxy and
5 bromomethoxy groups and the like

The term "heteroaryl" means a 5- to 10-membered aromatic or partially saturated hetero mono- or bi-cyclic ring which consists of from 1 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of sulfur atoms, oxygen atoms and nitrogen atoms including, but not limited to, pyrazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl,
10 tetrazolyl, thiazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thiophenyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isooxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, furazanyl, indolinyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzoimidazolyl, quinolyl, piperidyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl or octahydroisoquinolyl, piperazinyl, and
15 the like

As used herein, the term "aralkyl" means an alkyl radical which is substituted by an aryl group as defined above, e.g. benzyl

As used herein, the term "aralkoxy" means aralkyl-O-, in which the term aralkyl is defined above, including, but not limited to benzyloxy

20 Where the compounds of formula (I) contain hydroxy groups, they may form esters. Examples of such esters include esters with a hydroxy group and esters with a carboxy group. The ester residue may be an ordinary protecting group or a protecting group which can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis.

The term "ordinary protecting group" means a protecting group, which can
25 be cleaved by a chemical method such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis.

"W" means an ester prodrug group which can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis and forms a free acid or salt thereof of a compound of the formula (I). Whether a compound is such a derivative or not can be
30 determined by administering it by intravenous injection to an experimental animal, such as a rat or mouse, and then studying the body fluids of the animal to determine whether or not the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be

detected

Preferred examples of groups for an ester of a carboxyl group or a hydroxy group include lower aliphatic acyl groups, for example alkanoyl groups, such as the formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, 3-methylnonanoyl, 8-methylnonanoyl, 3-ethyloctanoyl, 3,7-dimethyloctanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, 1-methylpentadecanoyl, 14-methylpentadecanoyl, 13,13-dimethyltetradecanoyl, heptadecanoyl, 15-methylhexadecanoyl, octadecanoyl, 1-methylheptadecanoyl, nonadecanoyl, icosanoyl and heneicosanoyl groups, halogenated alkylcarbonyl groups, such as the chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, and trifluoroacetyl groups, alkoxyalkylcarbonyl groups, such as the methoxyacetyl group, and unsaturated alkylcarbonyl groups, such as the acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl and (E)-2-methyl- 2-butenoyl groups, more preferably, the lower aliphatic acyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, aromatic acyl groups, for example arylcarbonyl groups, such as the benzoyl, α -naphthoyl and β -naphthoyl groups, halogenated arylcarbonyl groups, such as the 2-bromobenzoyl and 4-chlorobenzoyl groups, lower alkylated arylcarbonyl groups, such as the 2, 4,6-trimethylbenzoyl and 4-toluoyl groups, lower alkoxyated arylcarbonyl groups, such as the 4-anisoyl group, nitrated arylcarbonyl groups, such as the 4-nitrobenzoyl and 2-nitrobenzoyl groups, lower alkoxy carbonylated arylcarbonyl groups, such as the 2-(methoxycarbonyl)benzoyl group, and arylated arylcarbonyl groups, such as the 4-phenylbenzoyl group, alkoxy carbonyl groups, for example lower alkoxy carbonyl groups, such as the methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl and isobutoxycarbonyl groups, and halogen- or tri(lower alkyl)silyl-substituted lower alkoxy carbonyl groups, such as the 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and 2-trimethylsilylethoxycarbonyl groups, tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl groups, such as tetrahydropyran- 2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, and 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl groups, tetrahydrofuranyl or tetrahydrothiofuranyl groups, such as tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrothiofuran-2-yl groups, silyl groups, for example tri(lower alkyl)silyl groups, such as the

trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyl dimethylsilyl, t-butyl dimethylsilyl, methyl diisopropylsilyl, methyl di-t-butylsilyl and triisopropylsilyl groups, and tri(lower alkyl)silyl groups substituted by 1 or 2 aryl groups, such as the diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl and phenyl diisopropylsilyl groups, alkoxy methyl groups, for example lower alkoxy methyl groups, such as the methoxy methyl, 1,1-dimethyl-1-methoxy methyl, ethoxy methyl, propoxy methyl, isopropoxy methyl, butoxy methyl and t-butoxy methyl groups, lower alkoxy lated lower alkoxy methyl groups, such as the 2-methoxyethoxy methyl group, and halo(lower alkoxy)methyl groups, such as the 2,2,2-trichloroethoxy methyl and bis(2-chloroethoxy)methyl groups, substituted ethyl groups, for example lower alkoxy lated ethyl groups, such as the 1-ethoxyethyl and 1-(isopropoxy)ethyl groups, and halogenated ethyl groups, such as the 2,2,2-trichloroethyl group, aralkyl groups, for example lower alkyl groups substituted by from 1 to 3 aryl groups, such as the benzyl, α -naphthylmethyl, β -naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, α -naphthyl diphenylmethyl and 9-anthrylmethyl groups and lower alkyl groups substituted by from 1 to 3 substituted aryl groups, where one or more of the aryl groups is substituted by one or more lower alkyl, lower alkoxy, nitro, halogen or cyano substituents, such as the 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyl diphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl and 4-cyanobenzyl groups, alkenyloxycarbonyl groups such as the vinyloxycarbonyl and aryloxycarbonyl groups, and aralkyloxycarbonyl groups in which the aryl ring may be substituted by 1 or 2 lower alkoxy or nitro groups such as the benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl groups

The term "treating", as used herein, refers to curative, prophylactic of palliative treatment, i.e. reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment" as used herein refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein E

represents an unsubstituted 1,4-phenylene group

Another preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein E represents a 1,4-phenylene group substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen atoms (e.g. fluoro, chloro) or alkyl groups having
5 from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl)

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein B represents an aryl or heteroaryl group such as phenyl, naphthyl, pyridyl, quinolyl or isoquinolyl. B is preferably unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents α , said substituents α are selected
10 from the group consisting of halogen atoms (e.g. fluoro, chloro), alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl), alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methoxy), haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. trifluoromethoxy), cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms (e.g. ethynyl), alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms (e.g. acetyl), cycloalkyl
15 groups having from 3 to 7 ring atoms (e.g. cyclopentyl), heteroaryl groups (e.g. 2-, 3- or 4-pyridyl, 1-methylimidazol-2-yl, thiazol-2-yl, 2-methylthiazol-4-yl), aryl groups (e.g. phenyl), aralkoxy groups having from 7 to 10 carbon atoms (e.g. benzyloxy), arylcarbonyl groups (e.g. benzoyl), two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 carbon atoms, alkylthio groups having
20 from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methylthio) and di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkyl part, said heteroaryl groups referred to in the definitions of α are unsubstituted or are substituted by alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl). More preferably B represents a phenyl group optionally substituted by substituent selected from the group consisting of substituents α , said
25 substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms (e.g. fluoro, chloro), alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl), alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methoxy), haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. trifluoromethoxy), cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms (e.g. ethynyl), alkanoyl groups having from 1 to 4
30 carbon atoms (e.g. acetyl), cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms (e.g. cyclopentyl), alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methylthio), di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkyl part, thiazolyl

groups, isothiazolyl groups, oxazolyl groups, isoxazolyl groups, imidazolyl groups, pyridyl groups, benzyloxy groups, phenyl groups or benzoyl groups, said thiazolyl groups, isothiazolyl groups, oxazolyl groups, isoxazolyl groups, imidazolyl groups and pyridyl groups referred to in the definitions of α are unsubstituted or are substituted by alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms. More preferably B represents a phenyl group optionally substituted by substituent selected from the group consisting of substituents α , said substituents α are selected from the group consisting of fluorine atoms, chlorine atoms, methyl groups, ethyl groups, methoxy groups, trifluoromethoxy groups, cyano groups, ethynyl groups, acetyl groups, cyclopentyl groups, methylthio groups, dimethylaminoethyl groups, phenyl groups, imidazolyl groups optionally substituted by methyl groups, thiazolyl groups optionally substituted by methyl groups, pyridyl groups or benzyloxy groups. More preferably, B represents a phenyl group substituted by 1 or 2 fluoro or chloro substituents. More preferably, B represents a phenyl group substituted by 1 fluoro or chloro substituent. Most preferably, B represents 3-fluorophenyl.

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein X represents a methylene group or an oxygen atom. Preferably, X represents an oxygen atom.

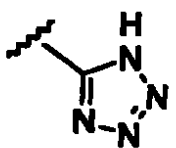
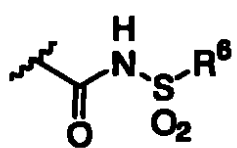
A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, trifluoromethyl, cyano or aminocarbonyl.

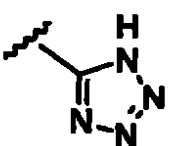
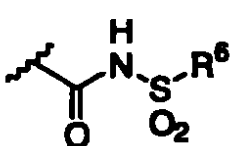
A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein R^1 represents a halogen atom (e.g. fluoro, chloro) and R^2 represents a hydrogen atom.

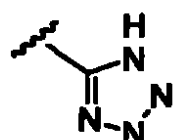
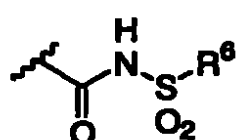
A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl). More preferably R^3 represents an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl) and R^4 represents a hydrogen atom. Most preferably R^3 represents a methyl group and R^4 represents a hydrogen atom.

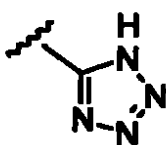
A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein R^5

represents

-CO₂H, or , and R⁶ represents an aryl group optionally substituted by halogen atoms or is a heteroaryl group. More preferably, R⁵ represents

5 -CO₂H, or , and R⁶ represents an aryl group optionally substituted by halogen atoms. Preferably R⁶ is methyl, cyclohexyl, 2-, 3- or 4-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 3-methylphenyl, 3-methoxyphenyl or 5-methyl-2-pyridyl. Further more preferably R⁵ represents

-CO₂H, or , and R⁶ represents a phenyl group optionally substituted by halogen atoms. Most preferably R⁵ represents

-CO₂H or

15 In the definition of B, aryl is preferably phenyl or naphthyl and heteroaryl is a 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group containing either from 1 to 3 nitrogen heteroatoms, or 1 or 2 nitrogen heteroatoms and/or 1 oxygen or 1 sulphur heteroatom

Particularly preferred compounds of the invention include those in which each variable in Formula (I) is selected from the preferred groups for each variable. Even more preferable compounds of the invention include those where each variable in Formula (I) is selected from the more preferred groups for each variable

20 A preferred individual compound of this invention is selected from 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid, 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,

- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 5 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 10 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 15 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 20 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 25 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 30 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-

- yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 5 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 10 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 15 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 20 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 25 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-phenoxy-pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 30 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,

- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid, and
5 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof

A further preferred individual compound of this invention is selected from

- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
10 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic
15 acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
20 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
25 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
30 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-

- yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 5 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 10 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 15 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-phenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 20 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid, and
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25

General Synthesis

The compounds of the present invention may be prepared by a variety of processes well known for the preparation of compounds of this type, for example as shown in the following reaction Schemes. Unless otherwise indicated R¹ through R⁶ and A, B, E and X in the reaction Schemes and discussion that follow are defined as above. The term "protecting group", as used hereinafter, means a hydroxy or amino protecting group which is selected from typical hydroxy or amino protecting groups

30

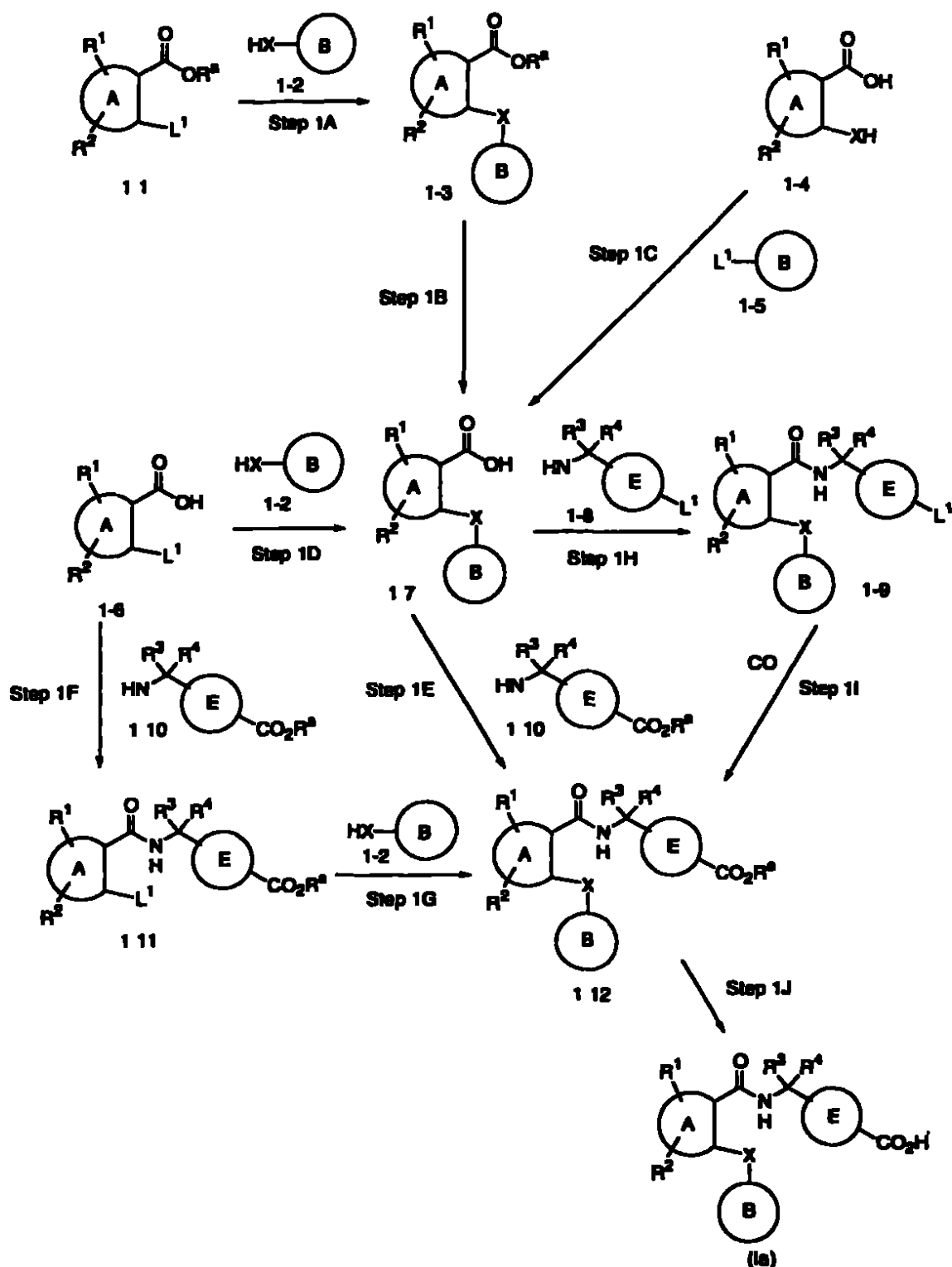
described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T W Greene *et al* (John Wiley & Sons, 1991),

The following reaction Schemes illustrate the preparation of compounds of formula (I)

5 **Scheme 1:**

Thus illustrates the preparation of compounds of formula (Ia) wherein R⁵ represents -CO₂H

Scheme 1



In the above formula, L¹ represents a halogen atom such as, chlorine, bromine or iodine, an alkanesulfonyloxy group such as, a methanesulfonyl group, an
 5 arylsulfonyloxy group such as, a *p*-toluenesulfonyloxy group, a haloalkanesulfonyloxy group such as, a trifluoromethanesulfonyloxy group, or a

boronic acid group, R^a represents an alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms or an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms, and all other symbols are as already defined

Step 1A

5 In this Step, a compound of formula 1-3 may be prepared by the coupling reaction of an ester compound of formula 1-1 with a cyclic compound of formula 1-2 in an inert solvent.

The coupling reaction may be carried out in the absence or presence of a base in a reaction inert solvent or without solvent. A preferred base is selected from, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, cesium carbonate or potassium carbonate, 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP), *tert*-butylimino-tri(pyrrolidino)phosphorane (BTPP), cesium fluoride (CsF), potassium fluoride, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine, pyridine or dimethylaminopyridine. Preferred reaction inert solvents include, for example, acetone, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, nitromethane, pyridine, dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), dioxane, dimethylsulfoxide (DMSO), acetonitrile, sulfolane, N-methylpyrrolidinone (NMP), methyl ethyl ketone (2-butanone), tetrahydrofuran (THF), dimethoxyethane (DME) or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of 0 to 200 °C, preferably in the range of room temperature to 150 °C. Reaction times are, in general, from 1 minute to a day, preferably from 1 hour to 10 hours. If desired, the reaction may be conducted in the presence of metal catalyst such as copper (e.g. copper bronze or cuprous iodide) and nickel.

When L¹ represents a boronic acid group, the reaction may be carried out in the presence of a suitable catalyst to form the compound of formula 1-3 by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the literature (e.g., Lam, P. Y. S., Clark, C. G., Saubern, S., Adams, J., Winters, M. P., Chan, D. M. T., Combs, A., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941-2944; Kiyomori,

A , Marcoux, J , Buchwald, S L , *Tetrahedron Lett* , 1999, 40, 2657-2660 , Lam, P Y S , Deudon, S , Avenill, K M , Li, R , He, M Y , DeShong, P , Clark, C G , *J Am. Chem. Soc* , 2000, 122, 7600-7601 , Collman, J P , Zhong, M , *Org Lett* , 2000, 2, 1233-1236) A preferred reaction catalyst is selected from, for example,

5 tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, copper(0), copper(I) acetate, copper(I) bromide, copper(I) chloride, copper(I) iodide, copper(I) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate, copper(II) acetate, copper(II) bromide, copper(II) chloride copper(II) iodide, copper(II) oxide, or copper(II) trifluoromethanesulfonate

10 Step 1B

In this Step, an acid compound of formula 1-7 may be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula 1-3 in a solvent.

The hydrolysis may be carried out by conventional procedures In a typical procedure, the hydrolysis carried out under the basic condition, e g in the presence of
15 sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide Suitable solvents include, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propanol, butanol, 2-methoxyethanol, and ethylene glycol, ethers such as tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimethoxyethane (DME), and 1,4-dioxane, amides such as *N,N*-dimethylformamide (DMF) and hexamethylphosphotriamide, and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide
20 (DMSO) This reaction may be carried out at a temperature in the range from -20 to 100°C, usually from 20°C to 65°C for 30 minutes to 24 hours, usually 60 minutes to 10 hour

The hydrolysis may also be carried out under the acidic condition, e g in the presence of e g in the presence of hydrogen halides, such as hydrogen chloride and
25 hydrogen bromide, sulfonic acids, such as *p*-toluenesulfonic acid and benzenesulfonic acid, pyridium *p*-toluenesulfonate, and carboxylic acid, such as acetic acid and trifluoroacetic acid Suitable solvents include, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propanol, butanol, 2-methoxyethanol, and ethylene glycol, ethers such as tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimethoxyethane (DME), and 1,4-dioxane, amides
30 such as *N,N*-dimethylformamide (DMF) and hexamethylphosphotriamide, and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide (DMSO) This reaction may be carried out at a temperature in the range from -20 to 100°C, usually from 20°C to 65°C for 30

minutes to 24 hours, usually 60 minutes to 10 hour

Step 1C

In this Step, the acid compound of formula 1-7 may also be prepared by coupling reaction of an acid compound of formula 1-4 with a cyclic compound of formula 1-5. This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1A in Scheme 1

Step 1D

In this Step, the acid compound of formula 1-7 may also be prepared by coupling reaction of an acid compound of formula 1-6 with the cyclic compound of formula 1-2. This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1A in Scheme 1

Step 1E

In this Step, an amide compound of formula 1-12 may be prepared by the coupling reaction of an amine compound of formula 1-10 with the acid compound of formula 1-7 in the presence or absence of a coupling reagent in an inert solvent. If desired, this reaction may be carried out in the presence or absence of an additive such as 1-hydroxybenzotriazole or 1-hydroxyazabenzotriazole

The reaction is normally and preferably effected in the presence of a solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or on the reagents involved and that it can dissolve the reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include acetone, nitromethane, DMF, sulfolane, DMSO, NMP, 2-butanone, acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform, and ethers, such as tetrahydrofuran and dioxane

The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting material or reagent used. However, in general, we find it convenient to carry out the reaction at a temperature of from -20 °C to 100 °C, more preferably from about 0 °C to 60 °C. The time required for the reaction may also vary widely,

depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of 5 minutes to 1 week, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

- 5 Suitable coupling reagents are those typically used in peptide synthesis including, for example, dimides (e.g., dicyclohexylcarbodiimide (DCC), water soluble carbodiimide (WSC)), 2-ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, 2-bromo-1-ethylpyridinium tetrafluoroborate (BEP), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, benzotriazol-1-yloxy-
- 10 tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), diethyl azodicarboxylate-triphenylphosphine, diethylcyanophosphate, diethylphosphorylazide, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, N, N'-carbonyldiimidazole, benzotriazole-1-yl diethyl phosphate, ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate. If desired, the reaction may be carried out in the presence of a base such as, N,N-
- 15 diisopropylethylamine, N-methylmorpholine and triethylamine. The amide compound of formula 1-12 may be formed via an acylhalide, which may be obtained by the reaction with halogenating agents such as oxalylchloride, phosphorus oxychloride and thionyl chloride. The resulting acylhalide may be converted to the corresponding amide compound by treating with the amine compound of formula 1-
- 20 10 under the similar conditions as described in this Step.

Step 1F

- In this Step, an amide compound of formula 1-11 may be prepared by coupling reaction of the acid compound of formula 1-6 with the amine compound of formula 1-
- 10 This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1E in Scheme
- 25 1

Step 1G

- In this Step, the amide compound of formula 1-12 may also be prepared by coupling reaction of the compound of formula 1-11 with the cyclic compound of
- 30 formula 1-2. This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1A in Scheme 1.

Step 1H

In this Step, an amide compound of formula 1-9 may be prepared by coupling reaction of the acid compound of formula 1-7 with an amino compound of formula 1-

8 This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1E in Scheme 1

Step 1I

In this Step, the amide compound of formula 1-12 may also be prepared by reacting the amide compound of formula 1-9 with carbon monoxide and alcohol (e.g. methanol or ethanol) in the presence of a catalyst and/or base in an inert solvent

Example of suitable catalysts include palladium reagents, such as palladium acetate and palladium dibenzylacetone. Example of suitable bases include N,N-diisopropylethylamine, N-methylmorpholine and triethylamine. If desired, this reaction may be carried out in the presence or absence of an additive such as 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, triphenylphosphine or 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP)

The reaction is normally and preferably effected in the presence of a solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or on the reagents involved and that it can dissolve the reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include acetone, nitromethane, DMF, sulfolane, DMSO, NMP, 2-butanone, acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform, and ethers, such as tetrahydrofuran and dioxane.

The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting material or reagent used. However, in general, we find it convenient to carry out the reaction at a temperature of from -20 °C to 150 °C, more preferably from about 50 °C to 80 °C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of 30 minutes to 24 hours,

more preferably 1 hour to 10 hours, will usually suffice

Step 1J

In this Step, an acid compound of formula Ia may be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula 1-12

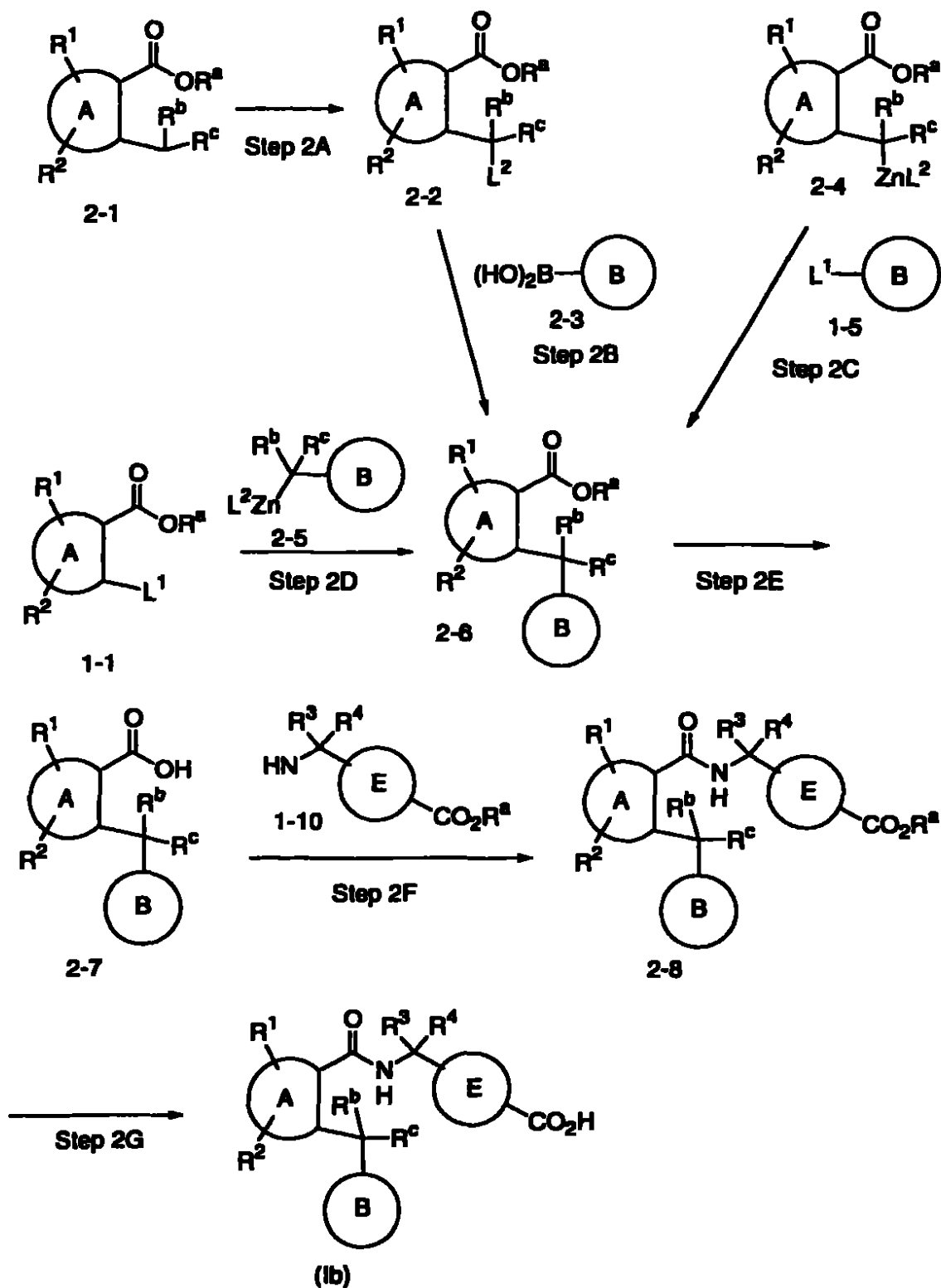
- 5 This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1B in Scheme 1

Scheme 2

Thus illustrates the preparation of compounds of formula (Ib) wherein R⁵

- 10 represents -CO₂H, and X represents a group of formula  wherein R^b and R^c independently represents a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms

Scheme 2



skilled in the art

The halogenated compound 2-2 may be generally prepared by halogenation with a halogenating reagent in a reaction-inert solvent. Examples of suitable solvents include such as aqueous or non-aqueous organic solvents such as tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide, acetonitrile, alcohols, such as methanol or ethanol, halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, dichloroethane or chloroform, and acetic acid. Suitable halogenating reagents include, for example, bromine, chlorine, iodine, N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, bis(dimethylacetamide)hydrogen tribromide, tetrabutylammonium tribromide, bromodimethylsulfonium bromide, hydrogen bromide-hydrogen peroxide, nitrodibromoacetonitrile or copper(II) bromide. The reaction can be carried out at a temperature of from 0 °C to 200 °C, more preferably from 20 °C to 120 °C. Reaction times are, in general, from 5 minutes to 48 hours, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

15 Step 2B

In this Step, a compound of formula 2-5 may be prepared by the coupling reaction of the halogenated compound of formula 2-2 with a boronic acid compound of formula 2-3 in an inert solvent.

Examples of suitable solvents include aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, nitrobenzene, and pyridine, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride and dichloroethane, ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, DME, tetrahydrofuran and dioxane, ethyl acetate, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and water.

The reaction can be carried out at a temperature of from -100 °C to 250 °C, more preferably from 0 °C to the reflux temperature. Reaction times are, in general, from 1 minute to 10 days, more preferably from 20 minutes to 5 days, will usually suffice from 1 minute to a day, preferably from 1 hour to 10 hours.

This reaction may be carried out in the presence of a suitable catalyst. There is likewise no particular restriction on the nature of the catalysts used, and any catalysts commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, copper(0), copper(I) acetate, copper(I)

bromide, copper(I) chloride, copper(I) iodide, copper(I) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate, copper(II) acetate, copper(II) bromide, copper(II) chloride, copper(II) iodide, copper(II) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate palladium(II) acetate, palladium(II) chloride bis(acetonitrile)dichloropalladium(0),
 5 bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride.

This reaction may be carried out in the presence of a suitable additive agent. Examples of such additive agents include triphenylphosphine, tri-*tert*-butylphosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, tri-2-furylphosphine, tri-*o*-tolylphosphine, 2-
 10 (dichlorohexylphosphino)biphenyl or triphenylarsine.

This reaction may be carried out in the presence or absence of a base. There is likewise no particular restriction on the nature of the bases used, and any base commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such bases include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, cesium carbonate, thallium(I) carbonate, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, potassium acetate, cesium fluoride, tetrabutylammonium fluoride, tetrabutylammonium chloride, tetrabutylammonium iodide, pyridine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecan, picoline, 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, *N*-methylmorpholine and *N*-methylpiperidine
 20

This reaction may be carried out in the presence or absence of a dehydrating reagent. There is likewise no particular restriction on the nature of the dehydrating reagents used, and any dehydrating reagents commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such dehydrating reagents include molecular
 25 sieves

Step 2C

In this Step, the compound of formula 2-7 may be prepared by the coupling reaction of a zinc compound of formula 2-4 with the compound of formula 1-5 in an inert solvent

30 Examples of suitable solvents include aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, nitrobenzene, and pyridine, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride and dichloroethane, ethers,

44

such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane, ethyl acetate, acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide. This reaction may be carried out in the presence of a suitable catalyst. Example of suitable catalysts include dichlorobis(triphenylphosphine)nickel, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, copper(0), copper(I) acetate, copper(I) bromide, copper(I) chloride, copper(I) iodide, copper(I) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate, copper(II) acetate, copper(II) bromide, copper(II) chloride, copper(II) iodide, copper(II) oxide, copper(II) trifluoromethanesulfonate, palladium(II) acetate, palladium(II) chloride, bis(acetonitrile)dichloropalladium(0), bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride.

This reaction can be carried out at temperature of -50 °C to 150 °C, preferably from about -10 °C to 80 °C for 5 minutes to 48 hours, preferably 30 minutes to 24 hours.

15 Step 2D

In this Step, the compound of formula 2-7 may be prepared by the coupling reaction of a zinc compound of formula 2-6 with the compound of formula 1-1 in an inert solvent.

This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 2C in Scheme 2.

Step 2E

In this Step, an acid compound of formula 2-8 may be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula 2-7.

This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1B in Scheme 1.

Step 2F

In this Step, an amide compound of formula 2-9 may be prepared by coupling reaction of the acid compound of formula 2-8 with the amino compound of formula 1-10. This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1E in Scheme

1

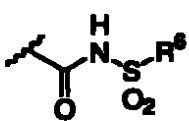
Step 2F

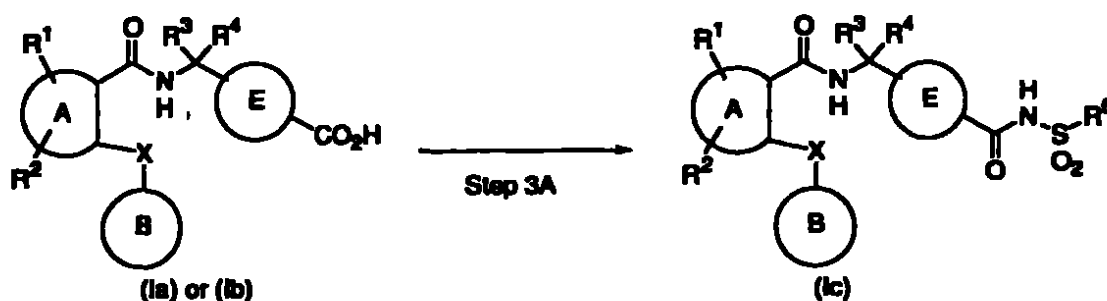
In this Step, an acid compound of formula Ib may be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula 2-9

5 This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1B in Scheme 1

Scheme 3:

This illustrates the preparation of compounds of formula (Ic) wherein R⁵

10 represents , and R⁶ represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 7 ring atoms, an aryl group or a heteroaryl group

Scheme 3

15 In the above formula all symbols are as already defined

Step 3A

In this Step, the desired compound of formula Ic may be prepared by the coupling of the compound of formula Ia or Ib, prepared as described in Step 1J in Scheme 1 and Step 2F in Scheme 2 respectively, with a compound of formula

20 R⁶SO₂NH₂ in an inert solvent

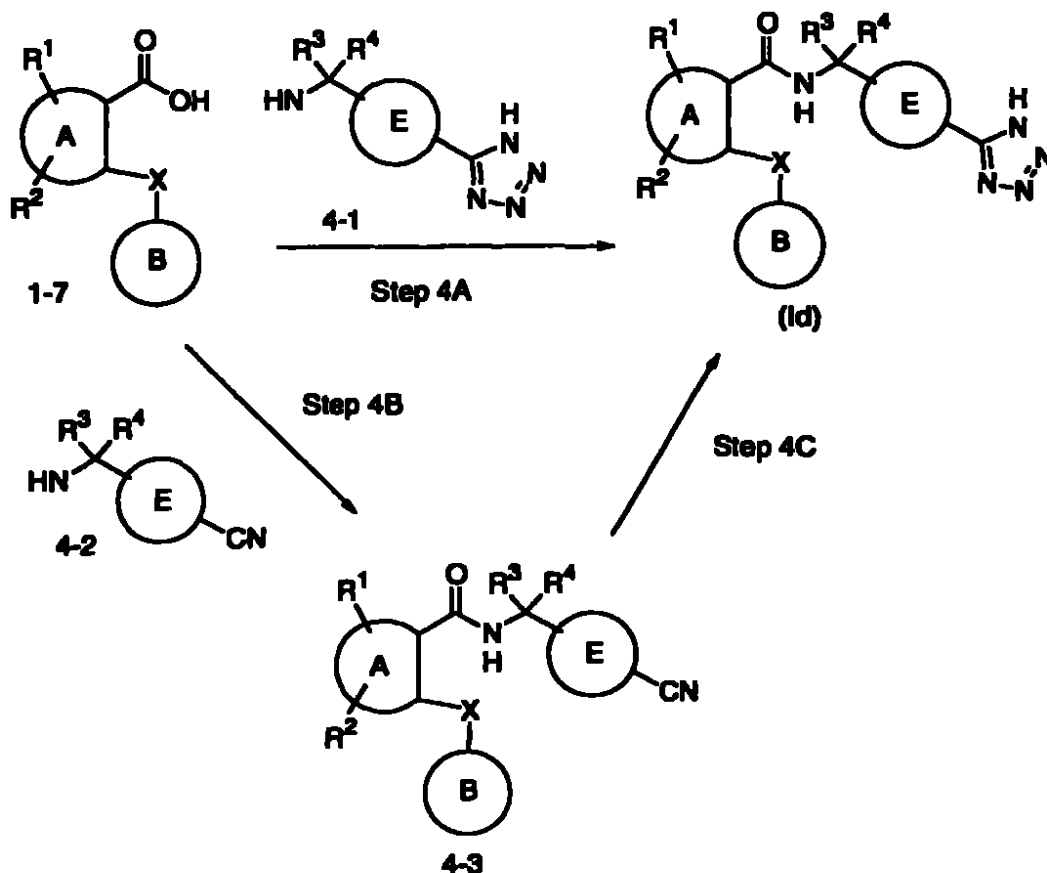
This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1E in Scheme 1

Scheme 4

25 This illustrates the preparation of compounds of formula (Id) wherein R⁵



Scheme 4



In the above formula all symbols are as already defined

5 Step 4A

In this Step, a tetrazole compound of formula Id may be prepared by the coupling of the acid compound of formula 1-7 with an amino compound of formula 4-1. This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1E in Scheme

10 1

Step 4B

In this Step, an amide compound of formula 4-3 may be prepared by the coupling of the acid compound of formula 1-7 with an amino compound of formula 4-2. This reaction is essentially the same as and may be carried out in the same manner as and using the same reagents and reaction conditions as Step 1E in Scheme

15

1

-47

Step 4C

In this Step, the tetrazole compound of formula Id may also be prepared by converting a nitrile group of the compound of formula 4-3 into the tetrazole group in a inert solvent

- 5 Examples of suitable solvents include aromatic hydrocarbons such as benzene or toluene, DMF, DMSO, 2-methoxyethanol, water and THF. Examples of suitable tetrazole forming reagents include sodium azide, lithium azide, trialkyltinazide(alkyl is typically methyl or butyl) and trimethylsilylazide. This reaction may be carried out in the presence or absence of a catalyst. Example of suitable catalysts include
- 10 dialkyltin oxide(alkyl is typically methyl or butyl), alkylamino hydrochloride, alkylamino hydrobromide or lithium chloride. If desired, this reaction may be carried out in the presence or absence of an acid or a base. Examples of suitable bases include trimethyl amine, triethyl amine and N,N-diisopropyl ethyl amine. Examples of suitable acids include ammonium chloride, hydrogen chloride,
- 15 aluminum chloride or zinc bromide. This reaction may be carried out at temperature of 50 °C to 200 °C, preferably from about 80 °C to 150 °C for 5 minutes to 48 hours, preferably 30 minutes to 30 hours. If desired, this reaction may be carried out in a sealable tube.

- The starting materials in the aforementioned general syntheses may be
- 20 commercially available or obtained by conventional methods known to those skilled in the art.

In the above Schemes from 1 to 4, examples of suitable solvents include a mixture of any two or more of those solvents described in each Step.

- The compounds of formula (I), and the intermediates above-mentioned
- 25 preparation methods can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic purification.

Also, the compounds of formula (I) may be expected to have more effective therapeutic effects with being co-administered with a COX-2 selective NSAID.

- Further, the present invention also encompasses a combination, for the
- 30 treatment of inflammation, rheumatoid arthritis, pain, common cold, osteoarthritis, neuropathic pain, brain tumor, diuresis, or the like, which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or salt thereof and a COX-2 selective

NSAID

The compounds of the invention may advantageously be employed in combination with one or more other therapeutic ingredients for example, a COX-2 selective, COX-1 selective or non-selective NSAID, opioid, anticonvulsant, antidepressant, local anesthetic, disease-modifying anti-rheumatoid drug, or a steroid

The combination with a COX-2 selective NSAID is particularly favored for use in the prophylaxis and treatment of pain and arthritis. Examples of a COX-2 selective NSAID are nimesulide, celecoxib, rofecoxib and valdecoxib

The compounds of Formula (I) have been found to possess an activity as prostaglandin E₂ receptor antagonist, preferably as EP₄ receptor antagonist. Preferably, these compounds are useful as an analgesic, anti-inflammatory, diuretic, and the like, in mammalian subjects, especially humans in need of such agents. The affinity, antagonist activities and analgesic activity can be demonstrated by the following tests respectively

Method for assessing biological activities***In vitro assays*****Human EP receptor cell membrane binding assay:**

Stable expression of human EP1, 2, 3 and 4 receptors in the human embryonic kidney (HEK293) cell line

The cDNA clones of human EP1, 2, 3 and 4 receptors are obtained by polymerase chain reaction (PCR) from rat kidney or heart cDNA libraries (Clontech)

Human embryonic kidney cells (HEK 293) are stably transfected with expression vectors for human EP1, 2, 3 and 4 receptors in according to the method described in the article, the journal of biological chemistry vol.271 No 39, pp23642-23645

Preparation of membrane fraction

The EP1, 2, 3 and 4 transfectant are grown in Dulbecco's modified Eagle's medium containing 10% fetal bovine serum, 50 U/ml penicillin, 50 µg/ml streptomycin and 500 µg/ml G418 (selection medium) at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO₂ in air. For the membrane preparation, cells are harvested with phosphate buffered

49

saline (PBS) and centrifuged at 400 x g for 5 min. The pellet is suspended with chilled (4°C) PBS containing 1/100 volume of protease inhibitor cocktail (SIGMA) (1 mM (4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonyl fluoride (AEBSF)), 0.8 μM Aprotinin, 22 μM Leupeptin, 40 μM Bestatin, 15 μM Pepstatin A and 14 μM E-64). Cells are lysed with ultrasonic cell disrupter for 60-sec sonication. Then cell mixtures are centrifuged at 1,000 x g for 10 minutes. The supernatant is centrifuged at 160,000 x g for 30 minutes at 4 °C. The pellet is resuspended in assay buffer (10 mM 2-morpholinoethanesulfonic acid (MES)-KOH, 1 mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), 10 mM MgCl₂, pH 6.0), and protein concentration is determined by Bradford method (Bio-Rad assay). This membrane preparation is stored at -80°C freezer until use for binding assay.

Binding assay

Membrane binding assay

[³H]-PGE₂ membrane binding assays are performed in the reaction mixture of 10 mM MES/KOH (pH 6.0), 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 nM [³H]-PGE₂ (Amersham TRK431, 164 Ci/mmol), 2-10 μg of protein from membrane fraction (human EP1, 2, 3 and 4/HEK293 transfectant) and test compound (total volume is 0.1 ml in 96 well polypropylene plate). Incubation is conducted for 60 min at room temperature prior to separation of the bound and free radioligand by rapid filtration through glass fiber filters (Printed Filtermat B, 1205-404, glass fiber, double thickness, size 102 x 258 mm, Wallac inc., presoaked in 0.2% polyethylenimine). Filters are washed with assay buffer and the residual [³H]-PGE₂ bound to the filter is determined by liquid scintillation counter (1205 Betaplate™). Specific binding is defined as the difference between total binding and nonspecific binding which is determined in the presence of 10 μM PGE₂.

cAMP assay in human EP₄ transfectant

HEK293 cells expressing human EP₄ receptors (hEP₄ cells) are maintained in DMEM containing 10% FBS and 500 μg/ml geneticin. For harvesting hEP₄ cells,

culture medium is aspirated and cells in 75cm² flask are washed with 10 ml of phosphate buffered saline (PBS). Another 10 ml of PBS is added to the cells and incubated for 20 min at room temperature. Human EP₄ cells are harvested by pipetting and centrifuged at 300 x g for 4min. Cells are resuspended in DMEM without neutral red at a density of 7 x10⁵ cells/ml containing 0.2 mM IBMX (PDE inhibitor), 1 nM PGE₂ and test compounds in PCR-tubes, and incubated at 37°C for 10 min. The reaction is stopped by heating at 100°C for 10 min with thermal cycler. Concentration of cAMP in reaction mixtures is determined with SPA cAMP Kit (Amersham) or cAMP Screen™ (Applied Biosystems) according to the manufacture's instruction.

Reference Eur J Pharmacol 340 (1997) 227-241

15 Table Result of human EP receptor binding assay (under acidic and hypotonic buffer condition, MME buffer) and functional assay

Example Number	Binding assay hEP4	functional assay human EP4
	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM) vs 1 nM PGE ₂
45	0.3	28
48	1.0	19
55	0.7	20
56	20	820
57	92	1800 (75% Inh @ 5000 nM)
68	2.4	43
74	4.0	140
76	1.8	100
79	0.7	21
148	0.7	3.6

In vivo assays

Carrageenan induced mechanical hyperalgesia in rats

20 Male 4-week-old SD rats were fasted over night. Hyperalgesia was induced by intraplantar injection of λ-carrageenin (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline,

5 Zushikagaku) The test compounds (1ml of 0.1% methylcellulose/100g body weight) were given per orally at 5.5 hours after the carrageenin injection. The mechanical pain threshold was measured by analgesy meter (Ugo Basile) at 4, 5, 6.5 and 7.5 hours after the carrageenin injection and the change of pain threshold was calculated.

Reference: Randall L.O. & Selitto L.J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409-419, 1957

Prostaglandin E₂(PGE₂)- induced thermal hyperalgesia in rats

Male 4-week-old SD rats were fasted over night. Hyperalgesia was induced by intraplantar injection of 100ng of PGE₂ in 0.05% ethanol/saline (100ul) into the right hindpaw of the rats. Animals were given orally or intravenously either vehicle (po: 0.1% methyl cellulose, iv: 10% DMSO/saline) or a test compound prior to PGE₂ injection, respectively. Rats were placed in plastic cages of plantar test apparatus (Ugo Basile) and the mobile radiant heat source was focused on right hind paw of the rats. The thermal paw-withdrawal latency (sec) was measured at 15 min after PGE₂ injection.

Reference: Hargreaves K. et al., Pain 32, 77-88, 1988

DRUG SUBSTANCE

20 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, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hubenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, malate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which 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.

5

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

10

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the compound of formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

15

The compounds of the invention may exist in both 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.

20

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

25

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

30

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore

defined, polymorphs, prodrugs, and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I)

- 5 As stated, the invention includes all polymorphs of the compounds of formula (I) as hereinbefore defined

Also within the scope of the invention are so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have
10 little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. 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
15 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed E B Roche, American Pharmaceutical Association)

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain
20 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

- 25 (i) where the compound of formula (I) contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkyl,
- (ii) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an
30 ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, and

54

(iii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, replacement of one or both hydrogens with (C₁-C₁₀)alkanoyl

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

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

10

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety such as tetrazolyl group, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. It follows that a

15

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

20

- 25 *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).

30

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, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. 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% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

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

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 .

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.

- 5 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.
- 10 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-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by
15 conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

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

DRUG PRODUCT

- 25 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.

30

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

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 Company, 1995)

ORAL ADMINISTRATION

15

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

20

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

25

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for 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

30

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)

- 5 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% 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,
- 10 polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.
- 15 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
- 20 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

25 present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% 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

30 sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% 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 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant

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

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)

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

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

PARENTERAL ADMINISTRATION

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 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 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 PGLA microspheres

TOPICAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions Liposomes may also be used Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and

propylene glycol Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnun and Morgan (October 1999)

Other means of topical administration include delivery by electroporation,
5 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 modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-,
10 controlled-, targeted and programmed release

INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by
15 inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or 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
20 without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a broadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or
25 suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, 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.

30 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

62

milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), 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 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.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20 mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. 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 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.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly(DL-lactic-co-glycolic acid (PLGA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1 µg to 10 mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 1 µg to 10 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

RECTAL/INTRA VAGINAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for
5 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-,
10 pulsed-, controlled-, targeted and programmed release

OCULAR/AURAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear,
15 typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-
adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration
include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-
biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular
systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked
20 polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example,
hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a
heteropolysaccharide polymer, for
example, gelatin gum may be incorporated together with a preservative, such as
benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis

25

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

30 OTHER TECHNOLOGIES

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular

64

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

5

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.

10

KIT-OF-PARTS

15

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.

20

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.

25

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

30

administration and may be provided with a so-called memory aid

DOSAGE

5 For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range from 0.1 mg to 3000 mg, preferably from 1mg to 500mg, depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 0.1 mg to 3000 mg, preferably from 1mg to 500mg, while an intravenous dose may only require from 0.1 mg to 1000
10 mg, preferably from 0.1mg to 300mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose
15 weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

20 Examples

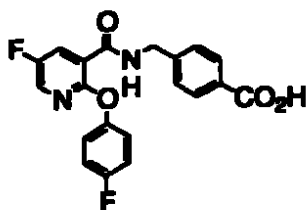
The invention is illustrated in the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise, all operations were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of 18-25 °C, evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure with a bath temperature of up to 60 °C, reactions
25 were monitored by thin layer chromatography (TLC) and reaction times are given for illustration only; melting points (mp) given are uncorrected (polymorphism may result in different melting points), the structure and purity of all isolated compounds were assured by at least one of the following techniques: TLC (Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated TLC plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectra
30 (NMR), infrared red absorption spectra (IR) or microanalysis. Yields are given for illustrative purposes only. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM). Low-resolution mass spectral data (EI)

66

were obtained on a Integrity (Waters) mass spectrometer. Low-resolution mass spectral data (ESI) were obtained on a ZMD (Micromass) mass spectrometer. NMR data was determined at 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer) or 300 MHz (JEOL JNM-LA300 spectrometer) using deuterated chloroform (99.8% D) or dimethylsulfoxide (99.9% D) as solvent unless indicated otherwise, relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard in parts per million (ppm), conventional abbreviations used are s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br = broad, etc. IR spectra were measured by a Shimadzu infrared spectrometer (IR-470). Chemical symbols have their usual meanings, bp (boiling point), mp (melting point), L (liter(s)), mL (milliliter(s)), g (gram(s)), mg (milligram(s)), mol (moles), mmol (millimoles), eq (equivalent(s)), quant. (quantitative yield).

EXAMPLE 1

15 4-[(1[5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



20 STEP 1 Methyl 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinate

A mixture of 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (2.61 g, 14.9 mmol), 4-fluorophenol (2.02 g, 18 mmol), potassium carbonate (4.56 g, 33 mmol), copper bronze (211 mg, 3.3 mmol), and cuprous iodide (230 mg, 1.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (40 mL) was heated under reflux in an oil bath for 6 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and 2 N hydrochloric acid (200 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried (sodium sulfate). After removal of solvent, the residual oil was dissolved in methanol (50 mL). To the solution were

added conc hydrochloric acid (1 mL) and the mixture was heated under reflux for 4 h. The volatile components were removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (150 g) eluting with hexane/ethyl acetate (3/1) to afford 2.63 g (67%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 7.7, 3.1 Hz), 7.11-7.07 (4H, m), 3.96 (3H, s), MS (ESI) m/z 266 (M + H)⁺.

STEP 2 5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid

To a stirred solution of methyl 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinate (step 1, 2.63 g, 9.9 mmol) in methanol (50 mL) was added 2 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 3 h. After cooling, the pH value was adjusted to 4.0 by the addition of 2 N hydrochloric acid. The mixture was diluted with water (100 mL), and extracted with dichloromethane (100 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated to afford 2.26 g (91%) of the title compound as off white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, dd, J = 7.5, 3.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.16-7.13 (4H, m), MS (ESI) m/z 252 (M + H)⁺.

STEP 3 Methyl 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoate

To a stirred solution of 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 2, 300 mg, 1.2 mmol) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride (284 mg, 1.4 mmol) in dichloromethane (10 mL) were successively added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (670 mg, 3.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT) (368 mg, 2.4 mmol), and triethylamine (3 mL). After being stirred overnight, the reaction was quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate aqueous solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (50 mL x 2) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and evaporated. The remaining residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g) eluting with hexane/ethyl acetate (3/1) to afford 407 mg (85%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, dd, J = 8.3, 3.1 Hz), 8.28 (1H, br.s), 8.05 (1H, d,

$J = 3.1$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.05 (4H, m), 4.76 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.91 (3H, s), MS (ESI) m/z 399 ($M + H$)⁺, 397 ($M - H$)

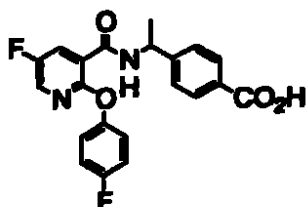
STEP 4 4-[[[5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-

5 yl]carbonyl]amino)methyl]benzoic acid

To a stirred solution of methyl 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoate (step 3, 407 mg, 1.02 mmol) in methanol (10 mL) was added 2 N sodium hydroxide aqueous solution (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2 N hydrochloric acid (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated. The residual solids were recrystallized from ethyl acetate to afford 248 mg (64%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1H, dd, $J = 8.3, 3.1$ Hz), 8.30 (1H, br s), 8.09-8.04 (3H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.06 (4H, m), 4.79 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), MS (EI) m/z 384 (M^+), (ESI) m/z 385 ($M + H$)⁺, 383 ($M - H$)

EXAMPLE 2

**20 4-[1-[[5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 N-[1-(4-Bromophenyl)ethyl]-5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 2 of Example 1) and [1-(4-bromophenyl)ethyl]amine. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.31 (1H, ddd, $J = 8.2, 3.1, 0.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 3.1, 1.1$ Hz), 7.45 (2H, dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz), 7.25-7.09 (6H, m), 5.28 (1H, dq, $J = 7.2, 7.0$ Hz), 1.57 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 433 ($M + H$)⁺, 431 ($M - H$)

69

STEP 2 Methyl 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

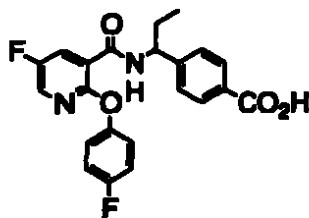
A mixture of *N*-[1-(4-bromophenyl)ethyl]-5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinamide (step 1, 398 mg, 0.92 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (38 mg, 0.09 mmol), palladium (II) acetate (21 mg, 0.09 mmol), triethylamine (0.38 mL, 2.76 mmol), *N,N*-dimethylformamide (6 mL) and methanol (4 mL) was stirred at 80 °C for 16 h under carbon monoxide atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether (100 mL) and washed with water (60 mL x 3). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 296 mg (78%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, dd, J = 8.1, 3.1 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.04-7.99 (3H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27-7.13 (4H, m), 5.38 (1H, dq, J = 7.3, 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 413 (M + H)⁺, 411 (M - H).

STEP 3 4-[1-([5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 2). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 3.1, 1.3 Hz), 8.02 (1H, ddd, J = 7.9, 3.1, 1.3 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.30-7.24 (4H, m), 5.18 (1H, dq, J = 7.9, 7.0 Hz), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 399 (M + H)⁺, 397 (M - H).

EXAMPLE 3

4-[1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]PROPYLBENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[1-((5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino]propyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3 of Example 1) and methyl 4-(1-aminopropyl)benzoate ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33-8.26 (2H, m), 8.05-7.99 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.15 (4H, m), 5.15 (1H, q, J = 7.3 Hz), 3.90 (3H, s), 1.92 (2H, dq, J = 7.3, 7.3 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)

10

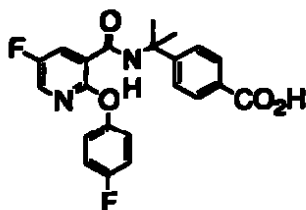
STEP 2 4-[1-((5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino]propyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[1-((5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino]propyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 7.9, 3.1 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.21 (4H, m), 4.96 (1H, q, J = 7.7 Hz), 1.77 (2H, dq, J = 7.7, 7.2 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), MS (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻

20

EXAMPLE 4

4-[1-((5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL)AMINO]-1-METHYLETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[1-((5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-

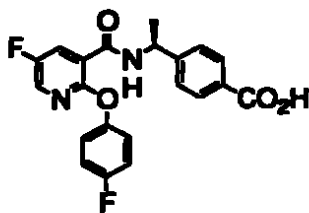
25

1-methylethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3 of Example 1) and methyl 4-(1-amino-1-methylethyl)benzoate ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 8.04-7.99 (3H, m), 7.51 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.18-7.16 (4H, m), 3.90 (3H, s), 1.80 (6H, s), MS (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)

STEP 2 4-[1-([5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]-1-methylethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[1-([5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]-1-methylethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.82 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.9, 3.1 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.27 (4H, m), 1.65 (6H, s), MS (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)

EXAMPLE 54-[(1S)-1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYLBENZOIC ACIDSTEP 1 *tert*-Butyl [(1S)-1-(4-bromophenyl)ethyl]carbamate

A mixture of [(1S)-1-(4-bromophenyl)ethyl]amine (10.00 g, 50.0 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (11.45 g, 52.5 mmol), triethylamine (7.66 mL, 55.0 mmol) in dichloromethane (200 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was diluted with dichloromethane (500 mL) and washed with 1 N hydrochloric acid (300 mL), saturated sodium hydrogen carbonate aqueous (300 mL), and brine (300 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with cold hexane to afford 14.73 g (98%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.47-7.42 (2H, m), 7.18 (2H, d, J

= 8.4 Hz), 5.30 (2H, br s), 1.41 (12H, br s)

STEP 2. Methyl 4-[(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl]benzoate

A mixture of *tert*-butyl [(1S)-1-(4-bromophenyl)ethyl]carbamate (step 1, 14.73 g, 49.1 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (2.03 g, 4.91 mmol), palladium (II) acetate (1.10 g, 4.91 mmol), triethylamine (20.5 mL, 147 mmol), *N,N*-dimethylformamide (120 mL) and methanol (180 mL) was stirred at 80 °C for 16 h under carbon monoxide atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether (800 mL) and washed with water (500 mL x 3). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (5:1) to afford 12.83 g (94%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02-7.99 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.83 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 1.46-1.42 (12H, m)

STEP 3. Methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride

Methyl 4-[(1S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl]benzoate (12.83 g, 45.9 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (100 mL) and dichloromethane (100 mL) at room temperature for 16 h. After removal of the solvent, the residue was diluted with 10% hydrogen chloride solution in methanol (100 mL). The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was washed with ethyl acetate to give 9.40 g (95%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.67 (2H, br s), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.49 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.87 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.9 Hz)

STEP 4. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3 of Example 1) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3). ¹H-NMR (CDCl₃) the data of the title compound were identical with that of the racemate (step 2 of

Example 2), MS (ESI) m/z 413 ($M + H$)⁺, 411 ($M - H$)

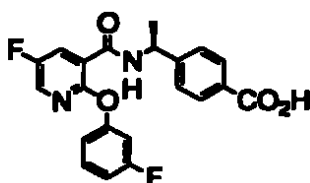
STEP 5 4-[(1S)-1-([5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 4) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) the data of the title compound were identical with that of the racemate (step 3 of Example 2), MS (ESI) m/z 399 ($M + H$)⁺, 397 ($M - H$)

10

EXAMPLE 6

4-[(1S)-1-([5-FLUORO-2-(3-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYLBENZOIC ACID



15 **STEP 1 5-Fluoro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 & 2 of Example 1 from 2-hydroxy-5-fluoronicotinic acid and 3-fluorophenol, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.37 (1H, m), 8.23-8.15 (1H, m), 7.49-7.35 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m)

20 **STEP 2 Methyl 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate**

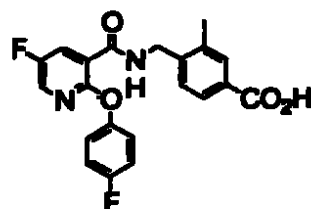
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 1) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz), 8.12-7.98 (4H, m), 7.47-7.38 (3H, m), 7.05-6.89 (3H, m), 5.36 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.60 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)

25

STEP 3 4-[(1S)-1-([5-Fluoro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

74

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-fluoro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.34 (1H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 8.14-8.02 (4H, m), 7.47-7.38 (3H, m), 7.27-6.89 (3H, m), 5.36 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)

EXAMPLE 7**4-[(1S)-1-([(5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)METHYL]-3-METHYLBENZOIC ACID**

10

STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methyl]-3-methylbenzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3 of Example 1) and methyl 4-(aminomethyl)-3-methylbenzoate ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.36 (1H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 8.25-8.18 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.85-7.81 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.15-7.07 (4H, m), 4.73 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.89 (3H, s), 2.40 (3H, s), MS (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)

STEP 2, 4-[(1S)-1-([(5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methyl]-3-methylbenzoic acid

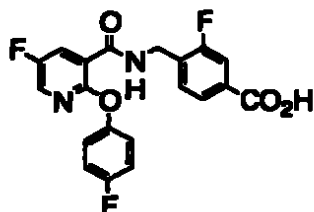
The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methyl]-3-methylbenzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.05 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.1, 3.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.25 (4H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.36 (3H, s), MS (ESI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)

25

EXAMPLE 8

75

**3-FLUORO-4-[[[5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO]METHYL]BENZOIC ACID**



**STEP 1 Methyl 3-fluoro-4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-
yl]carbonyl]amino]methyl]benzoate**

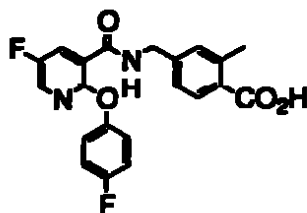
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3 of Example 1) and methyl 4-(aminomethyl)-3-fluorobenzoate ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.45-8.33 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.17-7.12 (4H, m), 4.78 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.91 (3H, s), MS (ESI) m/z 417 (M + H)⁺, 415 (M - H)⁻

**STEP 2 3-Fluoro-4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-
yl]carbonyl]amino]methyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 3-fluoro-4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino]methyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.14 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.3, 3.1 Hz), 7.72-7.53 (3H, m), 7.31-7.25 (4H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.9 Hz), MS (ESI) m/z 403 (M + H)⁺, 401 (M - H)

EXAMPLE 9

**4-[[[5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO]METHYL]-2-METHYLBENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-

yl)carbonyl)amino)methyl]-2-methylbenzoate

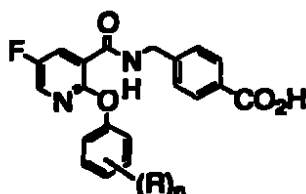
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3 of Example 1) and methyl 4-(aminomethyl)-2-methylbenzoate ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H, dd, J = 8.1, 3.1 Hz), 8.30-8.24 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.08 (6H, m), 4.71 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), MS (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)

STEP 2 4-([([5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)methyl]-2-methylbenzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-([([5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)methyl]-2-methylbenzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.10 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.3, 3.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.25 (6H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.42 (3H, s), MS (ESI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)

THE SYNTHETIC PROCEDURE OF EXAMPLE 10-EXAMPLE 42

The compounds disclosed hereinafter were prepared according to the following procedure



STEP 1 tert-Butyl 4-([([2-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino)methyl]benzoate

To a stirred solution of 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (2.0 g, 10 mmol) and tert-butyl 4-(aminomethyl)benzoate (1.65 g, 8 mmol) in dichloromethane (25 mL) were successively added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (2.88 g, 15 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) (1.53 g, 10 mmol), and triethylamine (5 mL). After being stirred overnight, the reaction mixture was poured into water (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous

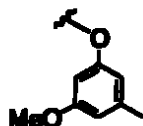
layer was extracted with dichloromethane (50 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate), and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (200 g) eluting with dichloromethane/ethyl acetate (20/1) to afford 2.39 g (82%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.9, 3.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, br s), 4.70 (2H, d, J = 5.9 Hz), 1.58 (9H, s).

STEP 2 4-[(15-Fluoro-2-(substituted-phenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)methyl]benzoic acid

To a solution of substituted-phenol (0.15 mmol) were added a solution of *tert*-butyl 4-(((2-chloro-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino)methyl]benzoate (step 1, 0.05 mmol) in toluene (0.6 mL) and 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine on polystyrene (PS-BEMP, 0.15 mmol). Then the mixture was agitated at 110 °C overnight. To the resultant mixture were added AcOEt (0.5 mL) and 0.5 N aq HCl (0.5 mL). The organic layer was extracted and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative LCMS (XTerra® C18, 20 x 50 mm) eluting with H₂O/MeOH/1% aqueous HCO₂H (90/5/5 to 10/85/5). After a TFA-DCE solution (1-1, 0.6 mL) was added to the purified material, the mixture was left at room temperature for 1.5 h. Then the mixture was concentrate *in vacuo* to afford the desired product.

EXAMPLE 10

4-[(15-FLUORO-2-(3-METHOXY-5-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

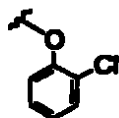


Observed MS (ESI) *m/z* 411.01 (M + H)⁺

Exact Mass calcd for C₂₂H₁₉F N₂ O₅ *m/z* 410.13

EXAMPLE 11

4-[[[2-(2-CHLOROPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYLBENZOIC ACID

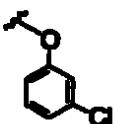


Observed MS (ESI) m/z 400.96 ($M + H$)⁺

5 Exact Mass calcd for C₂₀H₁₄ClF₁N₂O₄ m/z 400.06

EXAMPLE 12

4-[[[2-(3-CHLOROPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYLBENZOIC ACID



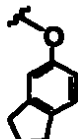
10

Observed MS (ESI) m/z 400.96 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀H₁₄ClF₁N₂O₄ m/z 400.06

EXAMPLE 13

15 4-[[[2-(2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-5-YLOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYLBENZOIC ACID



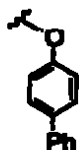
Observed MS (ESI) m/z 407.05 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₃H₁₉F₁N₂O₄ m/z 406.13

20

EXAMPLE 14

4-[[[2-(BIPHENYL-4-YLOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYLBENZOIC ACID



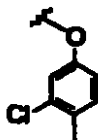
25 Observed MS (ESI) m/z 443.03 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₆ H₁₉ F N₂ O₄ m/z 442 13

EXAMPLE 15

4-[[[12-(3-CHLORO-4-METHYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-

5YL]CARBONYLAMINO)METHYL]BENZOIC ACID



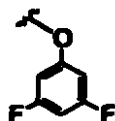
Observed MS (ESI) m/z 414 96 (M + H)⁺

Exact Mass calcd for C₂₁ H₁₆ Cl F N₂ O₄ m/z 414 08

EXAMPLE 16

4-[[[12-(3,5-DIFLUOROPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-

YL]CARBONYLAMINO)METHYL]BENZOIC ACID



Observed MS (ESI) m/z 402 97 (M + H)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀ H₁₃ F₃ N₂ O₄ m/z 402 08

EXAMPLE 17

4-[[[12-(4-CYCLOPENTYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-

YL]CARBONYLAMINO)METHYL]BENZOIC ACID



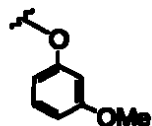
Observed MS (ESI) m/z 435 05 (M + H)⁺

Exact Mass calcd for C₂₅ H₂₃ F N₂ O₄ m/z 434 16

EXAMPLE 18

4-[[[15-FLUORO-2-(3-METHOXYPHENOXY)PYRIDIN-3-

YL]CARBONYLAMINO)METHYL]BENZOIC ACID



Observed MS (ESI) m/z 397.01 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₁H₁₇F N₂O₅ m/z 396.11

5 EXAMPLE 19

4-([5-FLUORO-2-PHENOXY]PYRIDIN-3-YL)CARBONYLAMINO]METHYL)BENZOIC ACID

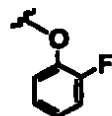


Observed MS (ESI) m/z 367.01 ($M + H$)⁺

10 Exact Mass calcd for C₂₀H₁₅F N₂O₄ m/z 366.1

EXAMPLE 20

4-([5-FLUORO-2-(2-FLUOROPHENOXY)]PYRIDIN-3-YL)CARBONYLAMINO]METHYL)BENZOIC ACID



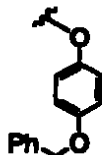
15

Observed MS (ESI) m/z 385.02 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀H₁₄F₂N₂O₄ m/z 384.09

EXAMPLE 21

20 4-([2-[4-(BENZYLOXY)PHENOXY]-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL]CARBONYLAMINO]METHYL)BENZOIC ACID



Observed MS (ESI) m/z 473.04 ($M + H$)⁺

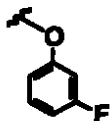
Exact Mass calcd for C₂₇H₂₁F N₂O₅ m/z 472.14

25

8/

EXAMPLE 22

4-[(1[5-FLUORO-2-(3-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

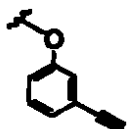


5 Observed MS (ESI) m/z 385.02 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀ H₁₄ F₂ N₂ O₄ m/z 384.09

EXAMPLE 23

10 4-[(1[2-(3-ETHYNYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

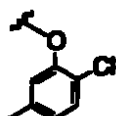


Observed MS (ESI) m/z 390.98 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₂ H₁₅ F N₂ O₄ m/z 390.1

15 **EXAMPLE 24**

4-[(1[2-(2-CHLORO-5-METHYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

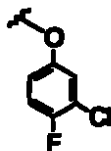


Observed MS (ESI) m/z 414.96 ($M + H$)⁺

20 Exact Mass calcd for C₂₁ H₁₆ Cl F N₂ O₄ m/z 414.08

EXAMPLE 25

4-[(1[2-(3-CHLORO-4-FLUOROPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID



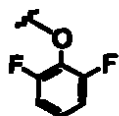
25

Observed MS (ESI) m/z 418 95 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀ H₁₃ Cl F₂ N₂ O₄ m/z 418 05

EXAMPLE 26

- 5 4-(((12-(2,6-DIFLUOROPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL)CARBONYL)AMINO)METHYL)BENZOIC ACID



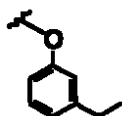
Observed MS (ESI) m/z 402 97 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀ H₁₃ F₃ N₂ O₄ m/z 402 08

10

EXAMPLE 27

- 4-(((12-(3-ETHYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL)CARBONYL)AMINO)METHYL)BENZOIC ACID

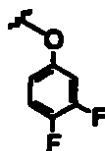


- 15 Observed MS (ESI) m/z 395 06 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₂ H₁₉ F N₂ O₄ m/z 394 13

EXAMPLE 28

- 20 4-(((12-(3,4-DIFLUOROPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL)CARBONYL)AMINO)METHYL)BENZOIC ACID

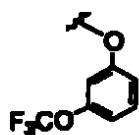


Observed MS (ESI) m/z 402 97 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₀ H₁₃ F₃ N₂ O₄ m/z 402 08

- 25 EXAMPLE 29

4-(((15-FLUORO-2-[3-(TRIFLUOROMETHOXY)PHENOXY]PYRIDIN-3-
YL)CARBONYL)AMINO)METHYL)BENZOIC ACID

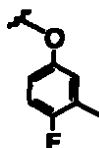


Observed MS (ESI) m/z 451.00 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₁ H₁₄ F₄ N₂ O₅ m/z 450.08

5 EXAMPLE 30

4-[(1[5-FLUORO-2-(4-FLUORO-3-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

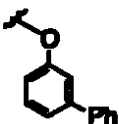


Observed MS (ESI) m/z 399.02 ($M + H$)⁺

10 Exact Mass calcd for C₂₁ H₁₆ F₂ N₂ O₄ m/z 398.11

EXAMPLE 31

4-[(1[2-(BIPHENYL-3-YLOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID



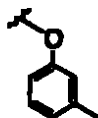
15

Observed MS (ESI) m/z 443.03 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₆ H₁₉ F N₂ O₄ m/z 442.13

EXAMPLE 32

20 4-[(1[5-FLUORO-2-(3-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID



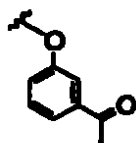
Observed MS (ESI) m/z 381.00 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₁ H₁₇ F N₂ O₄ m/z 380.12

25

EXAMPLE 33

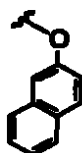
4-[(1-[2-(3-ACETYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL]CARBONYL)AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



- 5 Observed MS (ESI) m/z 409.00 ($M + H$)⁺
Exact Mass calcd for C₂₂H₁₇F N₂O₅ m/z 408.11

EXAMPLE 34

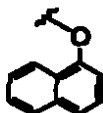
10 4-[(1-[5-FLUORO-2-(2-NAPHTHYLOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL)AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



- Observed MS (ESI) m/z 417.03 ($M + H$)⁺
Exact Mass calcd for C₂₄H₁₇F N₂O₄ m/z 416.12

15 **EXAMPLE 35**

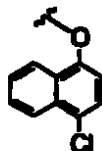
4-[(1-[5-FLUORO-2-(1-NAPHTHYLOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL)AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



- Observed MS (ESI) m/z 417.02 ($M + H$)⁺
20 Exact Mass calcd for C₂₄H₁₇F N₂O₄ m/z 416.12

EXAMPLE 36

4-[(1-[2-[(4-CHLORO-1-NAPHTHYL)OXY]-5-FLUOROPYRIDIN-3-
YL]CARBONYL)AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



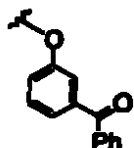
25

Observed MS (ESI) m/z 450.98 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₄H₁₆ClF₂N₂O₄ m/z 450.08

EXAMPLE 37

5 4-[(112-(3-BENZOYLPHENOXY)-5-FLUOROPYRIDIN-3- YL)CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID



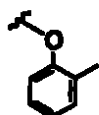
Observed MS (ESI) m/z 471.03 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₇H₁₉F₂N₂O₅ m/z 470.13

10

EXAMPLE 38

4-[(115-FLUORO-2-(2-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3- YL)CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

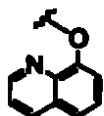


15 Observed MS (ESI) m/z 381.00 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₁H₁₇F₂N₂O₄ m/z 380.12

EXAMPLE 39

20 4-[(115-FLUORO-2-(QUINOLIN-8-YLOXY)PYRIDIN-3- YL)CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID



Observed MS (ESI) m/z 418.01 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₃H₁₆F₂N₃O₄ m/z 417.11

25 EXAMPLE 40

4-[(115-FLUORO-2-[4-(2-METHYL-1,3-THIAZOL-4-YL)PHENOXY]PYRIDIN-3- YL)CARBONYL]AMINO)METHYL]BENZOIC ACID

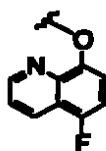


Observed MS (ESI) m/z 463.96 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₄H₁₈F N₃O₄S m/z 463.10

5 EXAMPLE 41

4-[[[5-FLUORO-2-[(5-FLUOROQUINOLIN-8-YL)OXY]PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYL]BENZOIC ACID

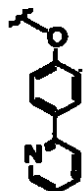


Observed MS (ESI) m/z 435.97 ($M + H$)⁺

10 Exact Mass calcd for C₂₃H₁₅F₂N₃O₄ m/z 435.1

EXAMPLE 42

4-[[[5-FLUORO-2-(4-PYRIDIN-2-YLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



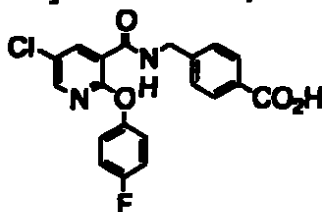
15

Observed MS (ESI) m/z 444.00 ($M + H$)⁺

Exact Mass calcd for C₂₅H₁₈F N₃O₄ m/z 443.13

EXAMPLE 43

20 4-[[[5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO]METHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[[[5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoate

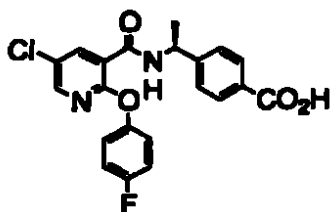
To a stirred solution of 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (150 mg, 0.56 mmol), methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride (136 mg, 0.67 mmol), and triethylamine (0.31 mL, 2.24 mmol) in dichloromethane (8 mL) was added 2-bromo-1-ethylpyridinium tetrafluoroborate (230 mg, 0.84 mmol) at 0°C. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The mixture was diluted with dichloromethane (50 mL) and washed with 1 N hydrochloric acid (30 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (30 mL), and brine (30 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to afford 155 mg (67%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.59 (1H, dd, J = 2.6, 0.9 Hz), 8.26-8.17 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J = 2.8, 0.9 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15-7.07 (4H, m), 4.76 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.90 (3H, s), MS (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H).

STEP 2 4-[[[5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoic acid

A mixture of methyl 4-[[[5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoate (step 1, 154 mg, 0.37 mmol), tetrahydrofuran (2 mL), methanol (2 mL), and 2 N sodium hydroxide (2 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was poured into 1 N hydrochloric acid (30 mL), and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by TLC [dichloromethane/ethyl acetate (1:2)] to give 98 mg (66%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.13 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29-7.26 (4H, m), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), MS (ESI) m/z 401 (M + H)⁺, 399 (M - H).

EXAMPLE 44

4-[(1S)-1-[(1S-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYLAMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 4-[(1S)-1-[(Benzyloxy)carbonylamino]ethyl]benzoic acid

- 5 To a cooled (0 °C) mixture of 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoic acid (*Chem Eur J* 1999, 5, 1095, 16.2 g, 98 mmol) and 2 N sodium hydroxide aqueous solution (100 mL) was added benzyl chloroformate (20.5 g, 120 mmol) dropwise over 30 min period followed by the addition of additional 2 N sodium hydroxide aqueous solution (70 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then
- 10 acidified to pH 1 with concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered, washed with water (100 mL), and then vacuum dried to yield 26 g (88%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.15 (7H, m), 5.12-4.94 (3H, m), 4.82 (1H, br s), 1.40 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 300 (M + H)⁺, 298 (M - H).

15

STEP 2 tert-Butyl 4-[(1S)-1-[(benzyloxy)carbonylamino]ethyl]benzoate

- To a solution of 4-[(1S)-1-[(benzyloxy)carbonylamino]ethyl]benzoic acid (step 1, 3.7 g, 12.4 mmol) and benzyltriethylammonium chloride (3.0 g, 13 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (100 mL) was added anhydrous potassium carbonate (47 g, 340 mmol) followed by 2-bromo-2-methylpropane (89 g, 650 mmol). The resulting mixture stirred for 24 h at 55 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cold water (500 mL) under stirring. The resulting solution was extracted with ethyl acetate (500 mL). The organic phase was washed with water (300 mL) and brine (200 mL), dried (sodium sulfate), and evaporated.
- 25 The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (150 g) eluting with hexane/ethyl acetate (3/1) to afford 3.48 g (79%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.44-7.24 (7H, m), 5.15-4.99 (3H, m), 4.88 (1H, br s), 1.58 (9H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz).

89

STEP 3. *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-aminoethyl]benzoate

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl]benzoate (step 2, 3.48 g, 9.8 mmol) in a mixture
 of ethanol (25 mL) and acetic acid (25 mL) was added 10% palladium-carbon (400
 5 mg). The mixture was stirred at room temperature for 2 h under hydrogen
 atmosphere. The palladium catalyst was removed by filtration and washed with
 ethanol (100 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the
 residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and saturated sodium
 bicarbonate aqueous solution (200 mL). The organic phase was separated and the
 10 aqueous phase was extracted with ethyl acetate (200 mL). The combined organic
 extracts were washed with brine (200 mL) and dried (sodium sulfate), and
 concentrated to give 2.02 g (93%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR
 (CDCl₃) δ 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.22-4.12 (1H, dq, J =
 7.3, 6.6 Hz), 1.80 (2H, br s), 1.58 (9H, s), 1.38 (3H, d, J = 6.6 Hz).

15

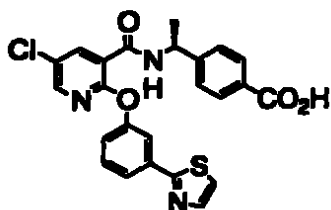
STEP 4. *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-([5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of
 Example 1 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid and *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-
 20 aminoethyl]benzoate (step 3). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.14 (1H,
 br s), 8.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-
 7.11 (4H, m), 5.36 (1H, dq, J = 7.2, 7.0 Hz), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.58 (9H, s),
 MS (ESI) m/z 415 (M + H)⁺.

STEP 5. 4-[(1*S*)-1-([5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

Trifluoroacetic acid (10 mL) was added to a solution of *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-([5-
 Chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 4, 2.1
 g, 4.3 mmol) in dichloromethane (30 mL). The reaction mixture was stirred at room
 30 temperature until the starting material was fully consumed (4 h). The solvent and
 most of the trifluoroacetic acid were removed under reduced pressure. The residue
 was purified by flash silica gel column chromatography on silica gel (50 g) eluting

with dichloromethane/methanol (20/1) and recrystallization (ethyl acetate-diisopropyl ether) to give 1.24 g, (86%) of the title compounds as white crystals mp 198.2 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, br s), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19-7.12 (4H, m), 5.46-5.30 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)

EXAMPLE 45**4-[(1S)-1-[(1S)-chloro-2-[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl]carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid****STEP 1 tert-Butyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate**

To a stirred solution of 2,5-dichloronicotinic acid (*Syn. Commun.* 1989, 19, 553-9, 1.92 g, 10 mmol) and *tert*-butyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate (example 44 step 3, 2.02 g, 9.1 mmol) in dichloromethane (20 mL) were successively added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (2.59 g, 13.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT) (2.07 g, 13.5 mmol) and triethylamine (4 mL). After being stirred overnight, the reaction was quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (50 mL x 3) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate), and evaporated. The remaining residue was purified by flash column chromatography on silica gel (100 g) eluting with dichloromethane/ethyl acetate (20/1) to afford 2.51 g (70%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.33 (1H, dq, J = 7.2, 7.0 Hz), 1.62 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.58 (9H, s)

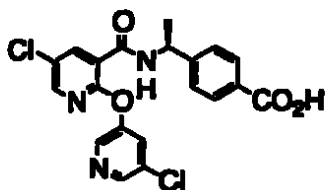
STEP 2 tert-Butyl 4-[(1S)-1-[(1S)-chloro-2-[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-

yl)carbonyl)amino]ethyl]benzoate

A mixture of *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1, 178 mg, 0.45 mmol), 3-(1,3-thiazol-2-yl)phenol (162 mg, 0.91 mmol) and 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP, 217 μ L, 0.75 mmol) in toluene (2 mL) was stirred at 110 °C for 5 h. After removal of solvent, the residue was eluted on silica gel short column (hexane/ethyl acetate (4/1)) to afford 259 mg (quant.) of the title compound as a white amorphous solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.15-8.11 (2H, m), 7.97-7.94 (2H, m), 7.90-7.83 (3H, m), 7.58-7.38 (3H, m), 7.34-7.20 (2H, m), 5.42-5.32 (1H, m), 1.61-1.57 (12H, m), MS (ESI) *m/z* 536 (*M* + *H*)⁺, 534 (*M* - *H*).

STEP 3 4-((1*S*)-1-[(5-Chloro-2-[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-[(5-chloro-2-[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 2). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.16-8.14 (2H, m), 8.07-8.04 (2H, m), 7.90-7.85 (3H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.48-7.45 (2H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.29-7.21 (1H, m), 5.44-5.34 (1H, m), 1.61 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), MS (ESI) *m/z* 480 (*M* + *H*)⁺, 478 (*M* - *H*).

EXAMPLE 464-((1*S*)-1-[(5-CHLORO-2-[(5-CHLOROPYRIDIN-3-YL)OXY]PYRIDIN-3-YL)CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACIDSTEP 1 5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]nicotinic acid

A mixture of 2,5-dichloronicotinic acid (*Syn. Commun.* 1989, 19, 553-9, 500 mg, 2.6 mmol), 3-chloro-5-hydroxypyridine (404 mg, 3.1 mmol), copper bronze (36 mg, 0.57 mmol), and triethylamine (1.5 mL) in DMF (10 mL) was stirred at 110 °C for 5 h. After removal of solvent, the residue was eluted on silica gel short column (hexane/ethyl acetate (4/1)) to afford 259 mg (quant.) of the title compound as a white amorphous solid.

mmol), cuprous iodide (40 mg, 0.21 mmol) and potassium carbonate (792 mg, 5.7 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (7 mL) was heated under reflux for 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated. The residue was diluted with water (10 mL) and the mixture was acidified with 2 N hydrochloric acid (2 mL). Precipitated solids were collected by filtration and dried under reduced pressure at 40 °C to afford 349 mg of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.37 (3H, br s), 7.96 (2H, br s), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) *m/z* 285 (M + H)⁺ —

10 STEP 2 *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

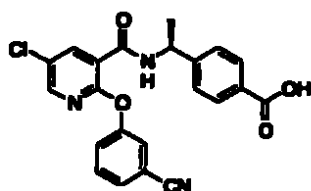
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]nicotinic acid (step 1) and *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-aminoethyl]benzoate (step 3 of Example 44). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.55-8.54 (1H, m), 8.42-8.41 (1H, m), 8.13 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.99-7.96 (2H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.58 (1H, t, *J* = 2.3 Hz), 7.42-7.39 (2H, m), 5.42-5.31 (1H, m), 1.62-1.58 (12H, m), MS (ESI) *m/z* 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)

20 STEP 3 4-[(1*S*)-1-[(5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 2). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.04 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.55 (1H, , *J* = 2.3 Hz), 8.52 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.98 (1H, t, *J* = 2.3 Hz), 7.89-7.86 (2H, m), 7.53-7.50 (2H, m), 5.21-5.16 (1H, m), 1.46 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) *m/z* 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)

EXAMPLE 47

30 4-[(1*S*)-1-[(5-CHLORO-2-(3-CYANOPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 5-Chloro-2-(3-cyanophenoxy)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of
 5 Example 46 from 2,5-dichloronicotinic acid (*Syn. Commun.* 1989, 19, 553-9) and 3-hydroxybenzonitrile ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40-8.33 (2H, m), 7.74-7.52 (4H, m), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 229 (M - COOH)

STEP 2 tert-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of
 10 Example 1 from 5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)nicotinic acid (step 1) and tert-butyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate (step 3 of Example 44) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.98-7.95 (2H, m), 7.89-7.86 (1H, m), 7.64-7.38
 15 (6H, m), 5.42-5.31 (1H, m), 1.61-1.58 (12H, m), MS (ESI) m/z 476 (M - H) _

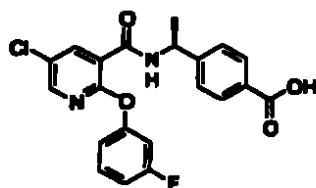
STEP 3 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of
 20 Example 44 from tert-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.64-7.39 (6H, m), 5.39 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 1.62 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 422 (M + H)⁺, 420 (M - H)

25

EXAMPLE 48

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 45 from 2,5-dichloronicotinic acid and methyl 4-((1S)-1-

5 aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.40-5.30 (1H, m), 3.92 (3H, s), 1.64 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 353 ($M + H$) $^+$, 351 ($M - H$)

10 STEP 2 Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate

A mixture of methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1, 177 mg, 0.50 mmol), 3-fluorophenol (224 mg, 2.0 mmol) and sodium bicarbonate (105 mg, 1.25 mmol) in 1-methylpyrrolidin-2-

15 one (2 mL) was stirred at 100 °C for 24 h. After cooling, the reaction mixture was partitioned between water (50 mL) and dichloromethane (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10 g) eluting with hexane/ethyl acetate (4/1) to afford 180 mg (84%) of the title compound as white solids. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.07-7.98 (3H, m), 7.47-7.37 (3H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 5.42-5.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.60 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 429 ($M + H$) $^+$, 427 ($M - H$)

25

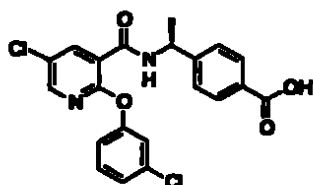
STEP 3 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

To a stirred solution of methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 2, 180 mg, 0.42 mmol) in tetrahydrofuran (3

mL) was added 2 N sodium hydroxide aqueous. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 5 h. After cooling, the reaction mixture was acidified by the addition of 2 N hydrochloric acid (2 mL). The aqueous mixture was partitioned between water (50 mL) and dichloromethane (50 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated. The residual solids were recrystallized from ethyl acetate to afford 103 mg (60%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.08-8.05 (3H, m), 7.47-7.40 (3H, m), 7.07-6.91 (3H, m), 5.43-5.33 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.1 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H).

EXAMPLE 49

**4-[(1S)-1-([(5-CHLORO-2-(3-CHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL)CARBOXYLAMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-chlorophenol. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05-7.97 (3H, m), 7.45-7.37 (3H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 7.21-7.18 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 5.42-5.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H).

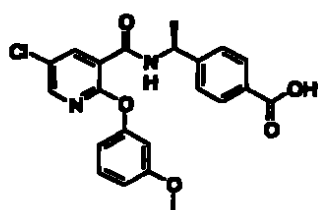
STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of

Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.08-8.03 (3H, m), 7.47-7.38 (3H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 7.21-7.20 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 5.38 (1H, quint, $J = 7.0$ Hz), 1.60 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 431 ($M + H$) $^+$, 429 ($M - H$) $^-$

EXAMPLE 50

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-METHOXYPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID

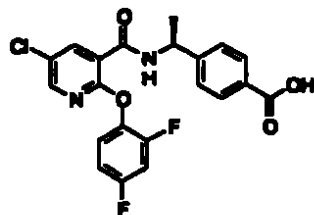


STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 substituting 3-methoxyphenol for 3-fluorophenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.18-8.15 (2H, m), 7.96-7.94 (2H, m), 7.41-7.34 (3H, m), 6.88-6.84 (1H, m), 6.76-6.70 (2H, m), 5.40-5.31 (1H, m), 3.83 (3H, s), 1.69-1.57 (12H, m), MS (ESI) m/z 483 ($M + H$) $^+$, 481 ($M - H$) $^-$

STEP 2. 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.20-8.16 (2H, m), 8.07-8.05 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.88-6.85 (1H, m), 6.76-6.70 (2H, m), 5.43-5.33 (1H, m), 3.83 (3H, s), 1.59 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 427 ($M + H$) $^+$, 425 ($M - H$) $^-$

EXAMPLE 51**4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid****5 STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate**

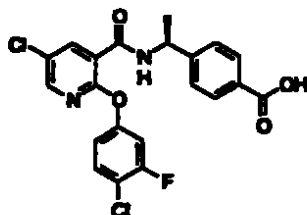
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2,4-difluorophenol ¹H-

10 NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05-7.98 (3H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35-7.27 (1H, m), 7.06-6.93 (2H, m), 5.442-5.32 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 447 (M + H)⁺, 445 (M - H)⁻

15 STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6

20 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09-8.02 (3H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 7.06-6.94 (2H, m), 5.45-5.34 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

EXAMPLE 52**25 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid**

STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

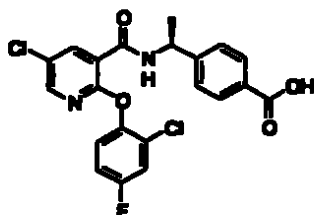
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 substituting 4-chloro-3-fluorophenol for 3-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.98-7.94 (2H, m), 7.91-7.89 (1H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.41-7.38 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 5.41-5.30 (1H, m), 1.60-1.58 (12H, m), MS (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)

STEP 2 4-[(1*S*)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 7.94-7.92 (1H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 7.04 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 6.93 (1H, ddd, J = 8.6, 2.7, 1.4 Hz), 5.43-5.35 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)

EXAMPLE 53

4-[(1*S*)-1-([(5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1*S*)-1-([(5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 48 from methyl 4-[(1*S*)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2-chloro-4-

fluorophenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.12 (1H, br s), 8.09 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.04-7.98 (2H, m), 7.48-7.41 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.15-7.07 (1H, m), 5.45-5.33 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 463 ($M + H$) $^+$, 461 ($M - H$)

5

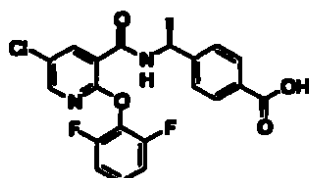
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-

10 3-yl]carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.13-8.05 (4H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.34-7.26 (2H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 5.45-5.35 (1H, m), 1.62 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 449 ($M + H$) $^+$, 447 ($M - H$)

15 **EXAMPLE 54**

4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

20

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2,6-difluorophenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.05-7.94 (3H, m), 7.48-7.42 (2H, m), 7.33-7.23 (1H, m), 7.12-7.02 (2H, m), 5.45-5.33 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 447 ($M + H$) $^+$, 445 ($M - H$)

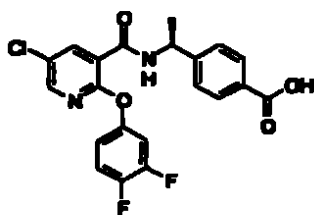
25

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 48 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13-8.06 (3H, m), 8.00-7.91 (1H, m), 7.50-7.47 (2H, m), 7.34-7.23 (1H, m), 7.12-7.05 (2H, m), 5.45-5.35 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)

EXAMPLE 55

**4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3,4-DIFLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**



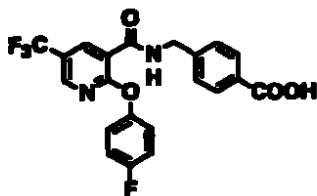
STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 substituting 3,4-difluorophenol for 3-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00-7.91 (3H, m), 7.41-7.38 (2H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 7.08-7.00 (1H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 5.36 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 1.61-1.58 (12H, m), MS (ESI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 7.99-7.96 (1H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 7.09-7.02 (1H, m), 6.94-6.88 (1H, m), 5.44-5.34 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)

101

EXAMPLE 56**4-(((12-(4-FLUOROPHENOXY)-5-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIDIN-3-
YL)CARBONYL)AMINO)METHYL)BENZOIC ACID**

5

STEP 1 Methyl 2-(4-fluorophenoxy)-5-iodonicotinate

To a solution of 4-fluorophenol (224 mg, 2.0 mmol) in DMF (50 mL) was added sodium hydride (48 mg, 2.0 mmol) at room temperature. After stirring for 10 min, methyl 2-chloro-5-iodonicotinate (*J Org Chem.* 1989, 54, 3618, 594 mg, 2.0 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred under reflux for 16 h. Then the reaction mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ether (50 mL x 3). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried (sodium sulfate). After removal of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g) eluting with hexane/ethyl acetate (2/1) to afford 644 mg (86%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.41 (1H, s), 7.09 (4H, d, J = 6.2 Hz), 3.95 (3H, s), MS (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

STEP 2 Methyl 2-(4-fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinate

A mixture of methyl 2-(4-fluorophenoxy)-5-iodonicotinate (step 1, 373 mg, 1.0 mmol), sodium trifluoroacetate (1.36 g, 10 mmol), and copper(I) iodide (960 mg, 5.0 mmol) in 1-methyl-pyrrolidine (80 mL) was stirred at 160 °C for 16 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was poured into water (20 mL) and extracted with dichloromethane (50 mL x 3). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) and dried (sodium sulfate). After removal of the solvent, the residue was purified by TLC plate developing with hexane/ethyl acetate (1/1) to afford 32 mg (10%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.5 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.99 (3H, s), MS (ESI) m/z 316 (M + H)⁺.

STEP 3 2-(4-Fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid

A mixture of methyl 2-(4-fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinate (step 2, 32 mg, 0.10 mmol) and 4.0 M lithium hydroxide aqueous solution (1.0 mL, 4.0 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (2 mL) and dioxane (10 mL) was stirred for 3 h at room temperature. The pH value was adjusted to 4.0 by the addition of 2 N hydrochloric acid. The mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with dichloromethane (20 mL x 3). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated to afford 29 mg (99%) of the title compound. MS (ESI) m/z 256 ($M - 45$) —

10

STEP 4 Methyl 4-([2-(4-fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methylbenzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 2-(4-fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid (step 3) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.90 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.78 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.90 (3H, s), MS (ESI) m/z 449 ($M + \text{H}$) $^+$

15

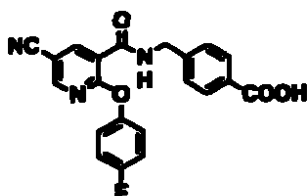
STEP 5 4-([2-(4-Fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methylbenzoic acid

20

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 56 from methyl 4-([2-(4-fluorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methylbenzoate. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.90 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.22 (2H, br s), 7.45 (2H, br s), 7.23-7.10 (4H, m), 4.80 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), MS (ESI) m/z 435 ($M + \text{H}$) $^+$, 433 ($M - \text{H}$) $^+$

25

EXAMPLE 57**4-([5-CYANO-2-(4-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)METHYL)BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 5-bromo-2-(4-fluorophenoxy)nicotinate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 56 from methyl 5-bromo-2-chloronicotinate (*J Org Chem.* 1989, 54, 3618-3624) and 4-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.37 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.95 (3H, s), MS (ESI) m/z 326 (M + H)⁺

STEP 2. Methyl 5-cyano-2-(4-fluorophenoxy)nicotinate

A mixture of methyl 5-bromo-2-(4-fluorophenoxy)nicotinate (step1, 163 mg, 0.50 mmol), sodium cyanide (49 mg, 1.0 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (29 mg, 0.025 mmol), and copper iodide (9.5 mg, 0.05 mmol) in propionitrile (4.0 mL) was heated under reflux for 4.5 h with stirring. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was partitioned between water (10 mL) and dichloromethane (30 mL). The organic phase was separated, dried (sodium sulfate), and concentrated. The residue was purified by TLC plate developing with hexane/ethyl acetate (3/1) to afford 97 mg (71%) of the title compound ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.5 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (2H, s), 3.99 (3H, s), MS (ESI) m/z 272 (M⁺)

STEP 3. 5-Cyano-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 56 from methyl 5-cyano-2-(4-fluorophenoxy)nicotinate (step2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (4H, d, J = 6.3 Hz), MS (ESI) m/z 259 (M + H)⁺, 257 (M - H)⁺

STEP 4 Methyl 4-[(1-[5-cyano-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)methyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-cyano-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 3) and methyl 4-

104

(aminomethyl)benzoate hydrochloride $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.91 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.12 (4H, m), 4.78 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.91 (3H, s), MS (ESI) m/z 406 ($M + H$) $^+$, 404 ($M + H$) $^+$

5

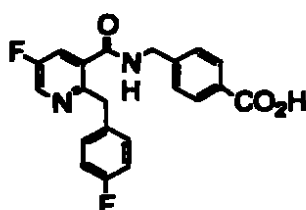
STEP 5 4-(((5-Cyano-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)methyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 56 from methyl 4-(((5-cyano-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-

10 yl)carbonyl)amino)methyl]benzoate $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.87 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15-7.10 (4H, m), 4.76 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), MS (ESI) m/z 392 ($M + H$) $^+$, 390 ($M - H$) $^+$

EXAMPLE 58

15 **4-(((5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENZYL)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL)AMINO)METHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinate

2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (1.00 g, 5.70 mmol) was treated with 2 M solution of (Trimethylsilyl)diazomethane in hexane (5.70 mL, 11.4 mmol), methanol (4 mL), and dichloromethane (14 mL) at 0 °C for 1 h. The mixture was quenched with acetic acid and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (10/1) to afford 0.78 g (72%) of the title compounds as colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 7.6, 3.1$ Hz), 3.98 (3H, s)

25

STEP 2 Methyl 5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinate

To a stirred solution of methyl 2-chloro-5-fluoronicotinate (step 1, 350 mg, 1.85 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)nickel (II) (362 mg, 0.55 mmol) in

tetrahydrofuran (15 mL) was added a 0.5 M solution of 4-fluorobenzylzinc chloride in tetrahydrofuran (5.54 mL, 2.77 mmol) at 0 °C under nitrogen. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The mixture was poured into saturated aqueous ammonium chloride solution (50 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (10/1) to afford 439 mg (90%) of the title compounds as colorless oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 7.26-7.19 (2H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 4.52 (2H, s), 3.89 (3H, s), MS (ESI) m/z 264 (M + H)⁺.

STEP 3. 5-Fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinate (step 2). MS (ESI) m/z 250 (M + H)⁺.

STEP 4 Methyl 4-[(1[5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinic acid (step 3) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01-7.97 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.9, 2.8 Hz), 7.27 (2H, dd, J = 4.6, 4.0 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.08 (1H, br s), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.29 (2H, s), 3.92 (3H, s), MS (ESI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H).

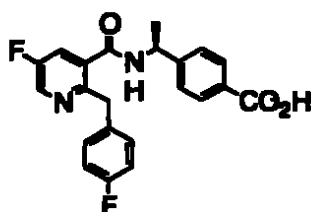
STEP 5 4-[(1[5-Fluoro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1[5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)methyl]benzoate (step 4). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.20 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.9, 2.8

Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.18-7.14 (2H, m), 7.02 (2H, dd, $J = 8.8, 8.6$ Hz), 4.50 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.20 (2H, s), MS (ESI) m/z 383 ($M + H$)⁺, 381 ($M - H$)

EXAMPLE 59

5 **4-[(1S)-1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENZYL)PYRIDIN-3-YL]CARBOXYLAMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinic acid (step 3 of Example 58) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.13 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.03-6.96 (2H, m), 5.19-5.09 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.85 (3H, s), 1.42 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), MS (ESI) m/z 411 ($M + H$)⁺, 409 ($M - H$)
- 15

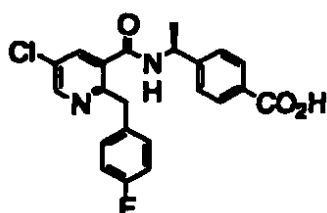
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Fluoro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.11 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15-6.96 (4H, m), 5.20-5.10 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), MS (ESI) m/z 397 ($M + H$)⁺, 395 ($M - H$)
- 25

EXAMPLE 60

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(4-FLUOROBENZYL)PYRIDIN-3-

107

YL(CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACIDSTEP 1 Methyl 5-chloro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinate

To a stirred solution of methyl 2,5-dichloronicotinate (*Journal of Chemical and*
 5 *Engineering Data* 1981, 26, 332, 350 mg, 1.70 mmol) and
 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (196 mg, 0.17 mmol) in tetrahydrofuran (6
 mL) was added a 0.5 M solution of 4-fluorobenzylzinc chloride in tetrahydrofuran
 (4.08 mL, 2.04 mmol) at 0 °C under nitrogen. The resulting mixture was heated at
 60 °C for 16 h. The mixture was poured into water (50 mL) and the aqueous
 10 mixture was extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was dried over
 magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was
 purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl
 acetate (6/1) to afford 416 mg (88%) of the title compounds as colorless oil. ¹H-NMR
 (CDCl₃) δ 8.64 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.24-7.20 (2H, m), 6.96-
 15 6.90 (2H, m), 4.50 (2H, s), 3.89 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of
 Example 1 from methyl 5-chloro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinate (step 1). ¹H-NMR
 20 (DMSO-*d*₆) δ 8.73 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.24-7.04 (4H, m),
 3.35 (2H, s).

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-[(1S)-5-chloro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of
 Example 1 from 5-chloro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinic acid (step 2) and methyl 4-
 [(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5). ¹H-NMR (CDCl₃)
 δ 9.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.92 (3H, m), 7.50 (2H, d, J

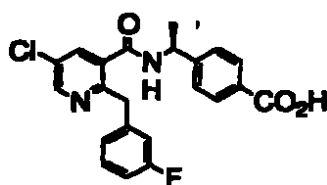
= 8.4 Hz), 7.15-6.96 (4H, m), 5.19-5.09 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.08 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.85 (3H, s), 1.42 (2H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)

5 **STEP 4 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethylbenzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.95-7.90 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15-6.96 (4H, m), 5.19-5.09 (1H, m), 4.18 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻

EXAMPLE 61

15 **4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-FLUOROBENZYL)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1. Methyl 5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)nicotinate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 58 from methyl 2,5-dichloronicotinate and 3-fluorobenzylzinc chloride ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.26-6.84 (4H, m), 4.54 (2H, s), 3.89 (3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(3-fluorobenzyl)nicotinic acid

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)nicotinate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.74 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.34-7.26 (1H, m), 7.03-6.98 (3H, m), 4.48 (2H, s)

109

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)nicotinic acid (step 2) and methyl 4-

- 5 [(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27-7.20 (1H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 5.20-5.10 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.13 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.85 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻

10

STEP 4 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-fluorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

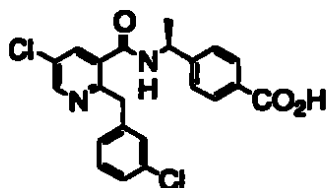
The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)pyridin-3-

- 15 yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28-7.20 (1H, m), 7.01-6.91 (3H, m), 5.18-8.08 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.13 (1H, d, J = 14.2 Hz) 1.42 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻

20

EXAMPLE 62

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-CHLOROBENZYL)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



- 25 **STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)nicotinate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 58 from methyl 2,5-dichloronicotinate and 3-chlorobenzylzinc chloride ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.65 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.26-7.12 (4H, m), 4.52 (2H, s), 3.89 (3H, s)

110

STEP 2 5-Chloro-2-(3-chlorobenzyl)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)nicotinate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.74 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.32-7.13 (4H, m), 4.47 (2H, s)

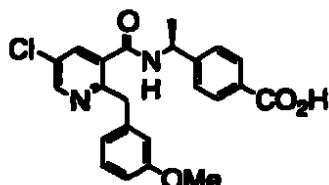
STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)nicotinic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.19 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98-7.92 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.18 (3H, m), 7.09-7.06 (1H, m), 5.20-5.10 (1H, m), 4.18 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.12 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.85 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)

STEP 4 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chlorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98-7.90 (3H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.24-7.19 (3H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 5.20-5.10 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 13.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)

EXAMPLE 63**4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-METHOXYBENZYL)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-methoxybenzyl)nicotinate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 58 from methyl 2,5-dichloronicotinate and 3-methoxybenzylzinc chloride

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.64 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.83-6.70 (3H, m), 4.53 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.75 (3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(3-methoxybenzyl)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 10 Example 1 from methyl 5-chloro-2-(3-methoxybenzyl)nicotinate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.18-7.13 (1H, m), 6.75-6.71 (3H, m), 4.34 (2H, s), 3.69 (3H, s)

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-methoxybenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-methoxybenzyl)nicotinic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.74-6.63 (3H, m), 5.18-5.08 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.66 (3H, s), 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 439 (M + H)⁺, 437 (M - H)

STEP 4 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(3-methoxybenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

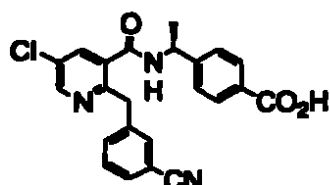
- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-methoxybenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.94-7.88 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10

112

(1H, t, J = 7.7 Hz), 6.74-6.64 (3H, m), 5.19-5.09 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.10 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.66 (3H, s), 1.41 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)

5 EXAMPLE 64

4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-cyanobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-cyanobenzyl)nicotinate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 58 from methyl 2,5-dichloronicotinate and 3-cyanobenzylzinc bromide ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.66 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.58-7.34 (4H, m), 4.57 (2H, s), 3.91 (3H, s)

15 STEP 2 5-Chloro-2-(3-cyanobenzyl)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-(3-cyanobenzyl)nicotinate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.74 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.68-7.65 (2H, m), 7.55-7.46 (2H, m), 4.52 (2H, s)

20

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-cyanobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-cyanobenzyl)nicotinic acid (step 2) and methyl 4-

- 25 [(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05-8.02 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.27 (6H, m), 6.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.32-5.23 (1H, m), 4.30 (2H, s), 3.93 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 432 (M - H)

~~113~~
113

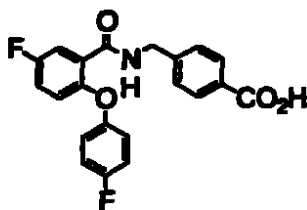
STEP 4 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(3-cyanobenzyl)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-cyanobenzyl)pyridin-3-

- 5 yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.20 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.40 (6H, m), 5.18-5.08 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.17 (1H, d, J = 14.4 Hz), 1.42 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) *m/z* 420 (M + H)⁺, 418 (M - H)

10 EXAMPLE 65

4-([(5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)BENZOYL)AMINO]METHYL)BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-([(5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl)amino]methyl)benzoate

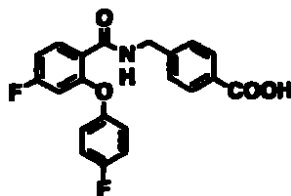
- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (*Anales de la Asociacion Quimica Argentina* 1985, 73, 509) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99 (4H, m), 7.30 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.14-7.03 (3H, m), 6.96-6.92 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 9.2, 4.4 Hz), 4.70 (2H, d, J = 5.9 Hz),
20 3.91 (3H, s), MS (ESI) *m/z* 398 (M + H)⁺, 396 (M - H)

STEP 2 4-([(5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl)amino]methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-([(5-fluoro-2-(4-

- 25 fluorophenoxy)benzoyl]amino]methyl)benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.94 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 3.1 Hz), 7.37-7.19 (5H, m), 7.08-6.99 (3H, m), 4.47 (2H, d, J = 5.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 384 (M + H)⁺, 382 (M - H)

114

EXAMPLE 66**4-([4-FLUORO-2-(4-****FLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO]METHYL)BENZOIC ACID**

5

STEP 1 4-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid

A mixture of 2-chloro-4-fluorobenzoic acid (1.74 g, 10 mmol), 4-fluorophenol (2.24 g, 20 mmol), copper (50 mg, 0.78 mmol), copper(I) iodide (50 mg, 0.28 mmol), potassium carbonate (2.76 g, 20 mmol), and pyridine (0.40 mL, 5.0 mmol) in water (6.0 mL) was heated under reflux for 2 h with stirring. The reaction mixture was diluted with water and filtered through a pad of Celite®. The pH value of the filtrate was adjusted to 9.0 by the addition of 2 M aqueous solution of sodium carbonate. The aqueous mixture was extracted with dichloromethane (50 mL x 3). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated to afford 29 mg (99%) of the title compound. MS (ESI) m/z 250 (M⁺).

STEP 2 Methyl 4-([4-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 4-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 1) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99-7.89 (2H, m), 7.38-7.28 (4H, m), 7.12-7.00 (4H, m), 6.41 (1H, dd, J = 2.7, 8.1 Hz), 4.63 (2H, br s), 3.86 (3H, s), MS (ESI) m/z 398 (M + H)⁺, 396 (M + H)⁺.

STEP 3 4-([4-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)benzoic acid

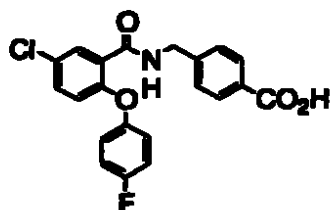
The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-([4-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)benzoate (step 2). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, t, J = 8.7 Hz), 8.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.03 (4H,

25

m), 6.92 (1H, dt, $J = 2.5, 8.9$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.75 (2H, d, $J = 5.7$ Hz),
MS (ESI) m/z 384 ($M + H$)⁺, 382 ($M - H$)

EXAMPLE 67

5 4-((15-CHLORO-2-(4- FLUOROPHENOXY)BENZOYLAMINO)METHYL)BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoate

To a stirred solution of 4-fluorophenol (1.60 g, 14.3 mmol) and sodium hydride (0.34 g, 14.3 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (30 mL) was added a solution of methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate (2.70 g, 14.3 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was heated at 120 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether (300 mL) and washed with water (150 mL x 3). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (20/1) to afford 2.60 g (65%) of the title compounds as slight yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.88 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.06-6.85 (5H, m), 3.84 (3H, s).

20 STEP 2. 5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid

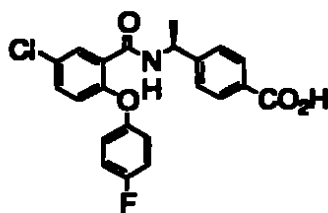
A mixture of methyl 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoate (step 1, 2.60 g, 9.26 mmol), tetrahydrofuran (20 mL), methanol (20 mL), and 2 N sodium hydroxide (20 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was poured into 2 N hydrochloric acid (50 mL) and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated to give 2.41 g (98%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz), 7.14-7.02 (4H, m), 6.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), MS (ESI) m/z 265 ($M - H$)

STEP 3 Methyl 4-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.97-7.94 (3H, m), 7.36-7.32 (3H, m), 7.11-6.96 (4H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.71 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.90 (3H, s), MS (ESI) m/z 414 (M + H)⁺, 412 (M - H)

STEP 4 4-([5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.98 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.36-7.08 (6H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.50 (2H, d, J = 5.9 Hz), MS (ESI) m/z 400 (M + H)⁺, 398 (M - H)

EXAMPLE 68**4-([(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid****STEP 1 Methyl 4-([(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoate**

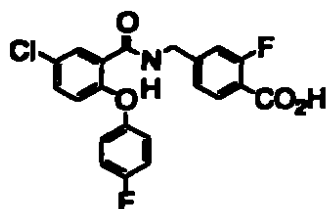
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2 of Example 67) and methyl 4-([(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.95 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.36-7.29 (3H, m), 7.23-6.96 (4H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.32 (1H, dq, J = 7.4, 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁺

117

STEP 2 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(4-

5 fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.17 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38-7.32 (3H, m), 7.14-6.98 (4H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.34 (1H, dq, J = 7.3, 7.0 Hz), 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 414 (M + H)⁺, 412 (M - H)

10 EXAMPLE 69**4-([5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO)METHYL)-2-FLUOROBENZOIC ACID****STEP 1 Methyl 4-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)-2-****15 fluorobenzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2 of Example 67)

and methyl 4-(aminomethyl)-2-fluorobenzoate. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.22 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.06-7.98 (1H, m), 7.86 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz),

20 7.13-6.98 (6H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.91 (3H, s), MS (ESI) *m/z* 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)

STEP 2 4-([5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)-2-fluorobenzoic acid

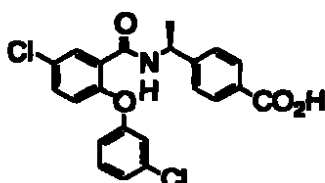
25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)methyl)-2-fluorobenzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.19 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.09 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35-6.97 (8H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.66

(2H, d, J = 6.1 Hz), MS (ESI) m/z 418 (M + H)⁺, 416 (M - H)

EXAMPLE 70

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-

5 CHLOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 3-chlorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.25-6.80 (5H, m), 3.81 (3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 7.14-6.80 (5H, m)

STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.93 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.42-7.19 (5H, m), 6.97-6.81 (3H, m), 5.32 (1H, dq, J = 7.4, 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 6.9 Hz)

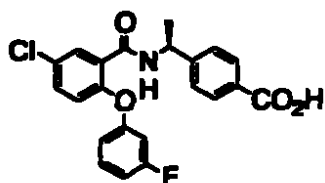
STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-

119

chlorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoate (step 3) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61-7.54 (2H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 7.19-6.91 (4H, m), 5.03 (1H, dq, $J = 7.9, 7.0$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 430 ($M + H$) $^+$, 428 ($M - H$)

5

EXAMPLE 71**4-((1S)-1-[(5-chloro-2-(3-****fluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoic acid****10 STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 3-fluorophenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.31-7.06 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.83-6.61 (3H, m), 3.81 (3H, s)

15

STEP 2 5-Chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7.85 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 7.42-7.33 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.98-6.90 (1H, m), 6.84-6.71 (2H, m)

20

STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-[(5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.42-7.26 (4H, m), 6.94-6.88 (2H, m), 6.74-6.65 (2H, m), 5.28 (1H, dq, $J = 7.4, 7.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 1.48 (3H, d, $J = 7.3$ Hz)

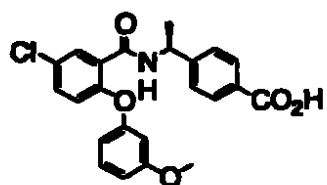
25

120

STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-

5 fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.43-7.29 (4H, m), 6.95-6.89 (2H, m), 6.75-6.67 (2H, m), 5.29 (1H, dq, J = 8.4, 7.0 Hz), 1.50 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 414 (M + H)⁺, 412 (M - H)

10 EXAMPLE 72**4-((1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-****METHOXYPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID****STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoate**

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 3-methoxyphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.24-7.19 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67-6.64 (1H, m), 6.53-6.49 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s)

20

STEP 2 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

A mixture of methyl 5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoate (step 1, 220 mg, 0.75 mmol) and 2 N sodium hydroxide (2 mL) in methanol (10 mL) was stirred for 7 h at room temperature. The reaction mixture was poured into 2 N hydrochloric acid (50 mL) and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was dried (sodium sulfate) and evaporated to give 168 mg (80%) of the corresponding carboxylic acid. This acid was used for next reaction without further purification. To a stirred solution of this acid (168 mg, 0.60 mmol) and methyl 4-

12/

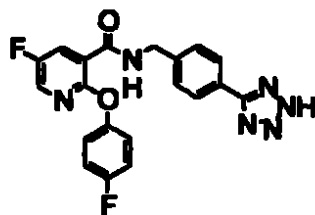
[(1*S*)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5, 143mg, 0.66 mmol) in dichloromethane (20 mL) were successively added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (172 mg, 0.90 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT) (137 mg, 0.90 mmol), and triethylamine (91 μ L). After being stirred overnight, the reaction was quenched by the addition of water (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (50 mL $\times$ 2). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and evaporated. The residue was purified by flush column chromatography on silica gel (50 g) eluting with hexane/ethyl acetate (4/1) to afford 245 mg (93%) of the title compounds as a colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.17 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.94-7.86 (3H, m), 7.38-7.25 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.77-6.73 (1H, m), 6.57-6.52 (2H, m), 5.29 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.78 (3H, s), 1.49 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

15 **STEP 3 4-((1*S*)-1-([5-Chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.84 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.74-6.71 (1H, m), 6.58-6.52 (2H, m), 5.06 (1H, dq, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (3H, s), 1.37 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), MS (ESI) m/z 426 ($M + H$) $^+$, 424 ($M - H$).

25 **EXAMPLE 73**

5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[4-(2*H*-TETRAZOL-5-YL)BENZYL]NICOTINAMIDE



STEP 1 N-(4-Cyanobenzyl)-5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinamide

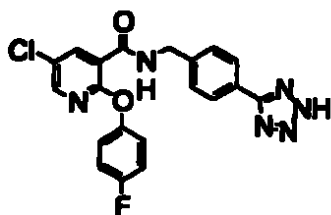
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 2 of Example 1) and 4-cyanobenzylhexamine hydrobromide (*Synthesis* 1979, 161) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 3.1 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.06 (4H, m), 4.76 (2H, d, J = 6.1 Hz), MS (ESI) m/z 366 (M + H)⁺, 364 (M - H)⁻

STEP 2 5-Fluoro-2-(4-fluorophenoxy)-N-[4-(2H-tetrazol-5-yl)benzyl]nicotinamide

To a solution of N-(4-cyanobenzyl)-5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinamide (step 1, 220 mg, 0.60 mmol) in 1-methyl-pyrrolidin-2-one (5 mL) were added sodium azide (117 mg, 1.8 mmol) and triethylamine hydrochloride (248 mg, 1.8 mmol) at room temperature. This mixture was heated at 150 °C for 18 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 mL), and the solution was washed with saturated sodium dihydrogenphosphate solution (50 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g) eluting with dichloromethane/methanol/acetic acid (100/5/0.5) to give off white solids. The solids were triturated with ethyl acetate to afford 125 mg (50%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.18 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22-7.15 (4H, m), 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz), MS (ESI) m/z 409 (M + H)⁺, 407 (M - H)⁻

EXAMPLE 74

5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-YL)BENZYL]NICOTINAMIDE



STEP 1 5-Chloro-N-(4-cyanobenzyl)-2-(4-fluorophenoxy)nicotinamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)nicotinic acid and 4-

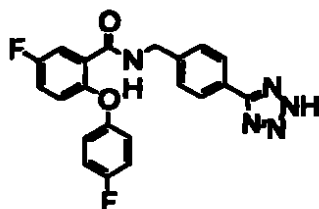
cyanobenzylhexamine hydrobromide (*Synthesis* 1979, 161) MS (ESI) m/z 382 ($M + H$)⁺, 380 ($M - H$)

STEP 2 5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)-N-[4-(2H-tetrazol-5-yl)benzyl]nicotinamide

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 73 from 5-chloro-*N*-(4-cyanobenzyl)-2-(4-fluorophenoxy)nicotinamide (step 1) MS (ESI) m/z 425 ($M + H$)⁺, 423 ($M - H$)

EXAMPLE 75

10 **5-FLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-YL)BENZYL]BENZAMIDE**

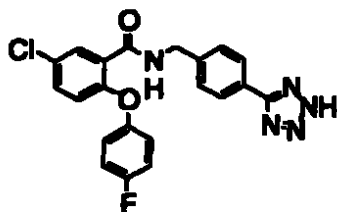


- A mixture of 5-fluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (120 mg, 0.48 mmol), 1-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]methanamine hydrochloride (122 mg, 0.58 mmol), 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (110 mg, 0.72 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (138 mg, 0.72 mmol), and triethylamine (0.27 mL, 1.92 mmol) in dichloromethane (8 mL) and *N,N*-dimethylformamide (2 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with dichloromethane (50 mL) and washed with 5% aqueous sodium dihydrogenphosphate solution (30 mL). The organic fraction was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate/acetic acid (30:60:1) to afford 143 mg (73%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53-6.99 (8H, m), 4.50 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), MS (ESI) m/z 408 ($M + H$)⁺, 406 ($M - H$)

EXAMPLE 76

5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-YL)BENZYL]BENZAMIDE

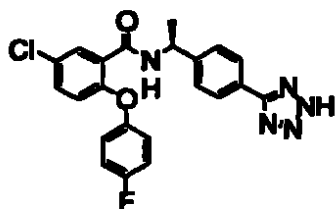
124



The title compound was prepared according to the procedure described in Example 75 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2 of Example 67) and 1-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]methanamine hydrochloride ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.01 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.53-7.46 (3H, m), 7.29-7.10 (4H, m), 6.93 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 4.52 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), MS (ESI) *m/z* 424 (*M* + *H*)⁺, 422 (*M* - *H*)

EXAMPLE 77

10 5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-((1S)-1-(4-(2H-TETRAZOL-5-YL)PHENYL)ETHYL)BENZAMIDE



STEP 1 *tert*-Butyl [(1S)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]carbamate

A mixture of *tert*-butyl [(1S)-1-(4-bromophenyl)ethyl]carbamate (step 1 of Example 5, 15 1.50 g, 5.00 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.58 g, 0.50 mmol), zinc cyanide (0.59 g, 5.00 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (30 mL) was stirred at 80 °C for 16 h under nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether (200 mL) and washed with water (100 mL x 3). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was 20 purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (4:1) to afford 1.11 g (90%) of the title compounds as colorless syrup. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64-7.61 (2H, m), 7.41 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.83 (2H, br.s), 1.44-1.42 (12H, m).

25 STEP 2. *tert*-Butyl [(1S)-1-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl]carbamate

A mixture of *tert*-butyl [(1S)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]carbamate (step 1, 1.11 g, 4.51

mmol), sodium azide (1.75 g, 27.1 mmol) and ammonium chloride (1.15 g, 27.1 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was heated at 110 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether (200 mL) and washed with 1 N hydrochloric acid (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was crystallized from dichloromethane and hexane to give 1.19 g (91%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.98 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.74-4.63 (1H, m), 1.37-1.32 (12H, m), MS (ESI) *m/z* 290 (*M* + *H*)⁺, 288 (*M* - *H*).

10 STEP 3: {(1*S*)-1-[4-(2*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl}amine hydrochloride

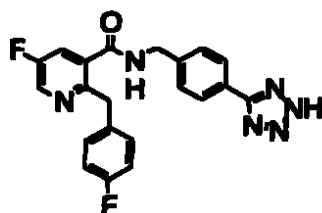
tert-Butyl {(1*S*)-1-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl}carbamate (step 2, 1.19 g, 4.10 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (10 mL) and dichloromethane (10 mL) at room temperature for 1 h. After removal of the solvent, the residue was diluted with 4 M solution of hydrogen chloride in ethyl acetate (20 mL). The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was washed with ether to give 0.77 g (83%) of the title compounds as white solids. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.60 (3H, br s), 8.14 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.58-4.45 (1H, m), 1.55 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), MS (ESI) *m/z* 188 (*M* - *H*).

20 STEP 4: 5-Chloro-2-(4-fluorophenoxy)-*n*-{(1*S*)-1-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl}benzamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 75 from 5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2 of Example 67) and {(1*S*)-1-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl}amine hydrochloride (step 3). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.90 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.92 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.60-7.49 (4H, m), 7.26-7.20 (2H, m), 7.10-7.06 (2H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.15-5.05 (1H, m), 1.41 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), MS (ESI) *m/z* 438 (*M* + *H*)⁺, 436 (*M* - *H*).

EXAMPLE 78

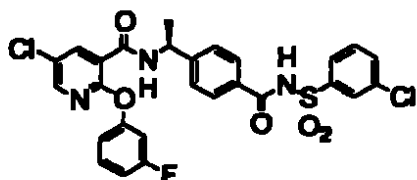
30 5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENZYL)-*N*-[4-(2*H*-TETRAZOL-5-YL)BENZYL]NICOTINAMIDE



The title compound was prepared according to the procedure described in Example 75 from 5-fluoro-2-(4-fluorobenzyl)nicotinic acid (step 3 of Example 58) and 1-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]methanamine hydrochloride ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.20 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.59 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz), 7.44 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.20-7.16 (2H, m), 7.03 (2H, t, *J* = 8.9 Hz), 4.50 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.21 (2H, s), MS (ESI) *m/z* 407 (M + H)⁺, 405 (M - H)

EXAMPLE 79

10 5-CHLORO-N-1-[(1*S*)-1-[4-[(1-(3-CHLOROPHENYL)SULFONYLAMINO)CARBOXYL]PHENYL]ETHYL]-2-(3-FLUOROPHENOXY)NICOTINAMIDE

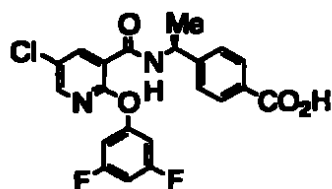


To a stirred solution of 4-[(1*S*)-1-[(1-(3-chlorophenyl)sulfonylamino)carboxyl]ethyl]benzoic acid (200 mg, 0.48 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) under argon was added 3-chlorobenzenesulfonamide (105 mg, 0.55 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (67 mg, 0.55 mmol), and finally 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (105 mg, 0.55 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (50 mL) and water (50 mL). The organic layer was separated and washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 g) eluting with dichloromethane/ethyl acetate (20/1) to give a desired product. Recrystallization of the product from ethyl acetate afforded 68 mg (24%) of the title compounds as a colorless needle. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.97-7.89 (2H, m), 7.80

(4H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.19 (4H, m), 5.15 (1H, dq, J = 7.6, 7.0 Hz), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz)

EXAMPLE 80

5 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 3,5-difluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.83-6.69 (2H, m), 6.40-6.32 (2H, m), 6.25 (1H, br s), 5.39-5.30 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.59 (9H, s)
- 15

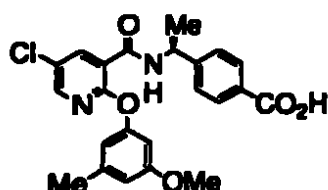
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19-7.00 (3H, m), 5.22-5.11 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)
- 20

25

EXAMPLE 81

4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methoxy-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-methoxy-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 5 **Example 45** from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 3-methoxy-5-methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.95 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.67 (1H, br s), 6.55-6.51 (2H, m), 5.40-5.30 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.58 (9H, s), 1.57 (3H, d, J = 6.8
- 10 Hz)

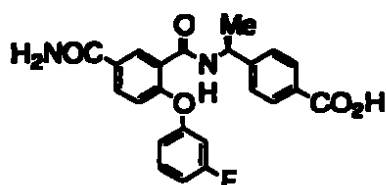
STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-(3-methoxy-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of

- 15 **Example 44** from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-methoxy-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.64-6.57 (3H, m), 5.22-5.11 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 441 (M +
- 20 H)⁺, 439 (M - H)

EXAMPLE 82

4-[(1S)-1-[(5-(AMINOCARBONYL)-2-(3-FLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 3-bromo-4-(3-fluorophenoxy)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of

Example 67 from methyl 3-bromo-4-fluorobenzoate and 3-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.38-7.29 (1H, m), 6.96-6.72 (4H, m), 3.92 (3H, s)

5 **STEP 2 3-Bromo-4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

Example 1 from methyl 3-bromo-4-(3-fluorophenoxy)benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40-7.32 (1H, m), 6.97-6.76 (4H, m)

10

STEP 3 3-Bromo-4-(3-fluorophenoxy)benzamide

A mixture of 3-bromo-4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (step 2, 550 mg, 1.77 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (430 mg, 2.65 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 60 °C for 1 h. After cooling to 0 °C, 25% ammonia solution was

15 added slowly to the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was poured into 2 M hydrochloric acid (100 mL) and the whole was extracted with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1/1) to give
20 441 mg (80%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.36-7.27 (1H, m), 6.97-6.59 (6H, m)

STEP 4 Methyl 5-(aminocarbonyl)-2-(3-fluorophenoxy)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

25 **Example 2** from 3-bromo-4-(3-fluorophenoxy)benzamide (step 3) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.36-7.27 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.90-6.70 (3H, m), 6.31 (2H, br.s), 3.85 (3H, s), MS (ESI) *m/z* 290 (M + H)⁺

30 **STEP 5. 5-Aminocarbonyl-2-(3-fluorophenoxy)benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

Example 1 from methyl 5-aminocarbonyl-2-(3-fluorophenoxy)benzoate (step 4) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.38 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.12-8.05 (2H, m), 7.47-7.37 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01-6.76 (3H, m), MS (ESI) m/z 276 ($M + H$) $^+$, 274 ($M - H$)

5

STEP 6 Methyl 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonyl)-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-(Aminocarbonyl)-2-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (step 5) and

10 methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ^1H -NMR (CDCl $_3$) δ 8.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.42-7.27 (3H, m), 7.00-6.77 (5H, m), 6.12 (1H, br s), 5.32-5.22 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.51 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 437 ($M + H$) $^+$, 435 ($M - H$) $^-$

15

STEP 7 4-((1S)-1-([5-(Aminocarbonyl)-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

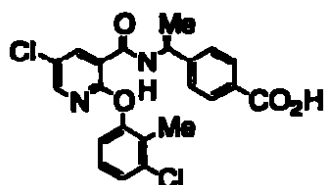
The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonyl)-2-(3-

20 fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 6) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46-7.38 (4H, m), 7.10-6.84 (4H, m), 5.13-5.04 (1H, m), 1.38 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 423 ($M + H$) $^+$, 421 ($M - H$)

25

EXAMPLE 83

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-CHLORO-2-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-

13/

yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-chloro-2-

- 5 methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, dd, J = 2.6, 0.7 Hz), 8.18-7.99 (4H, m), 7.44-7.34 (3H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.45-5.35 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)

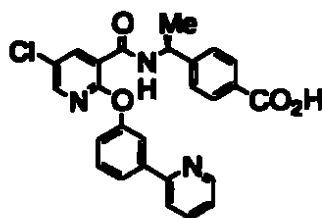
10 STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

A mixture of methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 2, 230 mg, 0.56 mmol), *N,N*-dimethylformamide (5 mL), and 2 M sodium hydroxide aqueous solution (2.5 mL)

- 15 was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was poured into 2 M hydrochloric acid (30 mL), and extracted with ethyl acetate (100 mL x 2). The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (20/1) to give 191 mg (86%) of the title compound as
- 20 white solids ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46-7.15 (1H, m), 5.24-5.14 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)

25 EXAMPLE 84

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-PYRIDIN-2-YLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-

yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-pyridin-2-ylphenol

- 5 (Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 1009) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.71-8.68 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02-7.99 (2H, m), 7.92-7.81 (2H, m), 7.79-7.76 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30-7.20 (2H, m), 5.43-5.33 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)

10

STEP 2. 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-

- 15 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.08 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00-7.85 (6H, m), 7.60-7.50 (3H, m), 7.40-7.27 (2H, m), 5.25-5.15 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)

20 EXAMPLE 85

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-PYRIDIN-3-YLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1. Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-3-ylphenoxy)pyridin-3-

- 25 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-pyridin-3-ylphenol (J

Med Chem 1981, 24, 1475) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.63 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.17-8.15 (2H, m), 8.02-7.99 (2H, m), 7.90-7.86 (1H, m), 7.62-7.36 (6H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 5.45-5.34 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.61 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 488 ($M + H$) $^+$, 486 ($M - H$) $^-$

5

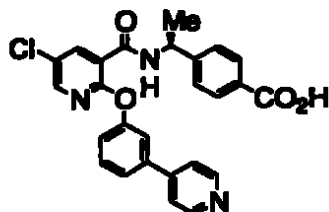
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-3-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-3-ylphenoxy)pyridin-3-

10 yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.90 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.30-8.06 (3H, m), 7.89-7.81 (2H, m), 7.63-7.47 (6H, m), 7.27 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 5.25-5.15 (1H, m), 1.67 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), MS (ESI) m/z 474 ($M + H$) $^+$, 472 ($M - H$) $^-$

15 **EXAMPLE 86**

4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

20

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-pyridin-4-ylphenol (*J Heterocycl Chem* 1991, 28, 933) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.69 (2H, dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.12 (1H, br s), 8.00 (2H, dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz), 7.61-7.42 (7H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 5.45-5.34 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.61 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 488 ($M + H$) $^+$, 486 ($M - H$) $^-$

25

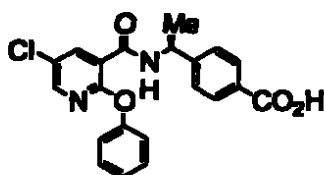
STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-(3-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-

5 yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74-7.53 (7H, m), 7.34-7.31 (1H, m), 5.25-5.14 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)

EXAMPLE 87

4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-PHENOXYPYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-phenoxypyridin-3-

yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-

15 yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and phenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz), 7.50-7.41 (4H, m), 7.34-7.29 (1H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 5.42-5.33 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)

STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-phenoxypyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

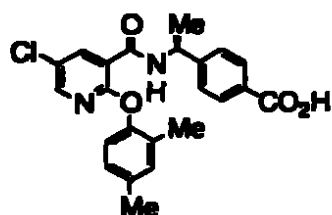
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-phenoxypyridin-3-

25 yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz),

7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.41 (2H, m), 7.27-7.18 (3H, m), 5.22-5.13 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻

EXAMPLE 88

5 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

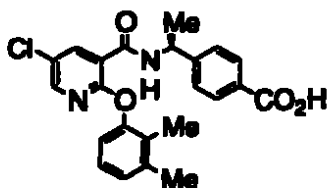
- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2,4-dimethylphenol
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.02-7.98 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.09 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.45-5.36 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 439 (M + H)⁺, 437 (M - H)⁻
- 15

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(2,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.09-6.95 (3H, m), 5.24-5.14 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻
- 25

EXAMPLE 89

4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 5 Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2,3-dimethylphenol
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02-7.99 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.13 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.46-5.36 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 6.9 Hz)

10

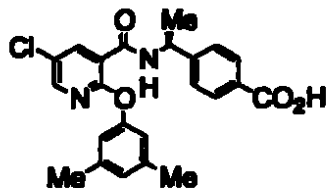
STEP 2. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 15 Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.16-7.05 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.24-5.15 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 425 (M + H)⁺,
 20 423 (M - H)

EXAMPLE 90

4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-(3,5-DIMETHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



25

STEP 1. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3,5-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-((1S)-1-(((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 48) and 3,5-dimethylphenol

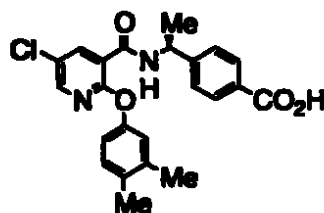
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, dd, J = 2.6, 0.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 6.77 (2H, s), 5.42-5.32 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.36 (6H, s), 1.58 (3H, d, J = 7.1 Hz)

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3,5-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.86 (1H, s), 6.78 (2H, s), 5.21-5.12 (1H, m), 2.27 (6H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) *m/z* 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻

EXAMPLE 91

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3,4-DIMETHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-((1S)-1-(((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 48) and 3,4-dimethylphenol

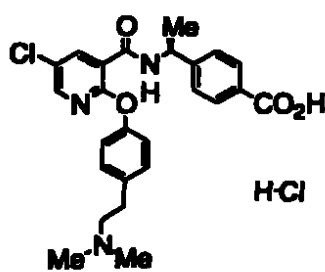
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97-6.87 (2H, m), 5.42-5.32 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.29 (6H, s), 1.58 (3H, d, J = 7.1 Hz)

STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-(3,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97-6.89 (2H, m), 5.22-5.12 (1H, m), 2.22 (6H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)

EXAMPLE 92

4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[4-[2-(DIMETHYLAMINO)ETHYL]PHENOXY]PYRIDIN-3-YL)CARBOXYLAMINO]ETHYL]BENZOIC ACID HYDROCHLORIDE



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[4-[2-(dimethylamino)ethyl]phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 4-[2-(dimethylamino)ethyl]phenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02-7.98 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.30 (2H, m), 7.11-7.06 (2H, m), 5.39-5.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.87-2.82 (2H, m), 2.63-2.58 (2H, m), 2.33 (6H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz)

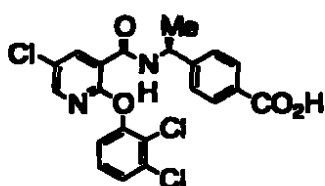
STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[4-[2-(dimethylamino)ethyl]phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid hydrochloride

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

Example 83 from methyl 4-((1S)-1-(((5-chloro-2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)phenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1) and then converted into the hydrochloride salt with 4 M solution of hydrogen chloride in ethyl acetate ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.22-5.12 (1H, m), 3.29-3.25 (2H, m), 3.04-2.99 (2H, m), 2.80 (6H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 468 (M + H)⁺ 466 (M - H)

10 EXAMPLE 93

4-[(1S)-1-([(5-CHLORO-2-(2,3-DICHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



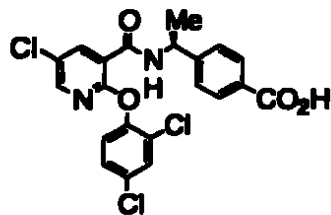
STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-

yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-((1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 48) and 2,3-dichlorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10-7.99 (4H, m), 7.48-7.21 (5H, m), 5.45-5.34 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.1 Hz)

STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.60-7.41 (5H, m), 5.24-5.15 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)

EXAMPLE 94**4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**

5

STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-([2,5-dichloropyridin-3-

- 10 yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2,4-dichlorophenol
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09-7.99 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.44-5.34 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz)

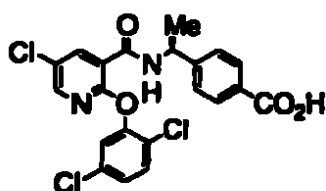
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-

- 20 yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55-7.44 (4H, m), 5.24-5.14 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)

EXAMPLE 95**4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(2,5-DICHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**

25



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 5 **Example 45** from methyl 4-[(1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2,5-dichlorophenol
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.27-7.99 (3H, m), 7.46-7.43 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 5.44-5.34 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz)

10

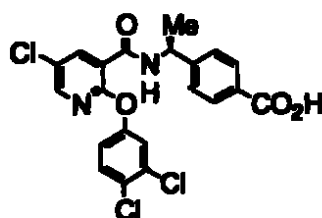
STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(2,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-

- 15 **yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate** (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.61 (2H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 5.25-5.15 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) *m/z* 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)

20 **EXAMPLE 96**

4-[(1S)-1-([(5-CHLORO-2-(3,4-DICHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-

- 25 **yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

142

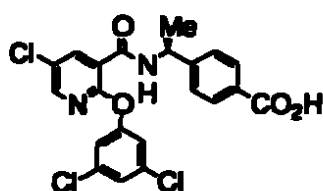
Example 45 from methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 48) and 3,4-dichlorophenol
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.52 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 5.42-5.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz)

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 5.22-5.13 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)

EXAMPLE 97

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3,5-DICHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 48) and 3,5-dichlorophenol
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.02 (2H, dd, J = 6.6, 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.08 (2H, d, J = 1.8 Hz), 5.41-5.31 (1H, m), 3.91 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz)

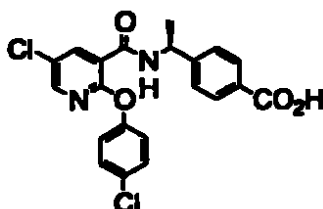
Hz)

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.49 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 1.8 Hz), 5.22-5.12 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)
- 10

EXAMPLE 98

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(4-CHLOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



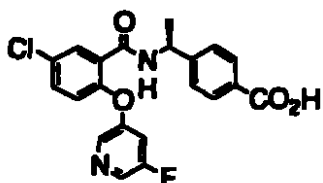
15

- The title compound was prepared according to the two steps procedure described in step 2 and 3 of Example 45. Firstly, *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) was reacted with 4-chlorophenol. Next, the crude product was converted to the corresponding
- 20 carboxylic acid ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11-8.02 (3H, m), 7.50-7.39 (4H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.44-5.31 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻

EXAMPLE 99

- 25 **4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-[(5-FLUOROPYRIDIN-3-YL)OXY]BENZOYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**

144



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 5-fluoropyridin-3-ol MS

5 (ESI) m/z 282 ($M + H$)⁺

STEP 2. 5-Chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]benzoic acid

To a solution of methyl 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]benzoate (80 mg, 0.28 mmol) in methanol (2 mL) was added 2 M sodium hydroxide aqueous solution (2

10 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was acidified with 2 M hydrochloric acid (2.5 mL). The precipitate was collected by filtration to afford 61 mg (80%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.24 (1H, br s), 8.19 (1H, br s), 8.07 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (1H, td, $J = 9.4, 2.2$ Hz)

15

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]benzoyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]benzoic acid (step 2) and

20 methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.38-7.25 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.95 (1H, td, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.38-5.25 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)

25

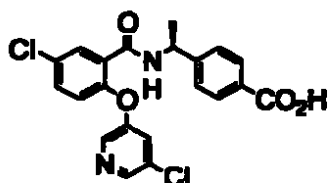
STEP 4 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 99 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-

yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoate (step 3) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.36-7.26 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.98-6.90 (2H, m), 5.36-5.20 (1H, m), 1.52 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), MS (ESI) m/z 415 ($M + H$)⁺,
 5 413 ($M - H$)

EXAMPLE 100

4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid



10

STEP 1. 5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]benzoic acid

The title compound was prepared according to the two steps procedure described in step 1 of Example 67 and step 2 of Example 99. Firstly, methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate was reacted with 5-chloropyridin-3-ol. Next, the crude product was
 15 hydrolyzed to the corresponding carboxylic acid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

STEP 2. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoate

20

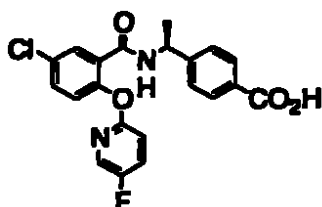
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]benzoic acid (step 1) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.8$ Hz),
 25 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.37-7.28 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 2.5, 2.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.37-5.22 (1H, m), 3.91 (3H, s), 1.51 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)

STEP 3. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-

196

yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 99 from methyl 4-[(1S)-1-(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoate (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.37-7.29 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.6, 2.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.37-5.23 (1H, m), 1.51 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻

10 **EXAMPLE 101**4-[(1S)-1-(5-CHLORO-2-[(5-FLUOROPYRIDIN-2-YL)OXY]BENZOYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACIDSTEP 1 Methyl 5-chloro-2-[(5-nitropyridin-2-yl)oxy]benzoate

15 A mixture of methyl 5-chloro-2-hydroxybenzoate (2.35 g, 12.6 mmol), 2-chloro-5-nitropyridine (2.00 g, 12.6 mmol), and potassium carbonate (5.23 g, 37.8 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (50 mL) was stirred at 120 °C for 1 h. The reaction mixture was poured into water and the aqueous mixture was extracted with a mixture (3/1) of ethyl acetate and toluene. The organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (4/1) to afford 3.79 g (97%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.73 (3H, s).

25

STEP 2 Methyl 2-[(5-aminopyridin-2-yl)oxy]-5-chlorobenzoate

A mixture of methyl 5-chloro-2-[(5-nitropyridin-2-yl)oxy]benzoate (step 1, 1.59 g, 5.2 mmol) and 5% palladium on activated carbon (149 mg) in ethyl acetate (25 mL) was stirred at room temperature for 1 h under hydrogen atmosphere. The reaction

mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (50/1) to afford 301 mg (21%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.49 (2H, br s).

STEP 3 Methyl 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]benzoate

To a solution of sodium nitrite (224 mg, 3.25 mmol) in water (5 mL) was added methyl 2-[(5-aminopyridin-2-yl)oxy]-5-chlorobenzoate (907 mg, 3.25 mmol) and 48% tetrafluoroboric acid in water (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 5 h. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under reduced pressure at room temperature. To the solids of tetrafluoroborate were added chlorobenzene (5 mL) and the mixture was heated at 140 °C for 40 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The solution was washed with brine and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (8/1) to afford 382 mg (42%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.59-7.41 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.9, 3.5 Hz), 3.72 (3H, s).

STEP 4 5-Chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]benzoic acid

To a solution of methyl 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]benzoate (204 mg, 0.72 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) was added 2 M sodium hydroxide aqueous solution (1.5 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Then the reaction mixture was acidified with 2 M hydrochloric acid (2 mL). The precipitates were collected by filtration and dried under reduced pressure to afford 184 mg (95%) of the title compound. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.02 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.85-7.66 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.0, 3.5 Hz).

STEP 5 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-

148

yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoate

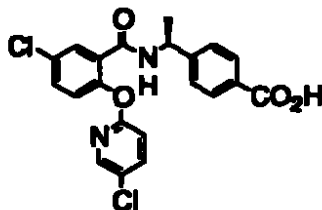
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]benzoic acid (step 5) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.39 (2H, m), 7.35-7.21 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.9, 3.3 Hz), 5.31-5.17 (1H, m), 3.91 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)

10 STEP 6 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 99 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]benzoyl]amino)ethyl]benzoate (step 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05-7.93 (4H, m), 7.52-7.40 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32-7.25 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.9, 3.5 Hz), 5.34-5.19 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)

EXAMPLE 102

20 4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[(5-CHLOROPYRIDIN-2-YL)OXY]BENZOYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID

STEP 1 Methyl 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]benzoate

To a solution of methyl 2-[(5-aminopyridin-2-yl)oxy]-5-chlorobenzoate (step 2 of Example 101, 1.00 g, 3.6 mmol) in 0.66 M hydrochloric acid (11 mL) was added sodium nitrite (252 mg, 3.6 mmol) in water (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The mixture was added dropwise to a stirred suspension of copper(II) chloride (1.21 g, 9.0 mmol) in acetone (18 mL) and water (5.4 mL). The whole was stirred at 50 °C for 30 min. Then the reaction mixture

149

was poured into water and it was added ammonia solution. The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (20/1) to afford 347 mg (32%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.72 (3H, s).

STEP 2 5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]benzoic acid

- 10 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 99 from methyl 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]benzoate (step 1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz).

15

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]benzoyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]benzoic acid (step 2) and

- 20 methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.28-5.16 (1H, m), 3.91 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz).

25

STEP 4 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

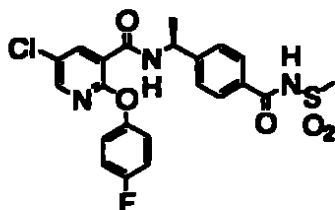
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 99 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-

- 30 yl)oxy]benzoyl)amino]ethyl]benzoate (step 3). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.04-7.94 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.6

Hz), 7.33-7.13 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.30-5.15 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)

EXAMPLE 103

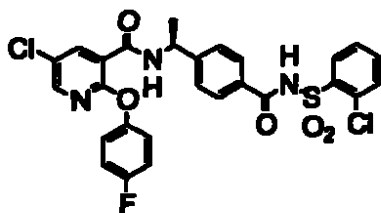
5 5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[(1S)-1-(4-
1-[(METHYLSULFONYL)AMINO]CARBOXYL)PHENYL]ETHYL]NICOTINAMIDE
DE



A mixture of 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44, 250 mg, 0.60 mmol),
10 methanesulfonamide (60 mg, 0.63 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (139 mg, 0.73 mmol) and dimethylaminopyridine (78 mg, 0.63 mmol) in dichloromethane (5 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The solution was
15 washed with 1 M hydrochloric acid, water, and brine, dried over sodium sulfate, and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (40/1) to afford 292 mg (98%) of the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.16-8.02 (1H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23-7.10 (4H, m), 5.44-5.28 (1H, m), 3.41 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 492 (M + H)⁺, 490 (M - H)

EXAMPLE 104

25 5-CHLORO-N-[(1S)-1-(4-((2-
CHLOROPHENYL)SULFONYL)AMINO]CARBOXYL)PHENYL]ETHYL]-2-(4-
FLUOROPHENOXY)NICOTINAMIDE

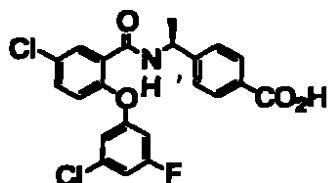


The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and 2-

- 5 chlorobenzenesulfonamide ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.23-8.12 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.47-7.16 (5H, m), 7.15-7.01 (5H, m), 5.45-5.25 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz), MS (ESI) m/z 588 (M + H)⁺, 586 (M - H)⁻

10 EXAMPLE 105

4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-

- 15 fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the three steps procedure described in step 1 of Example 67, step 2 of Example 43, and step 3 of Example 1. Firstly, methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate was reacted with 3-chloro-5-fluorophenol. Next, the crude product was hydrolyzed to the corresponding carboxylic acid. Finally, the

20 carboxylic acid was condensed with methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate

hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93-6.86 (1H, m), 6.69 (1H, br.s), 6.53 (1H, td, J = 9.4, 2.2 Hz), 5.36-5.19 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 7.0 Hz)

25

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chloro-5-

152

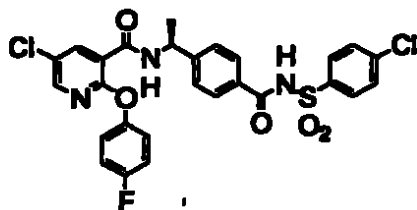
fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 43 from methyl 4-((1*S*)-1-[[5-chloro-2-(3-chloro-5-

fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94-6.88 (1H, m), 6.72-6.68 (1H, m), 6.53 (1H, td, J = 9.4, 2.2 Hz), 5.34-5.23 (1H, m), 1.50 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 448 (M + H)⁺, 446 (M - H)

10 EXAMPLE 106

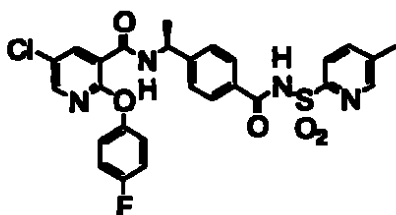
5-CHLORO-N-[(1*S*)-1-[4-[[4-(4-CHLOROPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYL]PHENYLETHYL]-2-(4-FLUOROPHENOXY)NICOTINAMIDE



15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1*S*)-1-[[5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and 4-chlorobenzenesulfonamide ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16-8.03 (1H, m), 8.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.21-7.08 (4H, m), 5.39-5.24 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 7.4 Hz), MS (ESI) m/z 588 (M + H)⁺, 586 (M - H)⁻

EXAMPLE 107

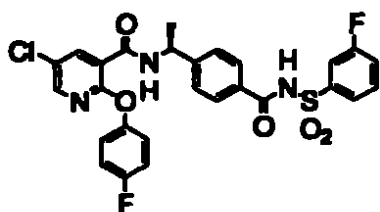
25 5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[(1*S*)-1-[4-[[5-METHYLPYRIDIN-2-YL)SULFONYLAMINO]CARBONYL]PHENYL]ETHYL]NICOTINAMIDE



The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and 5-methylpyridine-2-sulfonamide ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.26 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.92-7.70 (4H, m), 7.40 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.23 (4H, m), 5.22-5.08 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.44 (3H, d, J = 6.8 Hz), MS (ESI) *m/z* 569 (M + H)⁺, 567 (M - H)

EXAMPLE 108

10 5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[1-(1S)-1-[4-([1-(3-FLUOROPHENYL)SULFONYL]AMINO)CARBONYL]PHENYL]ETHYL]NICOTINAMIDE

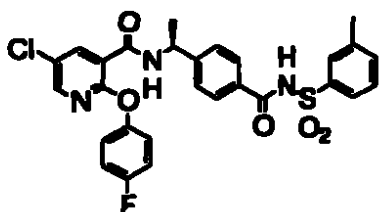


The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and 3-fluorobenzenesulfonamide ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14-8.08 (1H, m), 7.98-7.91 (1H, m), 7.89-7.81 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.50 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.30 (1H, m), 7.21-7.08 (4H, m), 5.37-5.24 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.8 Hz), MS (ESI) *m/z* 572 (M + H)⁺, 570 (M - H)

EXAMPLE 109

25 5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[1-(1S)-1-[4-([1-(3-METHYLPHENYL)SULFONYL]AMINO)CARBONYL]PHENYL]ETHYL]NICOTINAMIDE

154

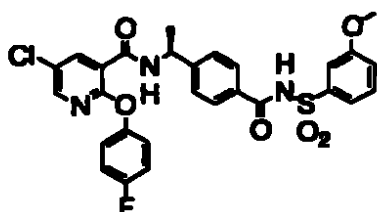


The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and 3-

- 5 methoxybenzenesulfonamide ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.90 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.97-7.89 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.38 (4H, m), 7.20-7.05 (4H, m), 5.37-5.24 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.56 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 568 (M + H)⁺, 566 (M - H)⁻

10 EXAMPLE 110

5-CHLORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)-N-[(1S)-1-[4-[(3-METHOXYPHENYL)SULFONYLAMINO]CARBONYL]PHENYL]ETHYL]NICOTINAMIDE

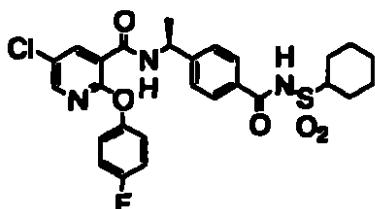


- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and 3-methoxybenzenesulfonamide ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.51 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.70-7.64 (2H, m), 7.49-7.39 (3H, m), 7.21-7.08 (5H, m), 5.37-5.25 (1H, m), 3.88 (3H, s), 1.56 (3H, d, J = 6.8 Hz), MS (ESI) m/z 584 (M + H)⁺, 582 (M - H)⁻

EXAMPLE 111

5-CHLORO-N-[(1S)-1-(4-

- 25 [(CYCLOHEXYLSULFONYL)AMINO]CARBONYL]PHENYL]ETHYL]-2-(4-

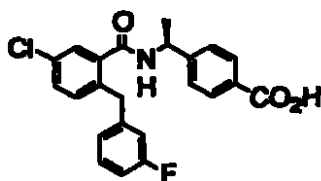
FLUOROPHENOXY)NICOTINAMIDE

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 103 from 4-[(1S)-1-((5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-

5 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid (step 5 of Example 44) and

cyclohexanesulfonamide (*Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 2321) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15-8.08 (1H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22-7.10 (4H, m), 5.42-5.30 (1H, m), 3.80-3.65 (1H, m), 2.26-2.16 (2H, m), 1.98-1.85 (2H, m), 1.78-1.50 (4H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz),

10 1.43-1.15 (2H, m), MS (ESI) m/z 560 (M + H)⁺, 558 (M - H)

EXAMPLE 112**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-(3-****FLUOROBENZYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

15

STEP 1 Methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate

A mixture of methyl 5-chloro-2-methylbenzoate (3.13 g, 17.0 mmol), *N*-bromosuccinimide (3.17 g, 17.8 mmol), benzoyl peroxide (0.41 g, 1.70 mmol), and carbon tetrachloride (80 mL) was stirred at 80 °C for 16 h. After cooling to room

20 temperature, the mixture was diluted with dichloromethane (200 mL) and washed with saturated sodium hydrogen carbonate aqueous (150 mL), and brine (150 mL).

The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (60/1) to afford 1.13 g (25%) of the title compounds

25 as colorless oil ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46-7.40 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.96 (3H, s)

STEP 2 Methyl 5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoate

A mixture of methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (step 1, 300 mg, 1.14 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (132 mg, 0.11 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (6 mL) was stirred at 50 °C under nitrogen for 30 min. Then 3-fluorophenylboronic acid (191 mg, 1.37 mmol) and 2 M sodium carbonate solution (2.28 mL, 4.55 mmol) was added, and the resulting mixture was heated at 90 °C under nitrogen for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with 1 M hydrochloric acid (30 mL), saturated sodium hydrogen carbonate aqueous (30 mL), and brine (30 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by TLC [hexane /ethyl acetate (8/1)] to give 107 mg (34%) of the title compound as colorless oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.26-7.14 (2H, m), 6.91-6.79 (3H, m), 4.34 (2H, s), 3.84 (3H, s).

STEP 3, 5-Chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoate (step 2). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.27-7.15 (2H, m), 6.92-6.80 (3H, m), 4.40 (3H, s).

STEP 4 Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

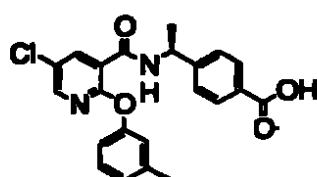
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoic acid (step 3) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00-7.96 (2H, m), 7.36-7.14 (6H, m), 6.90-6.74 (3H, m), 5.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.20 (1H, dq, J = 7.3, 7.0 Hz), 4.12 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 426 (M + H)⁺, 424 (M - H)⁻.

STEP 5 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 48 from methyl 4-((1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-fluorobenzyl)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 4) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49-7.20 (6H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 5.11 (1H, dq, J = 7.2, 7.2 Hz), 4.08 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.02 (1H, d, J = 14.8 Hz), 1.39 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) *m/z* 412 (M + H)⁺, 410 (M - H)

EXAMPLE 113

**4-[(1*S*)-1-([5-CHLORO-2-(3-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBOXYLAMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carboxylamino)ethyl]benzoate

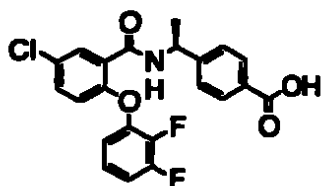
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-([2,5-dichloropyridin-3-yl]carboxylamino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 45) and *m*-cresol MS (ESI) *m/z* 467 (M + H)⁺, 465 (M - H)

STEP 2 4-[(1*S*)-1-([5-Chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carboxylamino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carboxylamino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.9 (1H, br s), 9.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.10-6.90 (3H, m), 5.30-5.05 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) *m/z* 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)

EXAMPLE 114

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoate

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 2,3-difluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.05-6.86 (3H, m), 6.72-6.60 (1H, m), 3.85 (3H, s)

10 **STEP 2 5-Chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.20-7.00 (2H, m), 6.95-6.70 (2H, m)

15

STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of

- 20 Example 5) and 5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoic acid (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.44-7.31 (3H, m), 7.14-7.00 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.81-6.68 (1H, m), 5.33 (1H, dq, J = 7.4, 7.1 Hz), 3.90 (3H, s), 1.51 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)

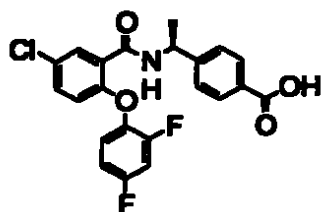
25

STEP 4 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-

difluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoate (step 3) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26-7.06 (3H, m), 6.85-6.72 (1H, m), 5.12-4.94 (1H, m), 1.36 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), MS (ESI) m/z 432 ($M + H$) $^+$, 430 ($M - H$)

5

EXAMPLE 115**4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(2,4-****DIFLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO]ETHYL)BENZOIC ACID****10 STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 2,4-difluorophenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.05-6.91 (2H, m), 6.89-6.80 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.85 (3H, s)

15

STEP 2 5-Chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 7.18-7.07 (1H, m), 7.06-6.86 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)

20

STEP 3 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) and 5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoic acid (step 2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80-7.70 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 7.14-6.87 (3H, m), 6.73 (1H, d, $J =$

25

8.9 Hz), 5.45-5.27 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.55 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 446 ($M + H$)⁺, 444 ($M - H$)

STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic

5 **acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-

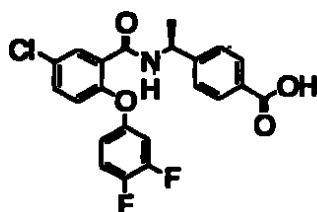
difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53-7.38 (5H, m), 7.26-7.03 (2H, m),

10 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.17-5.00 (1H, m), 1.39 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 432 ($M + H$)⁺, 430 ($M - H$)

EXAMPLE 116

4-((1S)-1-([5-CHLORO-2-(3,4-

15 **DIFLUOROPHENOXY)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of

Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 3,4-difluorophenol ¹H-NMR

20 (CDCl₃) δ 7.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.11 (1H, q, $J = 9.1$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.85-6.72 (1H, m), 6.71-6.59 (1H, m), 3.83 (3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

25 Example 67 from methyl 5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.49 (1H, ddt, $J = 8.7, 2.8, 0.7$ Hz), 7.17 (1H, q, $J = 9.2$ Hz), 6.97-6.85 (2H, m), 6.80-6.70 (1H, m)

STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of

- 5 Example 5) and 5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoic acid (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.98-7.93 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 7.35-7.29 (2H, m), 7.14 (1H, q, J = 8.9 Hz), 6.88-6.78 (2H m), 6.73-6.66 (1H, m), 5.31 (1H, dq, J = 7.4, 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)

10

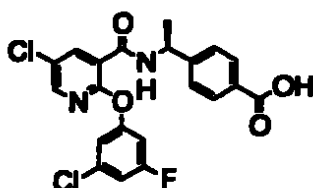
STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-

- 15 difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 7.48-7.32 (3H, m), 7.17-7.03 (2H, m), 6.85-6.75 (1H, m), 5.13-4.93 (1H, m), 1.36 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)

20 EXAMPLE 117

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-CHLORO-5-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



- 25 STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-((1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-

yl)carbonyl]amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 45) and 3-chloro-5-

fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz),

7.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.88-7.80 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.02 (1H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 5.43-5.27 (1H, m), 1.68-1.55 (12H, m), MS (ESI) m/z 505 ($M + H$)⁺, 503 ($M - H$)

5 STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chloro-5-

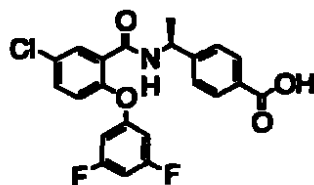
fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR

10 (DMSO-*d*₆) δ 9.01 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38-7.26 (1H, m), 7.25-7.11 (2H, m), 5.23-5.06 (1H, m), 1.43 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), MS (ESI) m/z 449 ($M + H$)⁺, 447 ($M - H$)

15 EXAMPLE 118

4-[(1S)-1-([(5-CHLORO-2-(3,5-

DIFLUOROPHENOXY)BENZOYLAMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoate

20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 3,5-difluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00-7.90 (1H, m), 7.55-7.47 (1H, m), 7.08-7.00 (1H, m), 6.60-6.35 (3H, m), 3.81 (3H, s)

25 STEP 2 5-Chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

Example 67 from methyl 5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoate (step 1) ¹H-

NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.65-6.40 (3H, m)

163

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

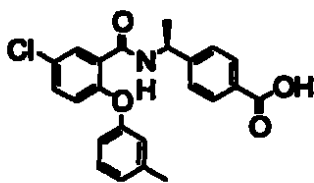
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) and 5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoic acid (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.58-6.68 (1H, m), 6.48-6.38 (2H, m), 5.31 (1H, dq, J = 7.9, 7.0 Hz), 3.91 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)

STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.9 (1H, br s), 8.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68-7.55 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-6.90 (1H, m), 6.70-6.58 (2H, m), 5.04 (1H, dq, J = 7.7, 6.9 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)

EXAMPLE 119

4-((1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-METHYLPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and *m*-cresol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz),

6 96-6 87 (2H, m), 6 81-6 72 (2H, m), 3 83 (3H, s), 2 83 (3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 5 Example 67 from methyl 5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8 15 (1H, d, J = 2 8 Hz), 7 42 (1H, dd, J = 9 0, 2 8 Hz), 7 31 (1H, t, J = 7 9 Hz), 7 10-7 02 (1H, m), 6 93-6 85 (2H, m), 6 83 (1H, d, J = 9 0 Hz), 2 37 (3H, s)

- 10 **STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 3 of

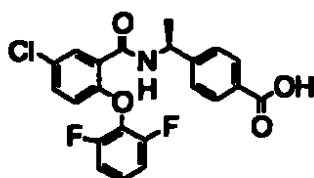
- 15 Example 5) and 5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoic acid (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8 18 (1H, d, J = 2 6 Hz), 8 00-7 86 (3H, m), 7 40-7 20 (4H, m), 7 07-6 98 (1H, m), 6 98-6 74 (3H, m), 5 38-5 20 (1H m), 3 88 (3H, s), 2 33 (3H, s), 1 48 (3H, d, J = 6 9 Hz), MS (ESI) m/z 424 (M + H)⁺, 422 (M - H)

STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8 84 (1H, d, J = 7 7 Hz), 7 79 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7 57 (1H, d, J = 2 8 Hz), 7 49 (1H, dd, J = 8 6, 2 8 Hz), 7 38 (2H, d, J = 8 4 Hz), 7 24 (1H, t, J = 7 7 Hz), 7 02-6 90 (2H, m), 25 6 83-6 72 (2H, m), 5 11-4 96 (1H, m), 2 25 (3H, s), 1 35 (3H, d, J = 7 0 Hz), MS (ESI) m/z 410 (M + H)⁺, 408 (M - H)⁻

EXAMPLE 120

- 30 **4-((1S)-1-([5-CHLORO-2-(2,6-DIFLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 2-(2,6-difluorophenoxy)-5-nitrobenzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 2-fluoro-5-nitrobenzoate (*J Org Chem.* 1990, 55, 2034)

- 5 and 2,6-difluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.83 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.32-7.20 (1H, m), 7.12-7.02 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.98 (3H, s), MS (ESI) m/z 310 (M + H)⁺

STEP 2 Methyl 5-amino-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoate

- 10 A suspension of methyl 2-(2,6-difluorophenoxy)-5-nitrobenzoate (step 1, 365 mg, 1.18 mmol) and 5% Pd/C (37 mg) in methanol (10 mL) was stirred under hydrogen atmosphere for 16 h at room temperature. After filtration through a pad of Celite[®], the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (5/1 to 1/2) to afford 325 mg of the title
- 15 compound ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.12-6.88 (3H, m), 6.77 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 6.64-6.58 (1H, m), 3.87 (3H, s)

STEP 3 5-Amino-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 20 Example 67 from methyl 5-amino-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoate (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.25-7.12 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz)

STEP 4 5-Chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoic acid

- 25 To a solution of methyl 5-amino-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoic acid (step 3, 234 mg, 0.88 mmol) in 6 N hydrochloric acid (2.6 mL) was added a solution of sodium nitrite (74 mg, 1.07 mmol) in water (0.5 mL) at 0°C for 15 min. The mixture was added to a slurry of copper chloride (120 mg) in concentrated hydrochloric acid (1.2 mL). The mixture was stirred for 1 day at room temperature. The mixture was extracted

with dichloromethane. The organic layer was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (10/1) to afford 210 mg (84%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.40-7.20 (3H, m), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz)

5

STEP 5. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

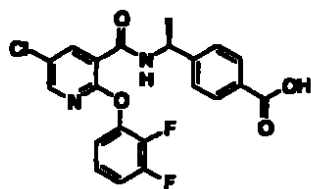
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) and 5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoic acid (step 4). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83-7.74 (1H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35-7.23 (2H, m), 7.16-7.04 (2H, m), 6.67-6.61 (1H, m), 5.48-5.33 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺

STEP 6 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 5). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.8 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.42-7.25 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.23-5.05 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)

EXAMPLE 121

4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-(2,3-DIFLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID



STEP 1 tert-Butyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-

167

yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-[[2,5-dichloropyridin-3-

- 5 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 2,3-difluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.98-7.92 (3H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.23-7.07 (3H, m), 5.43-5.32 (1H, m), 1.61-1.56 (12H, m), MS (ESI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)

STEP 2 4-[(1*S*)-1-[(5-Chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-

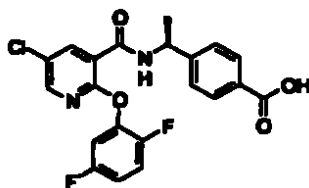
- 10 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-

- 15 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 7.99-7.97 (1H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.21-7.09 (3H, m), 5.44-5.34 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

EXAMPLE 1224-[(1*S*)-1-[(5-CHLORO-2-(2,5-DIFLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-

- 20 YL]CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID

STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 25 Example 45 from *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-[[2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 2,5-difluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00-7.87 (3H, m), 7.43-7.37 (2H, m), 7.25-7.11 (2H, m), 7.05-6.96 (1H, m), 5.42-5.32 (1H, m), 1.61-1.58 (12H, m), MS (ESI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)

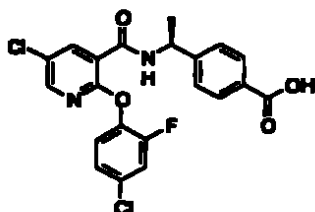
168

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 8.00-7.98 (1H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.29-6.97 (3H, m), 5.43-5.34 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.9 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)

EXAMPLE 123

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(4-CHLORO-2-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 4-chloro-2-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.97-7.94 (3H, m), 7.42-7.39 (2H, m), 7.31-7.21 (3H, m), 5.37 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 1.61-1.58 (12H, m), MS (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)

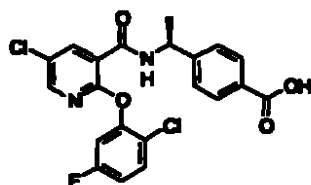
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR

169

(CDCl₃) δ 9.08-9.06 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.88-7.85 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 10.5, 2.4 Hz), 7.53-7.34 (4H, m), 5.21-5.11 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻

5

EXAMPLE 124**4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid**

10 **STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 2-chloro-5-

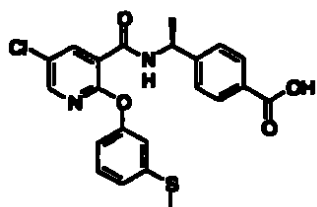
15 fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.06-8.04 (1H, m), 7.97-7.94 (2H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.12-7.00 (2H, m), 5.43-5.32 (1H, m), 1.61-1.58 (12H, m), MS (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)⁻

20 **STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-5-

25 fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87-7.85 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.2, 5.9 Hz), 7.53-7.50 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.2, 3.0 Hz), 7.24-7.17 (1H, m), 5.22-5.13 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 6.9 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻

170

EXAMPLE 125**4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[3-(methylthio)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid****5 STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[3-(methylthio)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 3-(methylthio)phenol

- 10 (*J Amer Chem. Soc* 1957, 79, 717) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.13-8.10 (1H, m), 7.97-7.94 (2H, m), 7.41-7.34 (3H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 5.41-5.31 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.60-1.57 (12H, m), MS (ESI) m/z 499 (M + H)⁺, 497 (M - H)

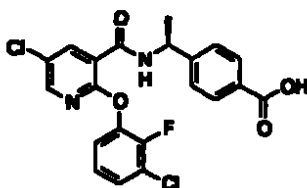
15 STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[3-(methylthio)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[3-(methylthio)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1)

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16-8.13 (2H, m), 8.08-8.05 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21-7.17 (1H, m), 7.04-7.03 (1H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 5.43-5.33 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)

25 EXAMPLE 126**4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid**

171



STEP 1. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

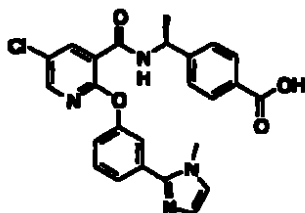
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-chloro-2-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.03-8.00 (2H, m), 7.96-7.93 (1H, m), 7.45-7.35 (3H, m), 7.27-7.15 (2H, m), 5.43-5.35 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 463 (M + H)⁺, 461 (M - H)

STEP 2. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 8.00-7.96 (1H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 7.31-7.15 (2H, m), 5.45-5.34 (1H, m), 1.62 (3H, d, J = 6.8 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)

EXAMPLE 127

4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[3-(1-METHYL-1H-IMIDAZOL-2-YL)PHENOXY]PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1. 2-(3-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazole

A mixture of 3-iodoanisole (0.6 mL, 5 mmol), 1-methyl-2-(tributylstannyl)-1H-

172

imidazole (*Bull Chem Soc Jpn.* 1986, 59, 677, 2.5 g, 6 mmol), and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (421 mg, 0.6 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) was stirred at 60 °C for 8 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was poured into 2 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL) and the basic mixture was extracted with ethyl acetate (30 mL x 6). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL x 2) and dried (sodium sulfate). After removal of solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol (20/1) to afford 724 mg (77%) of the title compound as pale orange oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39-7.33 (1H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 7.13-7.12 (1H, m), 6.97-6.94 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.76 (3H, s), MS (ESI) *m/z* 189 (M + H)⁺.

STEP 2 3-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)phenol

To a stirred solution of 2-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-imidazole (step 1, 724 mg, 3.8 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added a solution of boron tribromide (1 M in dichloromethane, 5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 3 h and at room temperature for 40 h. The mixture was poured into aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL). The precipitated solids were collected by filtration and dried under reduced pressure to afford 205 mg (31%) of the title compound as a pale brown solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.29-7.22 (2H, m), 7.09-7.07 (2H, m), 6.94 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 6.83-6.78 (1H, m), 3.72 (3H, s), MS (ESI) *m/z* 175 (M + H)⁺, 173 (M - H).

STEP 3 Methyl 4-((1*S*)-1-((1*S*-chloro-2-[3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from 3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)phenol (step 2). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.14-8.12 (2H, m), 8.01-7.99 (2H, m), 7.58-7.52 (3H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.23-7.18 (1H, m), 7.13-7.12 (1H, m), 7.00-6.99 (1H, m), 5.42-5.32 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.81 (3H, s), 1.59 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 491 (M + H)⁺, 489 (M - H).

173

STEP 4 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

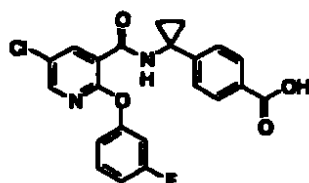
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-

- 5 yl)phenoxy]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.04 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87-7.84 (2H, m), 7.56-7.50 (5H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 1.1 Hz), 5.24-5.13 (1H, m), 3.76 (3H, s), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 477 (M + H)⁺, 475 (M - H)⁻

10

EXAMPLE 128

4-[1-[(5-CHLORO-2-(3-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO]CYCLOPROPYLBENZOIC ACID



- 15 **STEP 1 5-Chloro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinic acid**

To a stirred solution of methyl 2,5-dichloronicotinate (*J Med Chem.* 1993, 36 2676, 353 mg, 1.71 mmol) and 3-fluorophenol (291 mg, 2.6 mmol) in toluene (5 mL) was added potassium carbonate (360 mg, 2.6 mmol) in one portion. The resulting mixture was heated at reflux temperature for 16 h with azeotropic using a Dean

- 20 Stark apparatus. The mixture was poured into water (50 mL) and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic extracts were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated under reduced pressure to give crude methyl 5-chloro-2-(3-

- 25 fluorophenoxy)nicotinate. To a stirred solution of the crude ester in methanol (10 mL) was added 2 N sodium hydroxide aqueous solution (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was partitioned between ether (30 mL) and water (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was acidified with 2 N hydrochloric acid (10 mL).

The acidic mixture was extracted with dichloromethane (50 mL x 3). The combined

organic layer was washed with brine (100 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated to afford 448 mg (93%) of the title compound as off white solids ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.46-7.36 (1H, m), 7.07-6.89 (3H, m), MS (ESI) m/z 268 (M + H)⁺

5

STEP 2. N-[1-(4-Bromophenyl)cyclopropyl]-5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinamide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 1) and [1-(4-

10 bromophenyl)cyclopropyl]amine (*Org Lett.* 2003, 5, 753) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.26 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.48-7.39 (3H, m), 7.23-7.19 (2H, m), 7.08-6.90 (3H, m), 1.36 (4H, s), MS (ESI) m/z 461 (M + H)⁺, 459 (M - H)⁻

15 **STEP 3 Methyl 4-[1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)cyclopropyl]benzoate**

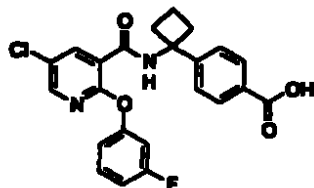
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 2 from N-[1-(4-bromophenyl)cyclopropyl]-5-chloro-2-(3-

20 fluorophenoxy)nicotinamide (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.60 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.30 (1H, br.s), 8.17 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.98-7.95 (2H, m), 7.48-7.40 (1H, m), 7.32-7.29 (2H, m), 7.07-6.92 (3H, m), 3.90 (3H, s), 1.47-1.45 (4H, m), MS (ESI) m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M - H)

25 **STEP 4 4-[1-([5-Chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)cyclopropyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-

30 yl]carbonyl)amino)cyclopropyl]benzoate (step 3) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.26 (1H, br.s), 8.33 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.84-7.78 (2H, m), 7.54-7.45 (1H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 7.19-7.07 (3H, m), 1.36 (4H, s), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)

EXAMPLE 129**4-[1-([5-CHLORO-2-(3-FLUOROPHENOXY)PYRIDIN-3-
YL]CARBONYL)AMINO)CYCLOBUTYL]BENZOIC ACID**

5

**STEP 1 N-[1-(4-Bromophenyl)cyclobutyl]-5-chloro-2-(3-
fluorophenoxy)nicotinamide**

A mixture of 1-(4-bromophenyl)cyclobutanecarboxylic acid (200 mg, 0.78 mmol), diphenylphosphoryl azide (202 μ L, 0.94 mmol), and triethylamine (131 μ L, 0.94 mmol) in toluene (3 mL) was heated under reflux with stirring for 2 h. To the reaction mixture was added concentrated hydrochloric acid (1 mL). The resulting mixture was heated under reflux with stirring for 3 h. Then an ammonium hydroxide solution (5 mL) was added to the reaction mixture and the whole was extracted with ethyl acetate (15 mL x 3). The combined organic phase was washed with brine (30 mL) and concentrated to give [1-(4-bromophenyl)cyclopropyl]amine as black oil. The crude amine was reacted with 5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinic acid (step 1 of Example 128) according to the procedure described in step 3 of Example 1 to give the title compound. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.24 (1H, br s), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51-6.92 (8H, m), 2.74-1.43 (6H, m), MS (ESI) m/z 475 ($M + H$) $^+$, 473 ($M - H$)

20

**STEP 2 Methyl 4-[1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-
yl]carbonyl)amino)cyclobutyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 2 from N-[1-(4-bromophenyl)cyclobutyl]-5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)nicotinamide (step 1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.30 (1H, br s), 8.14 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.04-8.01 (2H, m), 7.57-7.55 (2H, m), 7.49-7.41 (1H, m), 7.08-6.95 (3H, m), 3.90 (3H, s), 2.78-2.46 (4H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m), MS (ESI) m/z 455 ($M + H$) $^+$, 453 ($M - H$)

25

STEP 3 4-[1-([5-Chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)cyclobutyl]benzoic acid

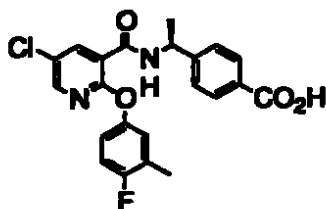
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 5 **Example 83** from methyl 4-[1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)cyclobutyl]benzoate (step 2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.32 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.08-8.05 (2H, m), 7.60-7.54 (2H, m), 7.49-7.41 (1H, m), 7.12-6.87 (3H, m), 2.80-2.56 (4H, m), 2.27-1.94 (2H, m), a peak of COOH was not observed, MS (ESI) m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M - H)

10

EXAMPLE 130

4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



- 15 **STEP 1 tert-Butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from tert-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 4-fluoro-3-

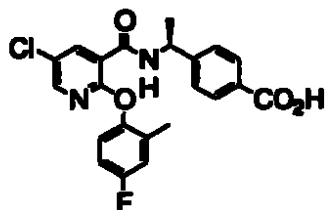
- 20 methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.23-8.10 (2H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15-6.90 (3H, m), 5.50-5.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.65-1.55 (3H, m), 1.58 (9H, s), MS (ESI) m/z 485 (M + H)⁺, 483 (M - H)⁻

- 25 **STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from tert-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR

(DMSO- d_6) δ 8.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27-7.02 (3H, m), 5.18 (1H, dq, $J = 7.8, 6.9$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.46 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 429 ($M + H$)⁺, 427 ($M - H$)

5

EXAMPLE 131**4-[(1S)-1-((5-chloro-2-(4-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid****10 STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-((5-chloro-2-(4-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate**

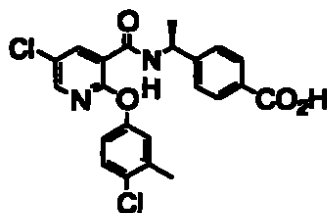
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 4-fluoro-2-

15 methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13-6.93 (3H, m), 5.39 (1H, dq, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 2.12 (3H, s), 1.60 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.58 (9H, s), MS (ESI) m/z 485 ($M + H$)⁺, 483 ($M - H$)

20 STEP 2 4-[(1S)-1-((5-Chloro-2-(4-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-((5-chloro-2-(4-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR

25 (DMSO- d_6) δ 12.87 (1H, br s), 9.02 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25-7.02 (3H, m), 5.19 (1H, dq, $J = 7.7, 7.0$ Hz), 2.06 (3H, s), 1.47 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), MS (ESI) m/z 429 ($M + H$)⁺, 427 ($M - H$)

EXAMPLE 132**4-[(1S)-1-[(1S-CHLORO-2-(4-CHLORO-3-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID****STEP 1. *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-[(1S-chloro-2-(4-chloro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-

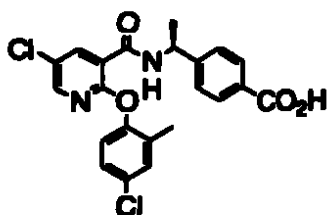
yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 4-chloro-3-methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47-7.37 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 5.36 (1H, dq, J = 7.3, 7.0 Hz), 2.41 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.58 (9H, s), MS (ESI) m/z 501 (M + H)⁺, 499 (M - H)

STEP 2. 4-[(1S)-1-[(1S-Chloro-2-(4-chloro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-[(1S-chloro-2-(4-chloro-3-

methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.88 (1H, br s), 9.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 5.17 (1H, dq, J = 7.9, 7.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M -

EXAMPLE 133**4-[(1S)-1-[(1S-CHLORO-2-(4-CHLORO-2-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

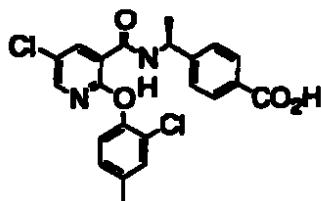
- 5 Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 4-chloro-2-methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.36 (1H, dq, J = 7.6, 7.1 Hz), 3.91 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)
- 10

STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(4-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.19 (1H, dq, J = 7.7, 7.2 Hz), 2.06 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.2 Hz), MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)
- 20

EXAMPLE 134

- 4-[(1S)-1-([(5-CHLORO-2-(2-CHLORO-4-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-yl]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID**
- 25



180

STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(2-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-

- 5 yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 2-chloro-4-methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.23-7.17 (2H, m), 5.39 (1H, dq, J = 7.4, 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)

'10

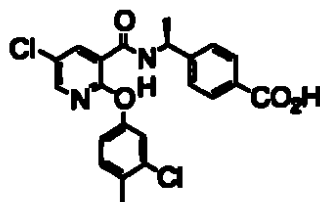
STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-(2-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(2-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.39 (1H, m), 7.34-7.18 (2H, m), 5.20 (1H, dq, J = 7.7, 6.9 Hz), 2.34 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)

20

EXAMPLE 135

4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-(3-CHLORO-4-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



- 25 **STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(3-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-chloro-4-

181

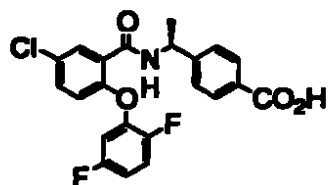
methylphenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz), 5.37 (1H, dq, $J = 7.3, 7.1$ Hz), 3.91 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.59 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), MS (ESI) m/z 459 (M + H) $^+$, 457 (M - H)

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.18 (1H, dq, $J = 7.9, 7.2$ Hz), 2.34 (3H, s), 1.46 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), MS (ESI) m/z 445 (M + H) $^+$, 443 (M - H)

EXAMPLE 136

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(2,5-DIFLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-fluorobenzoate and 2,5-difluorophenol $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.20-7.10 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85-6.73 (1H, m), 6.68-6.56 (1H, m), 3.85 (3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 67 from methyl 5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoate (step 1) MS

~~682~~
182

(ESI) m/z 283 (M - H)

STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

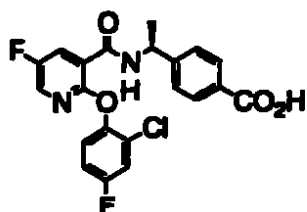
- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.45-7.32 (3H, m), 7.25-7.13 (1H, m), 6.97-6.82 (2H, m), 6.80-6.67 (1H, m), 5.33 (1H, dq, $J = 7.4, 6.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 1.53 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 446 (M + H) $^+$, 444 (M - H)
- 10

STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 7.52-7.37 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.08-6.97 (1H, m), 6.96-6.86 (1H, m), 5.06 (1H, dq, $J = 7.8, 6.9$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), MS (ESI) m/z 432 (M + H) $^+$, 430 (M - H)
- 20

EXAMPLE 137

- 4-[(1S)-1-([2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid**
- 25



STEP 1. Methyl 4-((1S)-1-([2-chloro-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of

Example 45 from 2-chloro-5-fluoronicotinic acid and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 7.8, 2.9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, m), 5.36 (1H, m), 3.92 (3H, s), 1.64 (3H, d, J = 6.9 Hz)

5

STEP 2 Methyl 4-[(1S)-1-([2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-([2-(2-chloro-5-fluoropyridin-3-

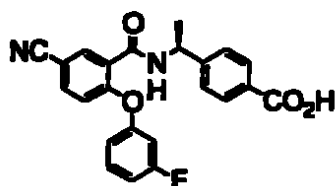
10 yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) and 2-chloro-4-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, dd, J = 8.1, 2.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.02-7.99 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.32-7.25 (2H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 5.39 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz)

15 **STEP 3 4-[(1S)-1-([2-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 2) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.00 (1H, d, J = 20 7.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.7, 2.9 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.4, 2.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55-7.45 (1H, m), 7.31 (1H, m), 5.20 (1H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) *m/z* 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)

25 **EXAMPLE 138**

4-[(1S)-1-([5-CYANO-2-(3-FLUOROPHENOXY)BENZOYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 5-Cyano-2-(3-fluorophenoxy)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 and 2 of Example 67 from methyl 5-cyano-2-fluorobenzoate and 3-fluorophenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.36 (1H, s), 7.73 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.00-6.78 (4H, m)

5 **STEP 2 Methyl 4-((1S)-1-([5-cyano-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate**

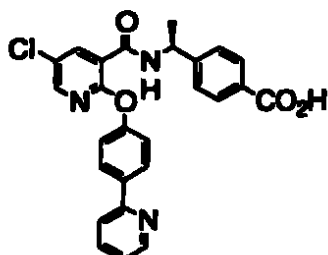
The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-cyano-2-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (step 1) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 5) ¹H-NMR (CDCl₃)
10 δ 8.54 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77-7.65 (2H, m), 7.47-7.34 (3H, m), 7.04-6.80 (4H, m), 5.35 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.8 Hz)

STEP 3 4-((1S)-1-([5-Cyano-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid

To a stirred solution of methyl 4-((1S)-1-([5-cyano-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 2, 200 mg, 0.47 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added a solution of boron tribromide (1 M in dichloromethane, 0.95 mL, 0.95 mmol) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into water (10 mL) and the whole was extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was
15 dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1/1) to afford 62 mg (33%) of the title compound as white solids. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.86 (1H, br s), 8.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.40 (3H, m), 7.12-6.90 (4H, m), 5.07 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.9 Hz), MS (ESI) *m/z* 405 (M + H)⁺, 403 (M - H)
25

EXAMPLE 139

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(4-PYRIDIN-2-YLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 45) and 4-pyridin-2-ylphenol (*Tetrahedron*, 1998, 54, 1289) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.71 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.19-7.71 (8H, m), 7.41 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.29-7.25 (3H, m), 5.36 (1H, m), 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.57 (9H, s)

10

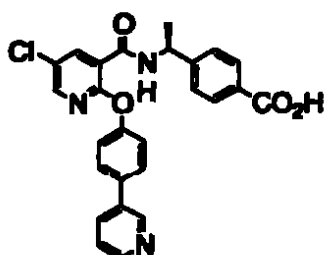
STEP 2 4-[(1S)-1-([(5-Chloro-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.67 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (3H, m), 8.14-7.85 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.30 (3H, m), 5.18 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)

20

EXAMPLE 140

4-[(1S)-1-([(5-CHLORO-2-(4-PYRIDIN-3-YLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-pyridin-3-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate

25

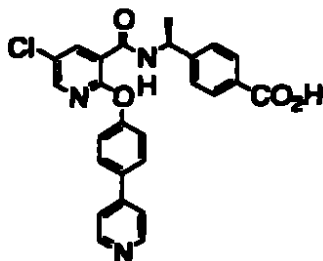
The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 45) and 4-pyridin-3-ylphenol (*J Med Chem.* 1986, 29, 1461) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.88 (1H, m), 8.64-8.53 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.38 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.57 (9H, s)

STEP 2 4-[(1*S*)-1-([5-Chloro-2-(4-pyridin-3-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(4-pyridin-3-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.90 (1H, m), 8.56 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.09 (1H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.17 (1H, m), 1.44 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) *m/z* 474 (M + H)⁺, 472 (M - H) -

EXAMPLE 141

20 4-[(1*S*)-1-([5-CHLORO-2-(4-PYRIDIN-4-YLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 *tert*-Butyl 4-[(1*S*)-1-([5-chloro-2-(4-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoate

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from *tert*-butyl 4-((1*S*)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 45) and 4-pyridin-4-ylphenol (*J Med Chem.* 2003, 46, 3709) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.57 (1H,

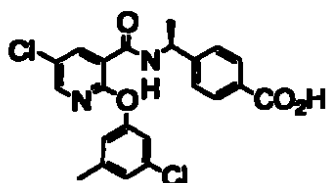
d, J = 2.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.38 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.57 (9H, s)

5 **STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(4-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 5 of Example 44 from *tert*-butyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.19 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻

15 **EXAMPLE 142**

4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-

20 **yl]carbonyl)amino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-chloro-5-methylphenol (*J Org Chem.* 1996, 61, 6814) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.01 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, m), 6.97 (1H, m), 6.85 (1H, m), 5.36 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.5 Hz)

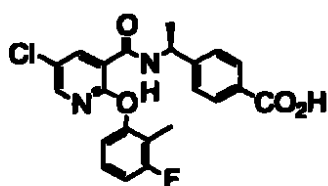
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-

yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, m), 6.99 (1H, s), 5.16 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) *m/z* 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)

EXAMPLE 143

10 4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-FLUORO-2-METHYLPHENOXY)PYRIDIN-3-YL]CARBONYL]AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 from methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and 3-fluoro-2-methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.40 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 7.5 Hz)

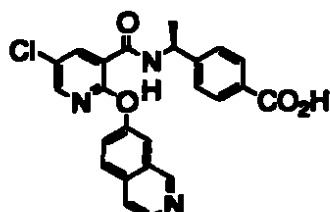
STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluoro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.24 (1H, m), 7.10-6.99 (2H, m), 5.18 (1H, m), 1.97

(3H, s), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 427 (M - H)

EXAMPLE 144

4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(isoquinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(isoquinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

Example 45 methyl 4-[(1S)-1-[(2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and isoquinolin-7-ol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.27 (1H, s), 8.59 (2H, m), 8.13-8.10 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.74 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.40 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz)

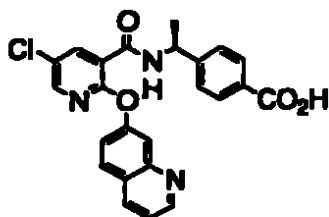
STEP 2 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(isoquinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(isoquinolin-7-yloxy)pyridin-3-

yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.30 (1H, s), 9.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.91-7.81 (4H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.18 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.1 Hz), MS (ESI) m/z 448 (M+H)⁺, 426 (M - H)⁻

EXAMPLE 145

4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(quinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid



STEP 1 Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(quinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of

- 5 **Example 45** from methyl 4-((1S)-1-((2,5-dichloropyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1 of Example 48) and quinolin-7-ol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.96 (1H, m), 8.60 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.24-8.14 (3H, m), 8.00-7.88 (4H, m), 7.47-7.26 (4H, m), 5.39 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz)

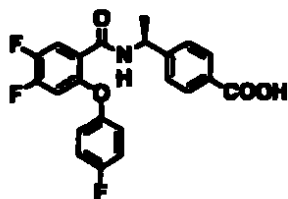
10 **STEP 2 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-(quinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 83 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-(quinolin-7-yloxy)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (1H, d, J =

- 15 7.9 Hz), 8.90 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, m), 7.55-7.48 (4H, m), 5.18 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 448 (M+H)⁺, 426 (M - H)⁻

20 **EXAMPLE 146**

4-((1S)-1-((4,5-DIFLUORO-2-(4-FLUOROPHENOXY)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID



STEP 1 4,5-Difluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 66 from 2-chloro-4,5-difluorobenzoic acid and 4-fluorophenol MS (ESI)

m/z 222 (M - H)

STEP 2 Methyl 4-((1S)-1-[[4,5-difluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoate

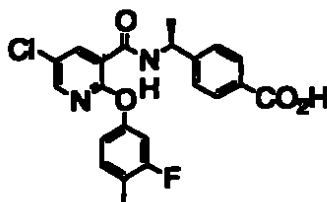
- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 4,5-difluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoic acid (step 1) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate (step 3 of Example 5) MS (ESI) m/z 430 (M + H)⁺, 428 (M - H)

10 **STEP 3 4-((1S)-1-[[4,5-Difluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoic acid**

- The title compound was prepared according to the procedure described in step 4 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-[[4,5-difluoro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino]ethyl)benzoate (step 2) ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.40-7.26 (3H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 6.78-6.69 (3H, m), 5.10 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 416 (M + H)⁺, 414 (M - H)
- 15

EXAMPLE 147

20 **4-[(1S)-1-((1S)-1-[[5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid**



STEP 1 Methyl 4-[(1S)-1-((1S)-1-[[5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 45 methyl 4-((1S)-1-[[2,5-dichloropyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl)benzoate (step 1 of Example 48) and 3-fluoro-4-methylphenol ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H,

m), 6.25 (2H, m), 5.36 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz),
MS (ESI) m/z 443 (M+H)⁺, 441 (M - H)

STEP 2 4-[(1S)-1-([5-Chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-

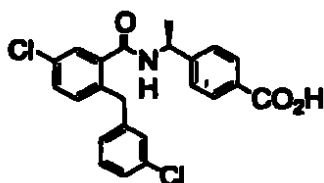
5 yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of
Example 83 from methyl 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-
3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoate (step 1) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (1H, d, J =
7.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz),
10 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.94 (1H, m), 5.16 (1H, m), 2.23
(3H, s), 1.44 (3H, d, J = 7.7 Hz), MS (ESI) m/z 429 (M+H)⁺, 427 (M - H)

EXAMPLE 148

4-[(1S)-1-([5-CHLORO-2-(3-

15 CHLOROBENZYL)AMINO)ETHYL]BENZOIC ACID



STEP 1 Methyl 5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of
Example 112 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (step 1 of Example
20 112) and 3-chlorophenylboronic acid ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz),
7.42 (1H, dd, J = 8.3 Hz), 7.22-7.10 (4H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.84
(3H, s)

STEP 2 5-Chloro-2-(3-chlorobenzyl)benzoic acid

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of
Example 1 from methyl 5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)benzoate (step 1) ¹H-NMR
(CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.25-7.00 (5H, m),
4.38 (2H, s)

STEP 3 Methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)benzoyl]amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-(3-chlorobenzyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-

- 5 1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 3 of Example 8) ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.98 (2H, dd, J = 6.5, 1.7 Hz), 7.36-7.26 (4H, m), 7.19-7.13 (3H, m), 7.05 (1H, br s), 6.97-6.94 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.19 (1H, dq, J = 7.2, 7.0 Hz), 4.11 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻

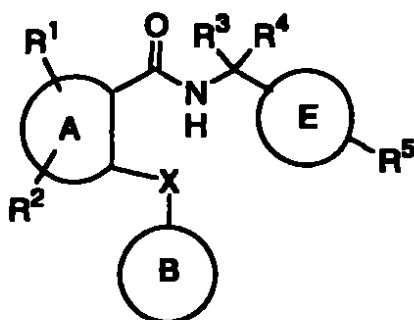
10 **STEP 4 4-((1S)-1-([5-Chloro-2-(3-chlorobenzyl)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 48 from methyl 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-

- 15 chlorobenzyl)benzoyl]amino)ethyl)benzoate (step 3) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.49-7.33 (5H, m), 7.25-7.17 (3H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 5.11 (1H, dq, J = 7.2, 7.0 Hz), 4.04 (2H, s), 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz), MS (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻

CLAIMS

1 A compound of the formula (I)



(I)

5 wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

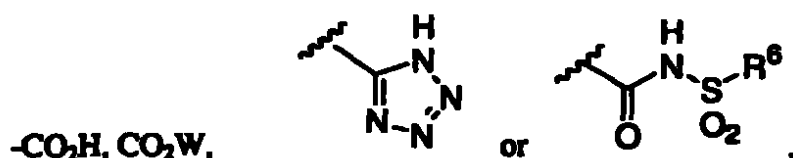
B represents an aryl group or a heteroaryl group,

E represents a 1,4-phenylene group,

10 R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group,

R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R^3 and R^4 groups may be joined together to form an alkylene chain having 2 to 6 carbon atoms,

15 R^5 represents



R^6 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 7 ring atoms, an aryl group or a heteroaryl group,

X represents a methylene group, an oxygen atom or a sulfur atom,

20 said aryl groups have from 6 to 10 carbon atoms,

said heteroaryl groups are 5- to 10-membered aromatic heterocyclic groups containing from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of sulfur atoms, oxygen atoms and nitrogen atoms,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of B are

unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents α ,

said 1,4-phenylene group referred to in the definition of E is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of R^6 and α are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, heteroaryl groups, aryl groups, aralkoxy groups

having from 7 to 10 carbon atoms, arylcarbonyl groups, two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene or an alkenylene chain having 3 or 4 carbon atoms, aminocarbonyl groups, alkenyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfinyl groups, aminosulfonyl groups, hydroxy groups, hydroxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, carboxy groups, alkoxycarbonyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoyl(alkyl)amino groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanoylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl and alkyl part, alkanoyl(alkyl)aminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl and each alkyl part, alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfinyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, aminoalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in each alkyl part, aralkyl groups having

from 7 to 10 carbon atoms, heteroarylalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkyl part, heteroarylalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy part and alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms and cyano groups, W is a pharmaceutically acceptable ester pro-drug group, with the proviso R^1 and R^2 do not represent a hydrogen atom simultaneously, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

- 2 A compound according to Claim 1, wherein
E represents an unsubstituted 1,4-phenylene group
- 15 3 A compound according to Claim 1, wherein
E represents a 1,4-phenylene group substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen atoms and alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms
- 20 4 A compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein
B represents a phenyl or pyridyl group,
said group is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents α ,
said substituents α are selected from the group consisting halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, heteroaryl groups, aryl groups, aralkoxy groups having from 7 to 10 carbon atoms, arylcarbonyl groups, two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene chain having 3 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, and di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkyl part,
- 25
- 30

said heteroaryl groups referred to in the definitions of α are unsubstituted or are substituted by alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms

- 5 A compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein
- 5 B represents a phenyl group optionally substituted by substituent selected from the group consisting of substituents α ,
said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkyl part, thiazolyl groups, isothiazolyl groups, oxazolyl groups, isoxazolyl groups, imidazolyl groups, pyridyl groups, benzyloxy groups, phenyl groups or benzoyl groups,
- 10 said thiazolyl groups, isothiazolyl groups, oxazolyl groups, isoxazolyl groups, imidazolyl groups and pyridyl groups referred to in the definitions of α are unsubstituted or are substituted by alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms
- 15
- 20 6 A compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein
B represents a phenyl group optionally substituted by substituent selected from the group consisting of substituents α ,
said substituents α are selected from the group consisting of fluorine atoms, chlorine atoms, methyl groups, ethyl groups, methoxy groups, trifluoromethoxy groups, cyano groups, ethynyl groups, acetyl groups, cyclopentyl groups, methylthio groups, dimethylaminoethyl groups, phenyl groups, imidazolyl groups optionally substituted by methyl groups, thiazolyl groups optionally substituted by methyl groups, pyridyl groups or benzyloxy groups
- 25
- 30 7 A compound according to any one of Claims 1 to 6, wherein X represents a methylene group or an oxygen atom

198

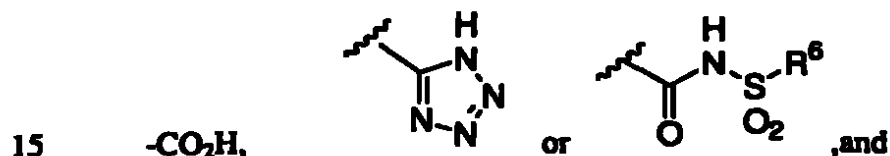
8 A compound according to any one of Claims 1 to 7 wherein R^1 represents a halogen atom and R^2 represents a hydrogen atom

9 A compound according to any one of Claims 1 to 8 wherein R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms

10 A compound according to any one of Claims 1 to 8 wherein R^3 represents an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms and R^4 represents a hydrogen atom

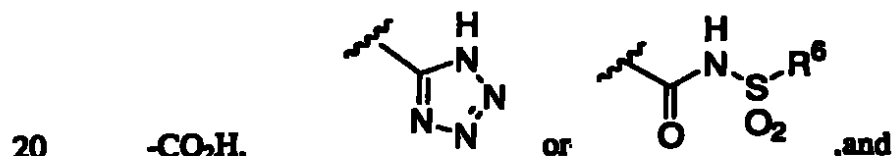
11 A compound according to any one of Claims 1 to 8 wherein R^3 represents a methyl group and R^4 represents a hydrogen atom

12 A compound according to any one of Claims 1 to 11, wherein R^5 represents



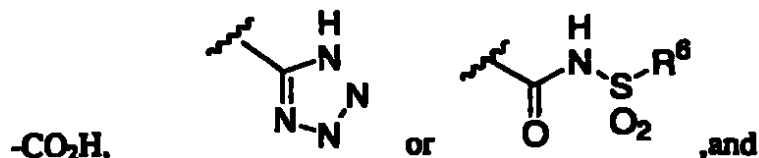
R^6 represents an aryl group optionally substituted by halogen atoms or an heteroaryl group

13 A compound according to any one of Claims 1 to 11, wherein R^5 represents



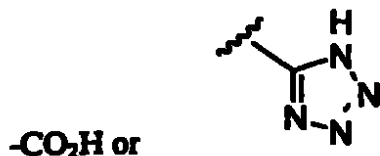
R^6 represents an aryl group optionally substituted by halogen atoms

14 A compound according to any one of Claims 1 to 11, wherein R^5 represents



R⁶ represents a phenyl group optionally substituted by halogen atoms

15 A compound according to any one of Claims 1 to 11, wherein R⁵ represents



5

16 A compound according to Claim 1 selected from

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

10 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

15 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-methoxyphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,

20 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

25 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

30 4-((1S)-1-([5-chloro-2-[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyridin-3-yl]carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,

- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 5 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 10 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 15 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 20 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 25 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 30 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-pyridin-2-ylphenoxy)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
- 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(4-pyridin-4-ylphenoxy)pyridin-3-

- yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 5 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(phenoxypyridin-3-yl)carbonyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 10 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 15 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid, and
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 17 A compound according to Claim 1 selected from
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 25 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-cyanophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 30 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl]benzoic acid,

- 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-chlorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
5 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
10 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
15 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,4-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
20 4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,5-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-methylphenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
25 4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-methylphenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
4-((1S)-1-([5-chloro-2-(3-chloro-5-fluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
4-((1S)-1-([5-chloro-2-(2,6-difluorophenoxy)benzoyl]amino)ethyl)benzoic acid,
30 4-((1S)-1-([5-chloro-2-phenoxypyridin-3-yl]carbonyl)amino)ethyl)benzoic acid,
4-[(1S)-1-([5-chloro-2-(2,3-dichlorophenoxy)pyridin-3-

- yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)pyridin-3-
 yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3,5-dichlorophenoxy)pyridin-3-
 5 yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid, and
 4-[(1S)-1-([(5-chloro-2-(3-fluoro-4-methylphenoxy)pyridin-3-
 yl]carbonyl)amino)ethyl]benzoic acid,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 10 18 A pharmaceutical composition, which comprises a compound according to any
 one of claims 1 to 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a
 suitable pharmaceutically acceptable carrier
- 15 19 A pharmaceutical composition for the treatment of a disease condition mediated
 by prostaglandin in a mammalian subject, which comprises a therapeutically
 effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 17, or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof, and a suitable pharmaceutically
 acceptable carrier
- 20 20 A pharmaceutical composition according to claim 19 where the disease is
 pain, inflammation, osteoarthritis or rheumatoid arthritis
- 25 21 A method for the treatment of a disease condition mediated by prostaglandin, in
 a mammalian subject, which comprises administering to said subject a
 therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims
 1 to 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 30 22 A method according to claim 21 where the diseases is pain, inflammation,
 osteoarthritis or rheumatoid arthritis
- 23 A compound according to any one of claims 1 to 17, or a pharmaceutically
 acceptable salt thereof, for use as a medicament

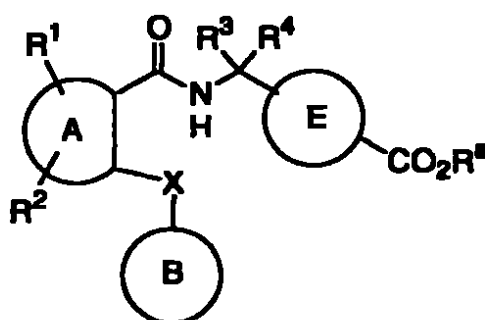
204

24 A use of a compound according to any one of claims 1 to 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease condition mediated by prostaglandin in a mammalian subject

25 A use according to claim 23 or claim 24 where the disease is pain, inflammation, osteoarthritis or rheumatoid arthritis

26 A combination of a compound of the formula (I), as defined in any one of claims 1-17, and another pharmacologically active agent

27 A compound of the formula (II)



(II)

wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

B represents an aryl group or a heteroaryl group,

E represents a 1,4-phenylene group,

R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group.

R³ and R⁴ independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R³ and R⁴ groups may be joined together to form an alkylene chain having 2 to 6 carbon atoms,

R^a represents an alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms or an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms,

X represents a methylene group, an oxygen atom or a sulfur atom,

said aryl groups have from 6 to 10 carbon atoms,

5 said heteroaryl groups are 5- to 10-membered aromatic heterocyclic groups containing from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of sulfur atoms, oxygen atoms and nitrogen atoms,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of B are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group

10 consisting of substituents α ,

said 1,4-phenylene group referred to in the definition of E is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of R^6 and α are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

15

said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, heteroaryl groups, aryl groups, aralkoxy groups having from 7 to 10 carbon atoms, arylcarbonyl groups, two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene or an alkenylene chain

20

having 3 or 4 carbon atoms, aminocarbonyl groups, alkenyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfinyl groups, aminosulfonyl groups, hydroxy groups, hydroxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, carboxy groups, alkoxycarbonyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms,

25

30

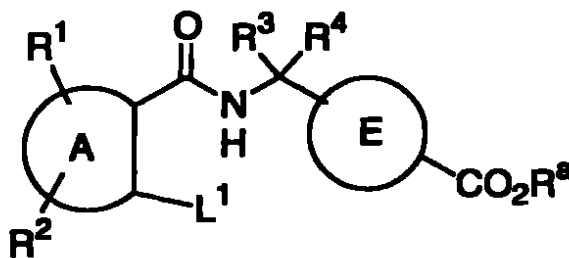
alkanoyl(alkyl)amino groups having from 1 to 6 carbon atoms,
 alkanoylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in both the alkanoyl
 and alkyl part, alkanoyl(alkyl)aminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms
 in both the alkanoyl and each alkyl part, alkylsulfonylamino groups having from 1
 5 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6
 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfinyl groups having from 1 to 6 carbon
 atoms, mono- or di-alkylaminosulfonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms,
 aminoalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylamino
 groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminoalkyl groups
 10 having from 1 to 6 carbon atoms in each alkyl part, aralkyl groups having from 7
 to 10 carbon atoms, heteroarylalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in the
 alkyl part, heteroarylalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy
 part and alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms,

said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl
 15 groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon
 atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups
 having from 1 to 4 carbon atoms and cyano groups,

with the proviso R^1 and R^2 do not represent a hydrogen atom simultaneously;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

20

28 A compound of the formula (III)



(III)

wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

25

E represents a 1,4-phenylene group,

R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl
 group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4
 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy

group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group.

R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R^3 and R^4 groups may be joined together to form an alkylene chain having 2 to 6 carbon atoms,

R^a represents an alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms or an aralkyl group having from 7 to 12 carbon atoms,

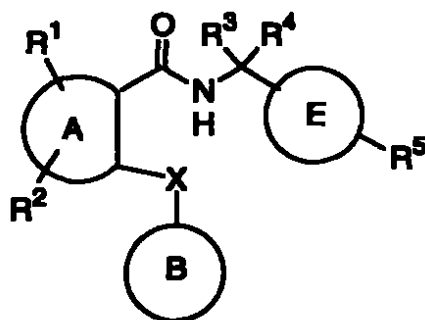
L^1 represents a halogen atom, an alkanesulfonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms, an arylsulfonyloxy group optionally substituted by an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkanesulfonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms or a boronic acid ($B(OH)_2$) group

said 1,4-phenylene group referred to in the definition of E is unsubstituted or is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms and cyano groups,

with the proviso R^1 and R^2 do not represent a hydrogen atom simultaneously

29 A compound of the formula (I)



(I)

wherein A represents a phenyl group or a pyridyl group,

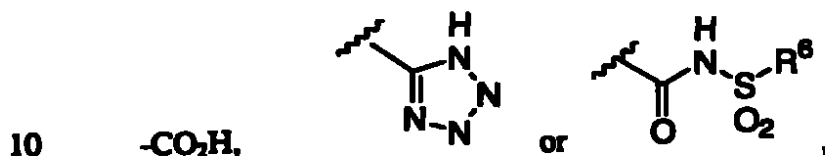
B represents an aryl group or a heteroaryl group,

E represents a phenylene group,

R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a haloalkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms, a cyano group or an aminocarbonyl group ,

R^3 and R^4 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, or R^3 and R^4 groups may be joined together to form an alkylene chain having 3 to 6 carbon atoms,

R^5 represents



R^6 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 7 ring atoms, an aryl group or a heteroaryl group,

X represents a methylene group, an oxygen atom or a sulfur atom,

said aryl groups have from 6 to 10 carbon atoms,

15 said heteroaryl groups are 5- to 10-membered aromatic heterocyclic groups containing from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of sulfur atoms, oxygen atoms and nitrogen atoms,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of B are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents α ,

20 said phenylene groups referred to in the definitions of E are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

said aryl groups and said heteroaryl groups referred to in the definitions of R^6 and α are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents β ,

25 said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups

having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, alkynyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl groups having from 1 to 5 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 ring atoms, heteroaryl groups, aryl groups, aralkoxy groups having from 7 to 10 carbon atoms, arylcarbonyl groups, two adjacent α groups are optionally joined together to form an alkylene or an alkenylene chain having 3 or 4 carbon atoms, aminocarbonyl groups, alkenyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfinyl groups, aminosulfonyl groups, hydroxy groups, hydroxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, carboxy groups, alkoxycarbonyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoyl(alkyl)amino groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanoylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkanoyl and alkyl part, alkanoyl(alkyl)aminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkanoyl and each alkyl part, alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfinyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminosulfonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, aminoalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, mono- or di-alkylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, mono- or di-alkylaminoalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkyl part, aralkyl groups having from 7 to 10 carbon atoms, heteroarylalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkyl part, heteroarylalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy part or alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, said substituents β are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms or haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms or cyano groups, or a pharmaceutically acceptable ester of such compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

30 A compound according to Claim 29, wherein

E represents an unsubstituted 1,4-phenylene group

31 A compound according to Claim 29, wherein

5 E represents a 1,4-phenylene group substituted by at least one substituent selected from the group consisting of halogen atoms and alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms

COMPUESTOS DE ARIL O HETEROARIL AMIDA

Campo Técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aril o heteroaril amida y a su uso en terapia. Estos compuestos son útiles como antagonistas del receptor de prostaglandina E_2 y por tanto son útiles para el tratamiento de dolor e inflamación y otros trastornos relacionados con la inflamación tales como artritis y para tratar trastornos o afecciones médicas seleccionadas entre dolor, enfermedades inflamatorias y similares en mamíferos, especialmente en seres humanos. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

Técnica Antecedente

Las prostaglandinas son mediadoras del dolor, fiebre y otros síntomas asociados con la inflamación. La prostaglandina E_2 (PGE_2) es el eicosanoide principal detectado en las afecciones inflamatorias. Además, también está implicado en diversas afecciones fisiológicas y/o patológicas tales como hiperalgesia, contracción uterina, peristalsis digestiva, despertar, supresión de secreción de ácido gástrico, presión sanguínea, función de plaquetas, metabolismo óseo, angiogénesis y similares.

Se han clonado cuatro subtipos de receptor PGE_2 (EP_1 , EP_2 , EP_3 y EP_4) que muestran distintas propiedades farmacológicas. El subtipo EP_4 , un receptor unido a G_s , estimula la producción de AMPc y se distribuye en una amplia diversidad de tejidos, lo que sugiere que tiene un papel importante en los eventos biológicos mediados por PGE_2 .

Ciertos compuestos de la presente invención se describen generalmente en los documentos WO98/45268 y EP-A-1229034 como inhibidores de PDE4,

en el documento WO03/16254 como antagonistas del receptor de EP₄, en el documento WO00/64876 como engarces del receptor del ligando PPAR y en los documentos DE2500157 (US4221815) y DE2706977 /US4181658) como agentes antidiabéticos. El documento WO 00/20371 describe una familia de antagonistas del receptor de PGE que se diferencian de los presentes compuestos en que tienen un patrón de sustitución en *ortho* en el anillo de fenilo. El documento WO01/57036 describe una serie de inhibidores PDE4 de nicotinamida.

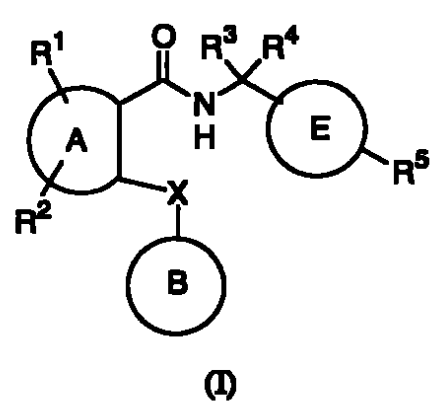
La invención trata el problema de proporcionar moduladores del receptor EP₄ (por ejemplo, agonistas y antagonistas) que tengan mejores actividades de modulación del receptor EP₄ (por ejemplo, actividades agonistas o antagonistas). En particular, se refiere al suministro de antagonistas del receptor EP₄ útiles en terapia, particularmente para el tratamiento del dolor y afecciones inflamatorias.

15 Breve Descripción de la Invención

Se ha descubierto que los compuestos de anil o heteroanil amida son antagonistas selectivos del receptor EP₄ con actividad analgésica por administración sistémica.

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menor toxicidad, buena absorción, buena distribución, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menor interacción fármaco-fármaco y buena estabilidad metabólica.

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I)

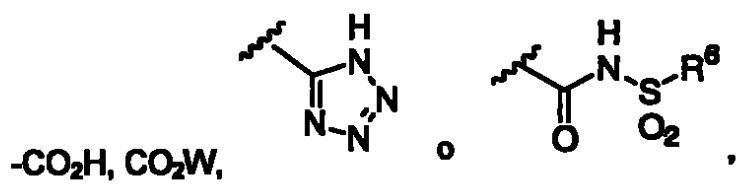


en la que A representa un grupo fenilo o un grupo pindilo,
B representa un grupo anilo o un grupo heteroanilo,
E representa un grupo 1,4-fenileno,

5 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,

10 R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R^3 y R^4 pueden unirse formando una cadena alquilenos que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

R^5 representa



15 R^6 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos en anillo, un grupo anilo o un grupo heteroanilo,

X representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

dichos grupos anillo tienen de 6 a 10 átomos de carbono,

dichos grupos heteroanillo son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno,

dichos grupos anillo y dichos grupos heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de B no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos grupos anillo y heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de R^b y α no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcanolio que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroanillo, grupos anillo, grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos anicarbonilo, dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena

alquileo o alquienilo que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, grupos aminocarbonilo, grupos alquienilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alquileo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfonilo, grupos aminosulfonilo, grupos hidroxilo, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos carboxi, grupos alcoxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanoilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanoil(alquilo)amino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcanoilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanoil y alquilo, grupos alcanoil(alquilo)aminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanoil y en cada una de las partes alquilo, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en cada parte alquilo, grupos aralquilo que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos heteroaralquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos heteroaralcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi y grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,

dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,

grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos ciano,

W es un grupo éster profármaco farmacéuticamente aceptable,

5 con la condición de que R^1 y R^2 no representen un átomo de hidrógeno simultáneamente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los compuestos de ari o heteroari amda de esta invención tienen una acción antagonista hacia la prostaglandina y por tanto son útiles para
10 propósitos terapéuticos, particularmente para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre el grupo compuesto por dolor, dolor neuropático, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor crónico, dolor agudo, fiebre o inflamación asociada con fiebre reumática, gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor en las dorsales y cuello, dolor de huesos, dolor
15 post-parto, dismenorrea, dolor de cabeza, migrañas, dolor de muelas, torceduras y esguinces, miositis, neuralgia, fibromialgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones por radiación y por productos químicos
20 corrosivos, quemaduras solares, dolor después de intervenciones quirúrgicas y dentales, fracturas de huesos, enfermedades inmunes y autoinmunes, transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento de tumor metastásico, retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, contracción del músculo liso inducida con prostanoïdes asociada a la dismenorrea, parto prematuro, rinitis
25 alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos,

hiperimmunoglobulinemia, enfermedad de Castleman, mieloma, enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, trastornos endocrinos, glaucoma, pérdida de hueso, osteoporosis, promoción de formación ósea, enfermedad de Paget, crioprotección en úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis u otras lesiones gastrointestinales, hemorragias GI y pacientes a los que se le aplica quimioterapia, trastornos de la coagulación seleccionados entre hipoprotrombinemia, hemofilia y otros problemas hemorrágicos, enfermedad del riñón, trombosis, enfermedad vascular oclusiva, precirugía, y anti-coagulación, dolor mantenido simpáticamente, dolor resultante de amputación, afecciones de la piel (por ejemplo eccema, psoriasis), enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda del tejido del ojo (por ejemplo, conjuntivitis), trastornos del pulmón (por ejemplo, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, EPOC), trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad del celíaco, ileitis regional, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de reflujo gastrointestinal), trasplantes de órganos, otras afecciones con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migraña, periartritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus sistémico eritematoso, tendinitis, bursitis y enfermedad de Sjögren, función anormal de las plaquetas (por ejemplo enfermedades oclusivas vasculares), acción diurética, impotencia o disfunción

eréctil, enfermedad ósea caracterizada por metabolismo anormal del hueso o resorción tal como osteoporosis, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia maligna con o sin metástasis de huesos, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, cáncer, caquexia, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis, resorción de hueso, efectos hemodinámicos secundarios de AINE e inhibidores de COX 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o isquemia miocárdica, insuficiencia venosa orgánica o funcional, terapia varicosa, hemorroides, y estados de choque asociados con un descenso notable en la presión arterial (por ejemplo, choque séptico), enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tal como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt Jakob, ALS, enfermedad motora neuronal), demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto), así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal, trauma, infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección por VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitaminas, deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, particularmente Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad, neuroprotección, neurodegeneración después de una apoplejía, parada cardíaca, bypass pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión en la médula espinal, tinnitus, complicaciones de la diabetes de Tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis, disfunción del riñón (por

ejemplo, nefritis particularmente glomerulonefritis mesangial proliferativa, síndrome nefrítico), disfunción del hígado (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea), cirrosis alcohólica, amiloidosis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, esclerosis, reacciones a transplantes de órganos, osteoporosis inducida con glucocorticoides, pérdida de dientes, fracturas de huesos, mieloma múltiple, edemas diversos, hipertensión, tensión premenstrual, cálculos urinarios, oliguria, hiperfosfatemia, urticaria prurito, dermatitis de contacto, dermatitis por plantas del género Rhus, poliquiuria, incapacidad de aprendizaje, gingivitis, periodontitis, lesión pulmonar, lesión en el hígado y estreñimiento o similar en mamíferos, especialmente en seres humanos

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para prevenir o reducir la dependencia sobre o para prevenir o reducir la tolerancia o invertir la tolerancia hacia un agente que induce dependencia. Los ejemplos de agentes que inducen dependencia incluyen los opioides (por ejemplo morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.

Los compuestos de fórmula (I) también tienen actividad diurética con diversas características tales como una menor actividad calurética en relación con el efecto natriurético, una mayor excreción de fósforo.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento general del dolor, particularmente dolor inflamatorio o neuropático. El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para alertar del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno externo. El sistema funciona mediante un conjunto específico de neuronas sensoriales.

primarias y se activa exclusivamente mediante estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periférica (Millan 1999 Prog Neurobio 57 1164 para una revisión íntegra) Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y se caracterizan por axones de pequeño diámetro con bajas
5 velocidades de conducción

Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo y, por medio de su proyección organizada topográficamente hacia la médula espinal, la localización del estímulo Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay dos tipos principales, fibras A-
10 delta (mielinadas) y fibras C (no mielinadas) La actividad generada por la entrada del nociceptor se trasfiere después de un procedimiento complejo en el cuerno dorsal, directamente o mediante núcleos de retransmisión del tallo del encéfalo al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación de dolor

15 El dolor agudo intenso y el dolor crónico pueden implicar las mismas rutas dirigidas por procedimientos patofisiológicos y como tal dejar de proporcionar un mecanismo protector y en su lugar contribuir a debilitar los síntomas asociados con un amplio intervalo de enfermedades El dolor es una característica de muchas enfermedades y traumas Cuando tiene lugar una
20 lesión sustancial en el tejido corporal, por enfermedad o trauma, las características de la activación del nociceptor se alteran Se produce una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores Esto lleva a una hipersensibilidad en el lugar del daño y en el tejido normal cercano En el dolor agudo estos mecanismos
25 pueden ser útiles y permitir que tenga lugar el procedimiento de reparación y la

hipersensibilidad vuelve al nivel normal cuando la lesión se ha curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más que el procedimiento de curación debido normalmente a lesión en el sistema nervioso. Esta lesión lleva normalmente a una maladaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando el malestar y la sensibilidad anormal se encuentran entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Existen varios subtipos típicos de dolor: 1) dolor espontáneo que puede ser flojo, ardiente o punzante, 2) las respuestas dolorosas a estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia), 3) el dolor se produce por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, artritis, traumatismo en el SNC o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes son distintos y por lo tanto pueden requerir distintas estrategias de tratamiento. Por lo tanto el dolor puede dividirse en varias áreas distintas por sus distintas fisiopatologías, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático, etc. Debe apreciarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por tanto pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, dolor de espalda. El dolor del cáncer tiene componentes nociceptivos y neuropáticos.

El dolor nociceptivo se induce por lesión en un tejido o por estímulos intensos que tienen el potencial de causar una lesión. Los aferentes del dolor se activan por la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de la lesión y sensibilizan la médula espinal al nivel de su terminación. Después se retransmite por el tracto espinal al cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y

col , 1994 Textbook of Pain 13-44) La activación de los nociceptores activa dos tipos distintos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A delta mielinadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante mientras que las fibras C no mielinadas transmiten a menor
5 velocidad y conducen el dolor menos intenso. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica destacada, pero sin limitación, del dolor de las torceduras/esguinces, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor post traumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico renal. Además, los síndromes
10 de dolor agudo relacionado con el cáncer se deben normalmente a interacciones terapéuticas tales como toxicidad de la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica destacada, sin limitación, de dolor de cáncer que puede ser dolor relacionado con tumores (por ejemplo dolor de
15 huesos, dolor de cabeza y de cara, dolor visceral) o asociado con terapia contra el cáncer (por ejemplo, síndromes postquimioterapia, síndromes de dolor crónico postquirúrgico, síndromes postradiación), dolor de espalda que puede deberse a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías en las articulaciones lumbares, articulaciones sacroiliacas, músculos paraespinales o
20 del ligamento longitudinal posterior.

El dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición IASP). El daño en el nervio puede causarse por trauma y enfermedad y por tanto el término "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con distintas etiologías. Estos incluyen,
25 pero sin limitación, neuropatía diabética, neuralgia post herpética, dolor de

espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor en miembro fantasma, Síndrome de Tunel Carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia trigeminal, uremia o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene un papel protector. Normalmente está presente después de que la causa original se haya disipado, durando habitualmente años, reduciendo de forma significativa la calidad de vida del paciente (Woolf and Mannion 1999 Lancet 353 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & DeCoster 1999 Pain Supp 6 S141-S147, Woolf and Mannion 1999 Lancet 353 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo o paroxístico y dolor provocado anormal, tal como hiperalgesia (mayor sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El procedimiento inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión en tejidos o a la presencia de sustancias extrañas, lo que tiene como resultado hinchazón y dolor (Levine y Tawo 1994 Textbook of Pain 4556). El dolor artrítico compone la mayoría de los dolores inflamatorios de la población. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de la RA es desconocida pero las hipótesis actuales sugieren que tanto los factores genéticos como los microbiológicos pueden ser importantes (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o una enfermedad degenerativa de las articulaciones, la

- mayoría de los cuales tienen más de 60 años y se espera que esta cifra aumente a 40 millones al aumentar la edad de la población, haciendo de éste un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother 36 679-686, McCarthy y col , 1994 Textbook of Pain 387-395)
- 5 La mayoría de los pacientes con OA buscan atención médica debido al dolor La artritis tiene un impacto significativo en la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de incapacidad en etapas avanzadas de la vida Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD)
- 10 Otros tipo de dolor incluyen, pero sin limitación
- Trastornos musculoesqueléticos incluyendo, pero sin limitación, mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, promiositis
 - Dolor central o "dolor talámico" definido como dolor causado por lesión
- 15 o disfunción del sistema nervioso incluyendo, pero sin limitación, dolor central post-apoplejía, esclerosis múltiple, lesión en la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia
- Dolor de corazón y vascular incluyendo, pero sin limitación, angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud,
- 20 esclerodermia, isquemia del músculo esquelético
- Dolor visceral y trastornos gastrointestinales Las vísceras abarcan los órganos de la cavidad abdominal Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo Los
- 25 trastornos gastrointestinales (GI) encontrados habitualmente incluyen los

trastornos funcionales del intestino (FBD) y las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de enfermedades que en la actualidad solo se han controlado de forma moderada, incluyendo, para FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor funcional abdominal (FAPS) y para IBD, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

- Dolor de cabeza incluyendo, pero sin limitación, migraña, migraña con aura, migraña sin aura, dolor de cabeza en acumulos, dolor de cabeza de tipo tensión.

- Dolor orofacial incluyendo, pero sin limitación, dolor dental, dolor miofacial temporomandibular.

La presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad mediada por prostaglandina en un mamífero que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención también proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de anil o heteroanil amida de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición es preferiblemente para el tratamiento de las enfermedades definidas anteriormente, particularmente dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento.

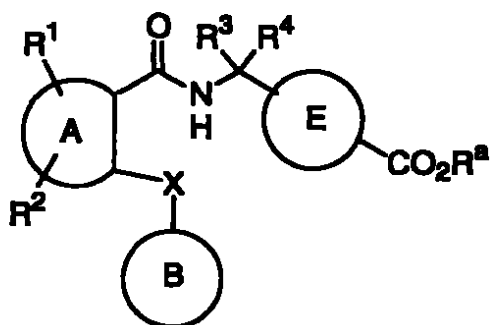
Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades definidas anteriormente, particularmente dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades definidas anteriormente, particularmente dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide, en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

Además, la presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades definidas anteriormente, particularmente dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide

Además, la presente invención proporciona una combinación, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y uno o más ingrediente(s) farmacológicamente activo(s), por ejemplo AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) selectivo para COX-2, selectivo para COX-1 o no selectivo, opioide, anticonvulsivo, antidepresivo, anestésico local, fármaco anti reumatoide que modifica la enfermedad o esteroide

Además, la presente invención proporciona un compuesto con la siguiente fórmula (II) en forma de profármaco o intermedio de reacción



(II)

en la que A representa un grupo fenilo o un grupo pindilo,

B representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

E representa un grupo 1,4-fenileno,

5 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,

10 R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R^3 y R^4 pueden unirse formando una cadena alquilenos que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

R^a representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono

15 X representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

dichos grupos arilo tienen de 6 a 10 átomos de carbono,

dichos grupos heteroarilo son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo

20 compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno,

dichos grupos anilo y dichos grupos heteroanilo a los que se hace referencia en las definiciones de B no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

- 5 dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

- dichos grupos anilo y heteroanilo a los que se hace referencia en las definiciones de R^6 y α no están sustituidos o están sustituidos con al menos un
10 sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

- dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos
15 de carbono, grupos ciano, grupos alquililo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcanolio que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroanilo, grupos anilo, grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos anilcarbonilo, dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena
20 alquileo o alquenileno que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, grupos aminocarbonilo, grupos alquenilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alquililo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfinilo, grupos aminosulfonilo, grupos hidroxilo, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos carboxi, grupos alcoxycarbonilo
25 que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4

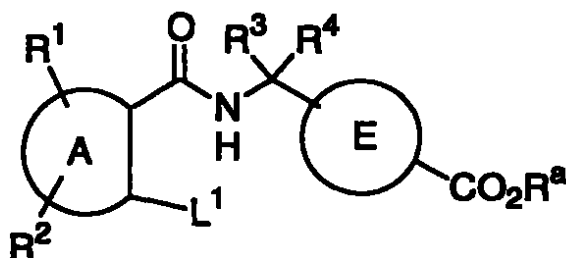
átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanoilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanoil(alquil)amino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcanoilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanoilo
5 y alquilo, grupos alcanoil(alquil)aminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanoilo y en cada una de las partes alquilo, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-
10 alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en cada parte alquilo, grupos aralquilo que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos heteroaralquilo que tienen de 1 a 4 átomos de
15 carbono en la parte alquilo, grupos heteroaralcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi y grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,

dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que
20 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos ciano,

con la condición de que R^1 y R^2 no representen un átomo de hidrógeno simultáneamente,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Además, la presente invención proporciona un compuesto intermedio con la siguiente fórmula (III)



(III)

en la que A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo,

5 E representa un grupo 1,4-fenileno,

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R³ y R⁴ pueden unirse formando una cadena alquilenos que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

R^a representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono

L¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo anilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcanosulfonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo ácido bórico (B(OH)₂),

dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

5 dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos ciano,

10 con la condición de que R^1 y R^2 no representen un átomo de hidrógeno simultáneamente,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Descripción Detallada de la Invención

Como se usa en este documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor o cloro

15 Como se usa en este documento, el término "alquilo" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo

Como se usa en este documento, el término "alquileno" significa un hidrocarburo saturado (cadena lineal o ramificada) en el que se elimina un
20 átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales tal como metileno, etileno, metiletileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno y similares

Como se usa en este documento, el término "alquenileno" significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace (cadena lineal o ramificada) en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los
25 carbonos terminales tal como etenileno, propenileno y similares

Como se usa en este documento, el término "alquenilo" significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace incluyendo, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares

5 Como se usa en este documento, el término "alquinilo" significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace incluyendo, pero sin limitación, etnilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" significa alquil-O- incluyendo, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi

10 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, significa un anillo radical carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cyclononilo, ciclodecilo y similares

15 Como se usa en este documento, el término "alcanoílo" significa un grupo que tiene carbonilo tal como $R'-C(O)-$ en el que R' es H, alquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-6} incluyendo, pero sin limitación, formilo, acetilo, etil $C(O)-$, *n*-propil- $C(O)-$, *iso*propil- $C(O)-$, *n*-butil- $C(O)-$, *iso*-butil- $C(O)-$, *sec*-butil- $C(O)-$, *terc*-butil- $C(O)-$, ciclopropil- $C(O)-$, ciclobutil- $C(O)-$, ciclopentil- $C(O)-$, ciclohexil- $C(O)-$ y similares

20 Como se usa en este documento, el término "arilo" significa un anillo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo carbocíclico parcialmente saturado bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralinilo, preferiblemente fenilo, indanilo y naftilo

El término **"haloalquilo"**, como se usa en este documento, significa un radical alquilo sustituido con átomos de halógeno como se ha definido anteriormente incluyendo, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 5 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo y similares

El término **"haloalcoxi"**, como se usa en este documento, significa haloalquil-O-, incluyendo, pero sin limitación, grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2- 10 trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi y bromometoxi y similares

El término **"heteroarilo"** significa un anillo heterocíclico mono- o bicíclico aromático o parcialmente saturado de 5 a 10 miembros que consiste en 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo 15 compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno incluyendo, pero sin limitación, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triadiazolilo, pindilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, pindazinilo, isooxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, indolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, quinolilo, piperidilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, 20 2-pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo u octahydroisoquinolilo, piperazinilo y similares

Como se usa en este documento, el término **"aralquilo"** significa un radical alquilo sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo bencilo

Como se usa en este documento, el término "aralcoxi" significa aralquilo-
 O- en el que el término aralquilo es como se ha definido anteriormente
 incluyendo, pero sin limitación, benciloxi

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen grupos hidroxilo, pueden
 5 formar ésteres. Los ejemplos de tales ésteres incluyen ésteres con un grupo
 hidroxilo y ésteres con un grupo carboxilo. El resto éster puede ser un grupo
 protector ordinario o un grupo protector que puede escindirse in vivo mediante
 un procedimiento biológico tal como hidrólisis.

El término "grupo protector ordinario" significa un grupo protector que
 10 puede escindirse mediante un procedimiento químico tal como hidrogenólisis,
 hidrólisis, electrólisis o fotólisis.

El término "W" significa un grupo protector éster que puede escindirse in
 vivo mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis y formar un ácido
 libre o sal del mismo de un compuesto de fórmula (I). Para determinar si un
 15 compuesto es tal derivado o no se administra a un animal experimental
 mediante inyección intravenosa, tal como una rata o ratón, y después se
 estudian los fluidos corporales del animal para determinar si puede o no
 detectarse el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos preferidos de tales grupos para un éster de un grupo
 20 carboxilo o un grupo hidroxilo incluyen grupos acilo alifáticos inferiores, por
 ejemplo grupos alcanilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo,
 isobutirilo, pentanoilo, pivalilo, valenilo, isovalenilo, octanoilo, nonanoilo,
 decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-
 dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo,
 25 pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-

metilpentadecanollo, 13,13-dimetiltetradecanollo, heptadecanollo, 15
 - metilhexadecanollo, octadecanollo, 1-metilheptadecanollo, nonadecanollo,
 icosanollo y henicanollo, grupos alquilcarbonilo halogenados, tales como
 grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, trcloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos
 5 alcoxialquilcarbonilo tales como el grupo metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo
 insaturados tales como los grupos acrilolilo, propiololilo, metacrilolilo, crotonolilo,
 isocrotonolilo y (E)-2-metil-2-butenolilo, más preferiblemente, los grupos acilo
 alifáticos inferiores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos acilo
 aromáticos, por ejemplo grupos anilcarbonilo, tales como los grupos benzolilo,
 10 α -naftolilo, y β -naftolilo, grupos anilcarbonilo halogenados tales como los grupos
 2-bromobenzolilo y 4-clorobenzolilo, grupos anilcarbonilo alquilados inferiores
 tales como el grupo 2,4,6-trimetilbenzolilo y 4-toluililo, grupos anilcarbonilo
 alcoxilados inferiores tales como el grupo 4-anisililo, grupos anilcarbonilo
 nitrados, tales como los grupos 4-nitrobenzolilo y 2-nitrobenzolilo, grupos
 15 anilcarbonilo alcoxycarbonilados inferiores tales como el grupo 2-
 (metoxycarbonil)benzolilo, y grupos anilcarbonilo anilados tales como el grupo 4-
 fenilbenzolilo, grupos alcoxycarbonilo, por ejemplo grupos alcoxycarbonilo
 inferiores tales como los grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,
 propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo e
 20 isobutoxycarbonilo, y grupos alcoxycarbonilo inferiores sustituidos con halógeno
 o tri(alquilo inferior)sililo tales como los grupos 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-
 trimetilsililetoxycarbonilo, grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo, tales
 como tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-
 metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopira-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-
 25 ilo, grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo tales como tetrahidrofuran-

2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo, grupos sililo, por ejemplo grupos $\text{tn}(\text{alquilo inferior})\text{sililo}$ tales como los grupos tnmetilsililo , tnetilsililo , $\text{isopropildimetilsililo}$, $t\text{-butildimetilsililo}$, $\text{metildisopropilsililo}$, $\text{metild-}t\text{-butilsililo}$ y tnisopropilsililo , y grupos $\text{tn}(\text{alquilo inferior})\text{sililo}$ sustituidos con 1 ó 2 grupos anilo tales como los

5 grupos dfenilmetilsililo , dfenilbutilsililo , $\text{dfenilisopropilsililo}$ y $\text{fenildisopropilsililo}$, grupos alcoximetilo, por ejemplo, grupos alcoximetilo inferiores tales como los grupos metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y $t\text{-butoximetilo}$, grupos alcoximetilo inferiores con grupos alcoxi inferiores tales como el grupo 2-metoxietoximetilo, y grupos

10 halo(alcoxi inferior)metilo tales como los grupos 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo, grupos etilo sustituidos, por ejemplo, grupos etilo alcoxilados inferiores tales como los grupos 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo, y grupos etilo halogenados tales como el grupo 2,2,2-tricloroetilo, grupos aralquilo, por ejemplo, grupos alquilo inferior sustituidos con entre 1 y 3 grupos anilo, tales

15 como los grupos bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo, y grupos alquilo inferior sustituidos con de 1 a 3 grupos anilo sustituidos, donde uno o más de los grupos anilo está sustituido por uno o más sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, halógeno o ciano tal como los grupos 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-

20 trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo, grupos alqueniloxicarbonilo tales como los grupos viniloxicarbonilo y aliloxicarbonilo, y grupos aralquiloxicarbonilo en los que el anillo anilo puede sustituirse con 1 ó 2 grupos nitro o alcoxi inferior tales como los grupos benciloxicarbonilo, 4

metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere a tratamiento curativo, profiláctico o paliativo, es decir, a invertir, aliviar, inhibir el
 5 progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica el término o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere a acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" de forma inmediatamente anterior

Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el
 10 que E representa un grupo 1,4-fenileno no sustituido

Otro compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que E representa un grupo 1,4-fenileno sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por átomos de halógeno (por ejemplo, fluor, cloro) o' grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por
 15 ejemplo metilo)

Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que B representa un grupo anillo o heteroanillo tal como fenilo, naftilo, pindilo, quinolilo o isoquinolilo. B está preferiblemente no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por
 20 sustituyentes α , dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno (por ejemplo fluor o cloro), grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo), grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi), grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo trifluorometoxi), grupos ciano, grupos alquínilo
 25 que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo etnilo), grupos alcanolilo que

tienen de 1 a 5 átomos de carbono (por ejemplo acetilo), grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo (por ejemplo ciclopentilo), grupos heteroanillo (por ejemplo 2-, 3- o 4-pindilo, 1-metilimidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo), grupos anillo (por ejemplo fenilo), grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo benciloxi), grupos anilcarbónilo (por ejemplo benzolilo), dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena alquileo que tiene 3 átomos de carbono, grupos alquilito que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilito) y grupos dialquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo, dichos grupos heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de α no están sustituidos o están sustituido con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo) Más preferiblemente, B representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α , dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno (por ejemplo flúor o cloro), grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo), grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi), grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo trifluorometoxi), grupos ciano, grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo etnilo), grupos alcanolilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo acetilo), grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo (por ejemplo ciclopentilo), grupos alquilito que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilito), grupos dialquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos imidazolilo, grupos pindilo, grupos benciloxi, grupos fenilo o grupos benzolilo, dichos grupos tiazolilo, grupos

isotiazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos imidazolilo, y grupos pindilo a los que se hace referencia en la definición de α no están sustituidos o están sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Más preferiblemente, B representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un

5 sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α , dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de flúor, átomos de cloro, grupos metilo, grupos etilo, grupos metoxi, grupos trifluorometoxi, grupos ciano, grupos etinilo, grupos acetilo, grupos ciclopentilo, grupos metililo, grupos dimetilaminoetilo, grupos fenilo, grupos imidazolilo

10 opcionalmente sustituidos con grupos metilo, grupos tiazolilo opcionalmente sustituidos con grupos metilo, grupos pindilo o grupos bencilo. Más preferiblemente, B representa un grupo fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes de flúor o cloro. Más preferiblemente, B representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente flúor o cloro. Más preferiblemente, B representa 3-fluorofenilo.

15 Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que X representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno. Preferiblemente, X representa un átomo de oxígeno.

Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que R^1 representa un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro) y R^2

20 representa un átomo de hidrógeno.

Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, trifluorometilo, ciano o aminocarbonilo.

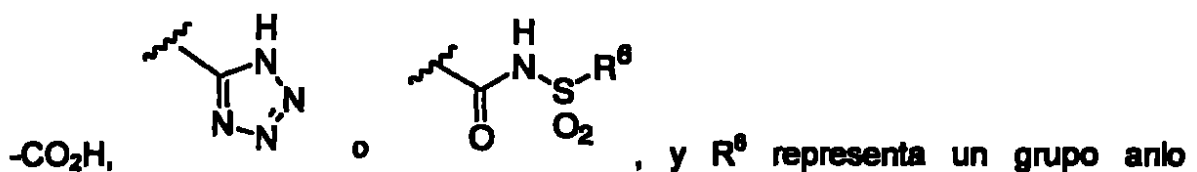
Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el

25 que R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo

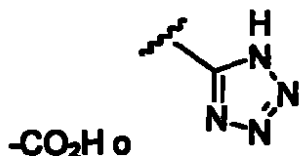
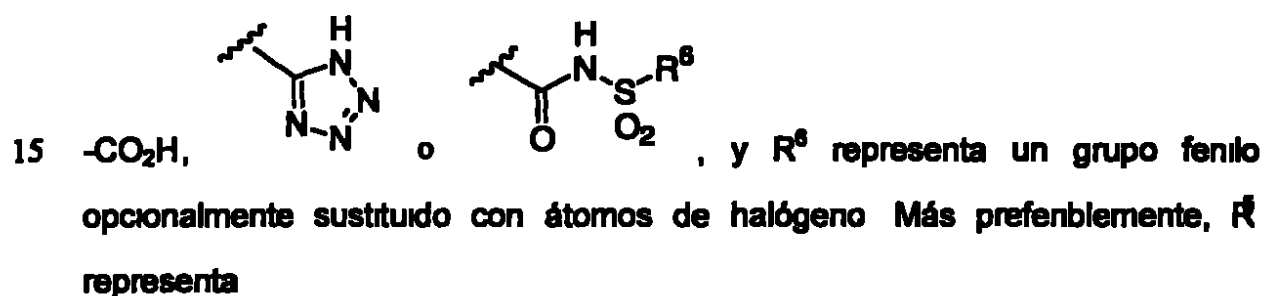
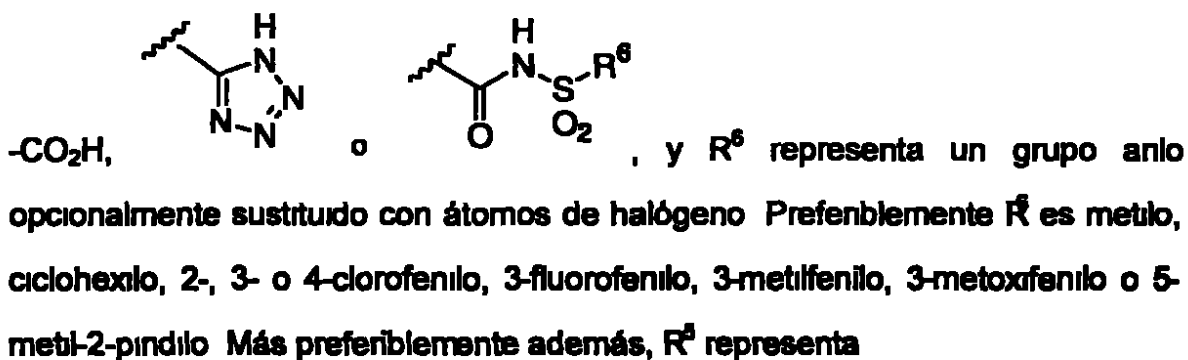
alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) Más preferiblemente, R^3 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo) y R^4 representa un átomo de hidrógeno Más preferiblemente, R^3 representa un grupo metilo y R^4 representa un átomo de

5 hidrógeno

Un compuesto prefendo de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que R^5 representa



10 preferiblemente, R^5 representa



En la definición de B, anillo es preferiblemente fenilo o naftilo y heteroanillo es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos de nitrógeno o 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno y/o 1 heteroátomo de oxígeno o 1 de azufre

- 5 Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable de la Fórmula (I) se selecciona entre los grupos preferidos para cada variable. Los compuestos aún más preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable en la Fórmula (I) se selecciona entre los grupos más preferidos para cada variable.
- 10 Un compuesto individual preferido de esta invención se selecciona entre
- ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil] amino)etil)benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 15 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil] amino)etil)benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil] amino)etil)benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil] amino)etil)benzoico,
 20 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,

- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-{3-(1,3-tiazol-2-il)]fenoxi}]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-clorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- 20 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)]pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,

- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-pindin-2-ilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-pindin-2-ilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-pindin-4-ilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 20 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- 25 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,

- ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-fenoxi-pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 5 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 10 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 Un compuesto individual más prefendo de esta invención se selecciona entre
 15 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 20 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico,
 25 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico

- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 20 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 25 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,

- ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoi]amino]etil)benzoico,
- ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoi]amino]etil)benzoico,
- ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-fenoxi-pindin-3-il]carbonil]amino]etil)benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Síntesis General

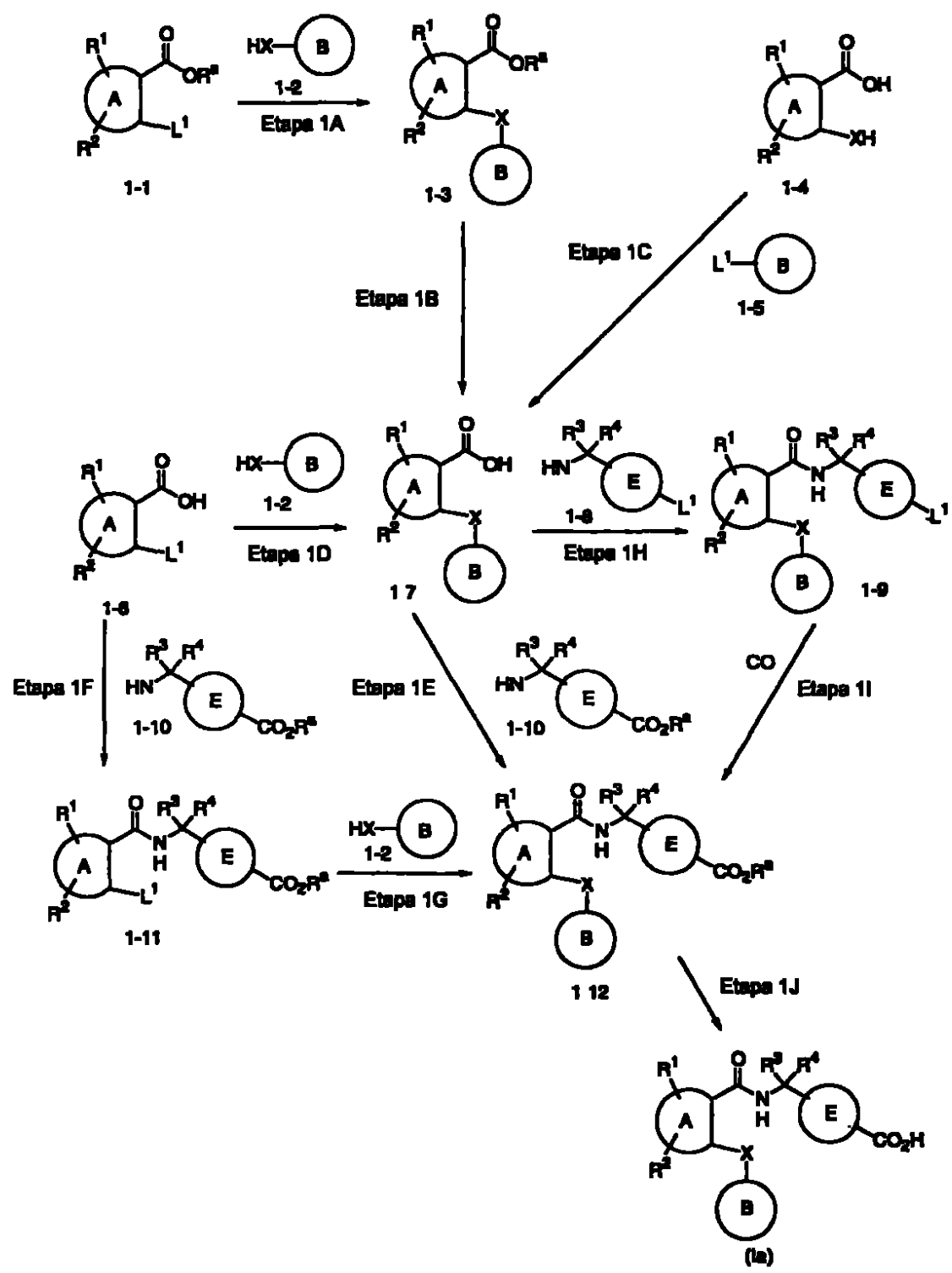
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante diversos procedimientos conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo como se muestra en los siguientes Esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, de R^1 a R^8 y A, B, E y X en los Esquemas de reacción y en la descripción que les sigue son tal y como se han definido
- 20 previamente. El término "grupo protector", como se usa a continuación en este documento, significa un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona entre los grupos protectores de hidroxilo o amino típicos descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T W Greene y col., (John Wiley & Sons, 1991),

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I)

Esquema 1

Este Esquema ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ia) en la
5 que R⁵ representa -CO₂H

Esquema 1



En la fórmula anterior, L¹ representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, un grupo alcanosulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, un

grupo anilsulfonilo tal como un grupo *p*-toluenosulfonilo, un grupo haloalcanosulfonilo tal como un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo de ácido bórico, R^a representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono, y todos los

5 otros símbolos son como se han definido anteriormente

Etapas 1A

En esta Etapa, un compuesto de fórmula 1-3 puede prepararse por reacción de acoplamiento de un compuesto éster de fórmula 1-1 con un compuesto cíclico de fórmula 1-2 en un disolvente inerte

- 10 La reacción de acoplamiento puede realizarse en ausencia o presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Una base preferida se selecciona, por ejemplo, entre un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butoxido potásico, carbonato sódico,
- 15 carbonato de cesio o carbonato potásico, 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), *tert*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP), fluoruro de cesio (CsF), fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, pindina o dimetilaminopindina
- 20 Los disolventes inertes en la reacción preferidos incluyen, por ejemplo, acetona, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, nitrometano, pindina, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, sulfolano, *N*-metilpirrolidinona (NMP), metil etil cetona (2-
- 25 butanona), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME) o mezclas de los

mismos Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente a 150°C Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 1 hora a 10 horas Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador metálico tal como cobre (por ejemplo, cobre bronce o yoduro cuproso) y níquel

Cuando L¹ representa un grupo ácido bórico, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado para formar el compuesto de fórmula 1-3 por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada que conocen los especialistas en la bibliografía (por ejemplo, Lam, P Y S , Clark, C G , Saubern, S, Adams, J, Winters, M P , Chan, D.M T , Combs, A , *Tetrahedron Lett* , 1998, 39, 2941-2944 , Kiyomori, A , Marcoux, J , Buchwald, S L , *Tetrahedron Lett.*, 1990, 40, 2657-2660, Lam, P Y S , Deudon, S , Avenill, K M , Li, R , He, M Y , DeShong, P , Clark, C G , *J Am Chem Soc* , 2000, 122, 7600-7601 , Collman, J P , Zhong, M , *Org Lett* , 2000, 2, 1233-1236) Un catalizador de reacción prefendo se selecciona, por ejemplo, entre tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre(0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II)

Etapas 1B

En esta Etapa, un compuesto ácido de fórmula 1-7 puede prepararse por hidrólisis del compuesto éster de fórmula 1-3 en un disolvente

La hidrólisis puede realizarse por procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol, éteres tales como tetrahydrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano, amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfolictnamida, y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, normalmente de 20°C a 65°C en un periodo de tiempo de 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

La hidrólisis también puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de haluros de hidrógeno, tal como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfato de pindio, y ácido carboxílico tal como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol, éteres tales como tetrahydrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano, amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfolictnamida, y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, normalmente de 20°C a 65°C en un periodo de tiempo de 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

Etapas 1C

En esta Etapa, el compuesto ácido de fórmula 1-7 también puede prepararse por reacción de acoplamiento de un compuesto ácido de fórmula 1-4 con un compuesto cíclico de fórmula 1-5. Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1A del Esquema 1.

Esquema 1D

En esta Etapa, el compuesto ácido de fórmula 1-7 también puede prepararse por reacción de acoplamiento de un compuesto ácido de fórmula 1-6 con un compuesto cíclico de fórmula 1-2. Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1A del Esquema 1.

Etapa 1E

En esta Etapa, un compuesto amida de fórmula 1-12 puede prepararse por reacción de acoplamiento de un compuesto amina de fórmula 1-10 con el compuesto ácido de fórmula 1-7 en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Si se desea, esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxi-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona, nitrómetano, DMF, sulfolano, DMSO, NMP, 2-butanona, acetonitrilo,

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroforno, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción concreta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material o reactivo de partida usado. Sin embargo, en general, se ha encontrado conveniente realizar la reacción a una temperatura de -20°C a 100°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a 60°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. Sin embargo, dado que la reacción se efectúa en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

Los agentes de acoplamiento adecuados son aquellos que se usan típicamente en la síntesis peptídica incluyendo, por ejemplo, diimidias (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida soluble en agua (WSC)), 2-etoxi-*N*-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpindinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), dietilazodicarboxilato trifenilfosfina, dietilcianofosfato, dietilfosfonilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpindinio, *N,N'*-carbonildiimidazol, benzotriazol-1-il dietil fosfato, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y trietilamina. El compuesto amida de fórmula 1-12 puede

formarse mediante un haluro de acilo, que puede obtenerse por reacción con agentes halogenantes tales como cloruro de oxalilo, oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo. El haluro de acilo resultante puede transformarse en el correspondiente compuesto amida por tratamiento con el compuesto amina de fórmula 1-10 en condiciones similares a las descritas en esta Etapa

Etapas 1F

En esta Etapa, el compuesto amida de fórmula 1-11 puede prepararse por reacción del compuesto ácido de fórmula 1-6 con el compuesto amina de fórmula 1-10. Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1E del Esquema 1

Etapas 1G

En esta Etapa, el compuesto amida de fórmula 1-12 también puede prepararse por reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula 1-11 con el compuesto ciclico de fórmula 1-2. Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1A del Esquema 1

Etapas 1H

En esta Etapa, un compuesto amida de fórmula 1-9 puede prepararse por reacción de acoplamiento del compuesto ácido de fórmula 1-7 con el compuesto amino de fórmula 1-8. Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1E del Esquema 1

Etapas 1I

En esta Etapa, el compuesto amida de fórmula 1-12 también puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto amida de fórmula 1-9 con monóxido de carbono y alcohol (por ejemplo metanol o etanol) en presencia de un catalizador y/o base en un disolvente inerte

5 Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen reactivos de paladio tales como acetato de paladio y dibencilacetona de paladio. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y trietilamina. Si se desea, esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina o 1,3-bis-
10 (difenilfosfino)propano (DPPP)

La reacción se realiza normal y preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta
15 cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetona, nitrómetano, DMF, sulfolano, DMSO, NMP, 2-butanona, acetonitrilo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y
20 la temperatura de reacción concreta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material o reactivo de partida usado. Sin embargo, en general, se ha encontrado conveniente realizar la reacción a una temperatura de -20°C a 150°C, más preferiblemente de 50°C a 80°C. El tiempo
25 requiriendo para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de

muchos factores, en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados Sin embargo, dado que la reacción se efectúa en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 30 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 1 hora a 10 horas, será
5 normalmente suficiente

Etapas 1J

En esta Etapa, un compuesto ácido de fórmula la puede prepararse por hidrólisis del compuesto éster de fórmula 1-12

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma
10 forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1B del Esquema 1

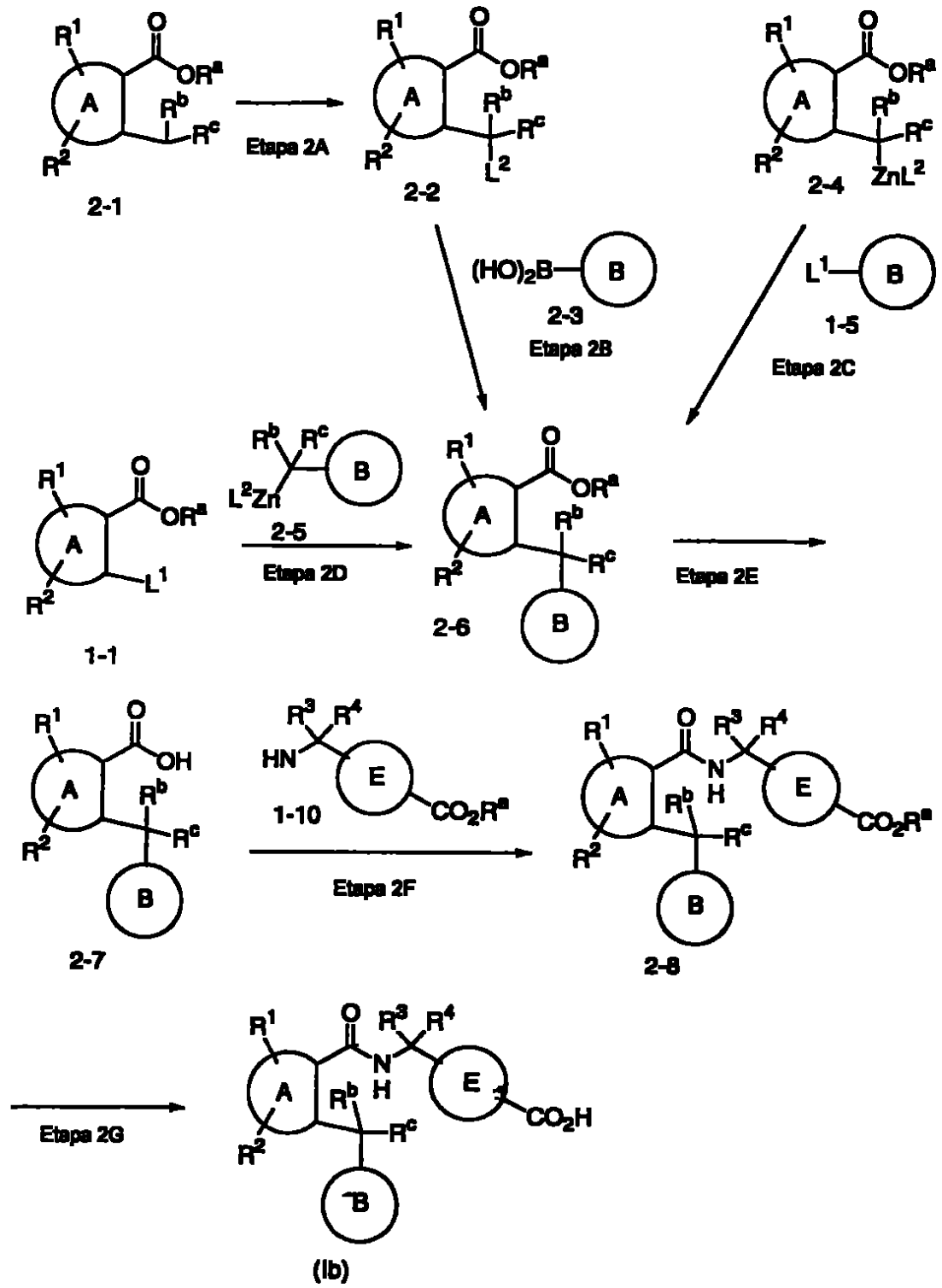
Esquema 2

Este Esquema ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ib) en

los que R^a representa $-CO_2H$, y X representa un grupo de fórmula
15 en la que R^b y R^c representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono



Esquema 2



En la fórmula anterior, L² representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente

Etapas 2A

- 5 En esta Etapa, un compuesto éster cíclico 2a quilo de fórmula 2-1 puede transformarse en un compuesto con un grupo saliente L² de fórmula 2-2 en condiciones que conocen los especialistas en la técnica

El compuesto halogenado 2-2 puede prepararse generalmente por halogenación con un reactivo halogenante en un disolvente inerte en la
10 reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen tales como disolventes orgánicos acuosos o no acuosos tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, alcoholes tales como metanol o etanol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y ácido acético. Los reactivos halogenantes adecuados incluyen,
15 por ejemplo, bromo, cloro, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, tribromuro de bis(dimetilacetamida)hidrógeno, tribromuro de tetrabutilamonio, bromuro de bromodimetilsulfonio, bromuro de hidrógeno-peróxido de hidrógeno, nitrodibromoacetonitrilo o bromuro de cobre (II). La reacción puede realizarse a una temperatura de 0°C a 200°C, más
20 preferiblemente de 20°C a 120°C. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

Etapas 2B

En esta Etapa, un compuesto de fórmula 25 puede prepararse por reacción de acoplamiento del compuesto halogenado de fórmula 22 con un compuesto de ácido bórico de fórmula 23 en un disolvente inerte

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos
5 aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, nitrobenceno y pindina, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, tetrahidrofurano y dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y agua

10 La reacción puede realizarse a una temperatura de -100°C a 250°C, más preferiblemente de 0°C a temperatura de reflujo. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente de 20 minutos a 5 días, será normalmente suficiente, de 1 minuto a un día, preferiblemente de 1 hora a 10 horas

15 Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. No existe igualmente ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los catalizadores usados y puede usarse igualmente cualquier catalizador utilizado normalmente en reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales catalizadores incluyen tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II),
20 cobre(0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetonitrildicloropaladio (0),

bis(dibencilidenacetona)paladio (0), *trans*-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II)

Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de tales agentes aditivos incluyen *trans*-trifenilfosfina, *trans*-*tert*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, *trans*-2-fenilfosfina, *trans*-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)fenilo o *trans*-trifenilarsina.

Esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base. Igualmente, no existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas y puede usarse cualquier base usada habitualmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de talio (I), etóxido sódico, *tert*-butoxido potásico, acetato potásico, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, pindina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecan, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)pindina, *tri*-etilamina, *tri*-butilamina, *diisopropil*-etilamina, *N*-metilmorfolona y *N*-metilpiperidina.

Esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un reactivo deshidratante. Igualmente, no existe ninguna restricción sobre la naturaleza del reactivo deshidratante usado y puede usarse igualmente cualquier reactivo deshidratante usado habitualmente en reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales reactivos deshidratantes incluyen tamices moleculares.

Etapas 2C

En esta etapa el compuesto de fórmula 27 puede prepararse por reacción de acoplamiento de un compuesto de zinc de fórmula 24 con un compuesto de fórmula 1-5 en un disolvente inerte

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, nitrobenceno y pindina, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido

Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. Los ejemplos de tales catalizadores adecuados incluyen diclorobis(trifenilfosfina)níquel, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre(0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitril)dicloropaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II)

La reacción puede realizarse a una temperatura de -50°C a 150°C, preferiblemente aproximadamente de -10°C a 80°C durante un periodo de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas

Etapas 2D

En esta Etapa, el compuesto de fórmula 2-7 puede prepararse por reacción de acoplamiento de un compuesto de zinc de fórmula 26 con el compuesto de fórmula 1-1 en un disolvente inerte

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 2C del Esquema 2

Etapa 2E

En esta Etapa, un compuesto ácido de fórmula 28 puede prepararse por hidrólisis del compuesto éster de fórmula 2-7

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1B del Esquema 1

Etapa 2F

En esta Etapa, un compuesto amida de fórmula 29 puede prepararse por reacción de acoplamiento del compuesto ácido de fórmula 28 con el compuesto amino de fórmula 1-10

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1E del Esquema 1

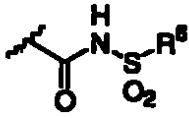
Etapa 2F

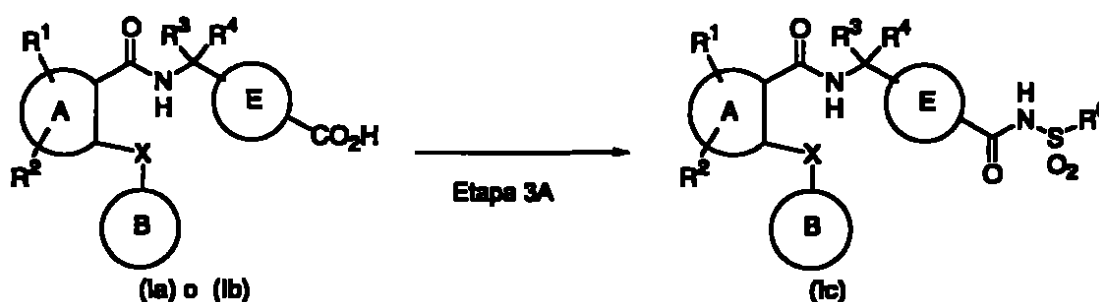
En esta Etapa, un compuesto ácido de fórmula 1b puede prepararse por hidrólisis del compuesto éster de fórmula 2-9

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1B del Esquema 1

Esquema 3

Este Esquema ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ic) en los

que R^5 representa , y R^6 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, un grupo anillo o un grupo heteroanillo

Esquema 3

En la fórmula anterior, todos los símbolos tienen el significado definido anteriormente

10 Etapa 3A

En esta Etapa, el compuesto deseado de fórmula Ic puede prepararse por reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula Ia o Ib, preparado como se describe en la Etapa 1J del Esquema 1 y en la Etapa 2F del Esquema 2, respectivamente, con un compuesto de fórmula $R^6SO_2NH_2$ en un disolvente

15 inerte

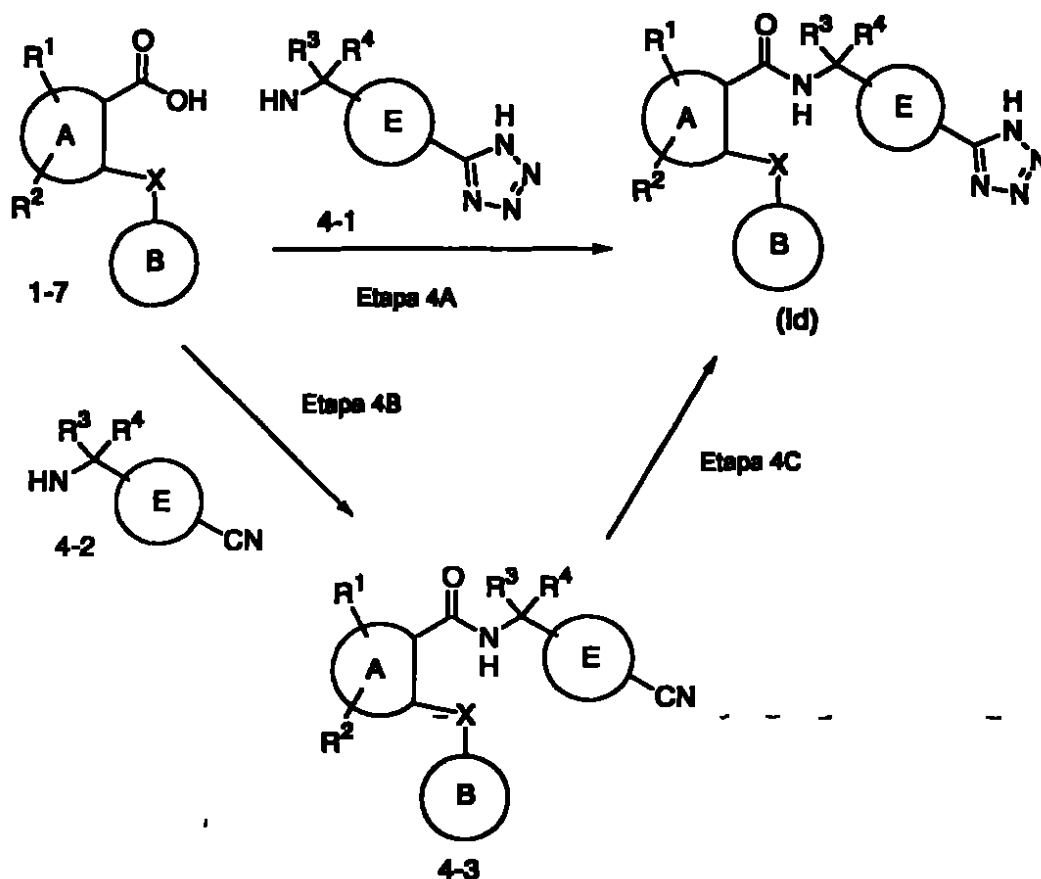
Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1E del Esquema 1

Esquema 4

Este Esquema ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Id) en los



Esquema 4



5 En la fórmula anterior todos los símbolos tienen los significados definidos anteriormente

Etapa 4A

En esta Etapa, un compuesto tetrazol de fórmula Id puede prepararse por acoplamiento del compuesto ácido de fórmula 1-7 con un compuesto amino de

10 fórmula 4-1

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1E del Esquema 1

Etapas 4B

- 5 En esta Etapa, un compuesto amida de fórmula 43 puede prepararse por acoplamiento del compuesto ácido de fórmula 17 con un compuesto amino de fórmula 4-2

Esta reacción es esencialmente la misma y puede realizarse de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1E del Esquema 1

Etapas 4C

En esta Etapa, el compuesto tetrazol de fórmula 1d también puede prepararse transformando un grupo nitrilo del compuesto de fórmula 43 en el grupo tetrazol en un disolvente inerte

- 15 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno, DMF, DMSO, 2-metoxietanol, agua y THF. Los ejemplos de reactivos adecuados de formación de tetrazol incluyen azida sódica, azida de litio, azida de trialkilestano (alkilo es típicamente metilo o butilo) y trimetilsililazida. Esta reacción puede realizarse en presencia o
- 20 ausencia de un catalizador. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen óxido de dialkilestano (alkilo es típicamente metilo o butilo), clorhidrato de alquilamino, bromhidrato de alquilamino o cloruro de litio. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un ácido o una base. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trimetilamina, trietilamina y *N,N*-
- 25 diisopropiletilamina. Los ejemplos de ácido adecuados incluyen cloruro de

amonio, cloruro de hidrógeno, cloruro de aluminio o bromuro de zinc. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 50°C a 200°C, preferiblemente de aproximadamente 80°C a 150°C durante un periodo de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 30 horas. Si se desea, esta reacción puede
5 realizarse en un tubo con cierre hermético

Los materiales de partida en las síntesis generales mencionadas anteriormente pueden estar disponibles comercialmente u obtenerse por procedimientos convencionales que conocen los especialistas en la técnica

En los Esquemas anteriores 1 a 4, los ejemplos de disolventes adecuados
10 incluyen una mezcla de dos o más de los disolventes descritos en cada Etapa

Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios en los procedimientos de preparación mencionados anteriormente pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales tales como recristalización o purificación cromatográfica

Además, se puede esperar que los compuestos de fórmula (I) tengan
15 efectos terapéuticos más eficaces cuando se coadministran con un AINE selectivo de COX-2

Además, la presente invención también abarca una combinación para el tratamiento de la inflamación, artritis reumatoide, dolor, resfriado común, osteoartritis, dolor neuropático, tumor cerebral, diuresis o similar, que
20 comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo y un AINE selectivo para la COX2

Los compuestos de esta invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más ingredientes terapéuticos seleccionados entre
25 un AINE selectivo para COX-2, selectivo para COX-1 o no selectivo, opioides,

anticonvulsivos, antidepresivos, anestésicos locales, fármacos antireumatoídes que modifican la enfermedad o esteroides

La combinación con un AINE selectivo para COX2 está particularmente favorecida particularmente para el uso en la profilaxis y tratamiento de dolor y artritis. Los ejemplos de AINE selectivo de COX2 son nimesulide, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como antagonistas del receptor de prostaglandina E_2 , preferiblemente como antagonistas del receptor EP_4 . Preferiblemente, estos compuestos son útiles como analgésicos, anti-inflamatorios, diuréticos y similares, en sujetos mamíferos, especialmente seres humanos en necesidad de tales agentes. La afinidad, actividades antagonistas y actividad analgésica pueden demostrarse respectivamente con los siguientes ensayos

Procedimientos para evaluar las actividades biológicas

15 Ensayos *in vitro*

Ensayo de unión al receptor EP humano en la membrana celular

Expresión estable de receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293)

Los clones de ADNc de los receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos se obtienen por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de bibliotecas de ADNc de riñón o corazón de rata (Clontech).

Las células de riñón embrionario humano (HEK 293) se transfectan de forma estable con vectores de expresión para los receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos de acuerdo con el procedimiento descrito en el artículo, The journal of biological chemistry vol 271 N° 39, pág 23642-23645

Preparación de fracción de membrana

El transfectante de EP1, 2, 3 y 4 se cultiva en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10% penicilina 50 U/ml, estreptomycin 50 µg/ml y 500 µg/ml de G418 (medio de selección) a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire. Para la preparación de la membrana, las células se recogen con solución salina con tampón fosfato (PBS) y se centrifugan a 400 x g durante 5 minutos. El gránulo se suspende con PBS fría (4°C) que contiene 1/100 volumen de cóctel inhibidor de proteasa (SIGMA) (fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo AEBSF) 1 mM, Aprotinina 0,8 µM, Leupeptina 22 µM, Bestatina 40 µM, Pepstatina A 15 µM y E-64 14µM. Las células se lisan con un alterador celular ultrasónico durante una sonicación de 60 segundos. Después la mezcla de células se centrifuga a 1 000 x g durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifuga a 160 000 x g durante 30 minutos a 4°C. El gránulo se resuspende en tampón de ensayo (ácido 2-morfolinoetanosulfónico 10 mM (MES)-KOH, ácido etilendiamina tetracético 1 mM (EDTA), MgCl₂ 10 mM, pH 6,0) y se determina la concentración de proteína mediante el procedimiento Bradford (ensayo Bio-Rad). Esta preparación de membrana se almacena a -80°C en el congelador hasta su uso en el ensayo de unión.

Ensayo de unión

Ensayo de unión a membrana

Los ensayos de unión a membrana [³H]-PGE₂ se realizan en la mezcla de reacción de MES/KOH 10 mM (pH 6,0), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, [³H]-PGE₂ 1 nM (Amersham TRK431, 164 Ci/mmol), 2-10 µg de proteína de fracción de membrana (transfectado EP1, 2, 3 y 4 humano/HEK293) y

compuesto de prueba (volumen total es 0,1 ml en placa de polipropileno de 96 pocillos) La incubación se realiza durante 60 minutos a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Printed Filtermat B, 1205404, fibra de vidrio, doble espesor, tamaño 102 x 258 mm, Wallac Inc, prehumedecida en polietilenoimina al 0,2%) Los filtros se lavan con tampón de ensayo y se determina el [^3H]-PGE₂ residual unido al filtro mediante recuento por escintilación líquida (1205 Betaplate™) La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica que se determina en presencia de PGE₂ 10 μM

Ensayo AMPc en transfectante humano EP₄

Las células HEK293 que expresan los receptores EP₄ humanos (células hEP₄) se mantienen en DMEM que contiene FBS al 10% y 500 $\mu\text{g/ml}$ de geneticina Para recoger las células hEP₄, el medio de cultivo se aspira y se lavan las células en matraces de 75 cm² con 10 ml de solución salina con tampón fosfato (PBS) Se añaden 10 ml más de PBS a las células y se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente Las células EP₄ humanas se recogen con pipeta y se centrifugan a 300 x g durante 4 minutos Las células se resuspenden en DMEM sin rojo neutro a una densidad de 7×10^5 células/ml que contiene IBMX 0,2 mM (inhibidor PDE), PGE₂ 1 nM y compuestos de prueba en tubos PCR y se incuban a 37°C durante 10 minutos La reacción se interrumpe calentando a 100°C durante 10 minutos con un ciclador térmico La concentración de AMPc en las mezclas de reacción se determina con el Kit SPA AMPc (Amersham) o cAMP Screen™ (Applied Biosystems) de acuerdo con las instrucciones del fabricante

Referencia Eur J Pharmacol 340 (1997) 227-241

Tabla Resultado del ensayo de unión al receptor EP humano (en condiciones de tampón ácido e hipotónico, tampón MME) y ensayo funcional

Número de Ejemplo	Ensayo de unión hEP4	Ensayo funcional EP4 humano
	Ki (nM)	CI ₅₀ (nM) frente a PGE ₂ 1 nM
45	0,3	28
48	1,0	19
55	0,7	20
56	20	820
57	92	1800 (75% Inh @ 5000 nM)
68	2,4	43
74	4,0	140
76	1,8	100
79	0,7	21
148	0,7	3,8

5

Ensayos In Vivo

Hiperalgesia mecánica inducida con carragenina en ratas

Se mantuvo en ayunas a ratas SD macho de 4 semanas durante una noche. La hiperalgesia se indujo por inyección intraplantar de λ -carragenina (0,1 ml de suspensión p/v al 1% en solución salina, Zushikagaku). Los compuestos de prueba (1 ml de metilcelulosa al 0,1%/100 g de peso corporal) se administraron oralmente 5,5 horas después de la inyección de carragenina.

El umbral de dolor mecánico se midió con un medidor de analgesia (Ugo Basile) 4, 5, 6,5 y 7,5 horas después de la inyección de carragenina y se calculó el cambio en el umbral de dolor

Referencia Randall L O & Selitto I J , Arch Int Pharmacodyn 111, 409-419,
5 1957

Hiperalgesia térmica inducida con Prostaglandina E₂ (PGE₂) en ratas

Se mantuvo en ayunas a ratas SD macho de 4 semanas durante una noche La hiperalgesia se indujo por inyección intraplantar de 100 ng de PGE₂ en etanol al 0,05%/solución salina (100 µl) en la pata trasera derecha de las
10 ratas A los animales se les administró oralmente o de forma intravenosa vehículo (po metilcelulosa al 0,1%, iv DMSO al 10%/solución salina) o un compuesto de prueba antes de la inyección de PGE₂ respectivamente Las ratas se introdujeron en jaulas de plástico del aparato de prueba plantar (Ugo Basile) y la fuente de calor radiante móvil se enfocó sobre la pata trasera
15 derecha de las ratas La latencia térmica de retirada de la pata (en segundos) se midió 15 minutos después de la inyección de PGE₂

Referencia Hargreaves K y col , Pain 32, 77-88, 1988

SUSTANCIA FÁRMACO

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula
20 (I) incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman con ácidos que forman sales no tóxicas Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato gluconato, glucuronato,
25 hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro,

yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/dihidrógenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato

- 5 Las sales básicas adecuadas se forman con bases que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Para un repaso de las sales adecuadas, véase "Handbook of
10 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth,
(Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002)

- Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando soluciones de compuesto de fórmula (I) y la base o ácido deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar en
15 la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado o casi no ionizado.

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

- También están dentro del alcance de la invención los clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, al contrario que en los
25 solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes

en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos de fármacos que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, 5 parcialmente ionizados o no ionizados. Para revisar tales complejos véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (Agosto 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencia a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

10 Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) tal y como se han definido anteriormente en este documento, polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen a continuación en este documento y compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos.

15 Como se ha afirmado, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento.

También están dentro del alcance de la invención los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Por tanto, ciertos derivados de 20 compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o nula actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, dar lugar a compuestos de fórmula (I) que tiene la actividad deseada por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan profármacos. Puede encontrarse información adicional sobre el uso de 25 profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol 14, ACS

Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed E B Roche, American Pharmaceutical Association)

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985)

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen

10 (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, por sustitución del hidrógeno con alquilo (C₁-C₈),

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter de la misma, por ejemplo, por sustitución del hidrógeno con alcanoximetilo (C₁-C₈), y

15 (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida de la misma, por ejemplo, por sustitución de uno o ambos hidrógenos con alcanolio (C₁-C₁₀)

20 En las referencias mencionadas anteriormente pueden encontrarse otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos

Por último, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alquénico, es posible formar isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*) y cuando el compuesto
5 contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático tal como un grupo tetrazolilo, puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Debe entenderse que un único compuesto puede mostrar más un tipo de isomería

Están incluidos dentro del alcance de esta invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los
10 compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. 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, DL-tartrato o DL-arginina.

15 Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica, por ejemplo, cristalización fraccionada y cromatografía.

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

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un
25 alcohol o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto

ácido o básico, una ácido o base tal como ácido tartánico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y transformar uno o ambos de los diastereoisómeros en el/los correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios que conocen los especialistas en la técnica.

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

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse con técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

La presente invención también incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tiene el mismo número atómico pero distinta masa atómica o número másico de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F ,

- yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan isótopos radiactivos son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos radiactivos de hidrógeno, es decir ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito debido a su facilidad de incorporación y detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar cierta ventaja terapéutica como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N pueden ser útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados con isótopos adecuados en lugar de los reactivos no marcados empleados anteriormente.

Los solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de la cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

25 FÁRMACO PRODUCTO

Los compuestos de la invención dirigidos al uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como lechos sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado con nebulizador o
5 secador por evaporación. Puede usarse el secado por microondas o radiofrecuencia para este propósito.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o en forma de cualquier
10 combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular
15 de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y de la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y
20 procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La
25 administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en

el tracto gastrointestinal o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen
 5 formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo las rellenas de líquido), chicles, multi- y nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, nebulizadores y formulaciones líquidas

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y
 10 elixires Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por
 15 ejemplo, a partir de un sobre

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución y disgregación rápidas tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001)

20 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede ser del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico,
 25 carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa

sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso

5 de la forma de dosificación

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades de cohesión a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado con nebulizador, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato

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

20 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor

Un ejemplo de comprimidos contiene hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o por fusión, congelarse por fusión, o extrudirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta, puede estar incluso encapsulada

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol 1", de H Lieberman y L Lachman, Marcel Dekker, N Y, N Y, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)

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

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 6 106 864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía, partículas osmóticas y recubiertas se

encuentran en Verma y col, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el flujo sanguíneo, en el musculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intrapentoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la
10 administración parenteral incluyen inyectoras con agujas (incluyendo microagujas), inyectoras sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden
15 formularse de forma más apropiada como solución estéril no acuosa o en forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas
20 farmacéuticas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas tales como, la incorporación de agentes de mejora de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido isotrópico para la administración en forma de depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

10 ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de forma tópica en la piel o mucosa, esto es, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse 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 de administración tópica incluyen administración por iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, PowderJect™, Bioject™).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación

modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de forma intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solo o en mezcla, por ejemplo, en mezcla seca con lactosa o en forma de partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) en un inhalador de polvo seco o en nebulizador aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, nebulizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, nebulizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o extensión de la liberación del ingrediente activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usarlo en una formulación de polvo seco o formulación de suspensión, el fármaco producto se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido,

procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado con nebulizador

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para
5 contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como H-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa,
10 sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede
15 comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Entre los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol se incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica a aquellas
20 formulaciones de la invención pretendidas para administración por inhalación/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de

liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una
5 cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de 1 μg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 1 μg a 10 mg que puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

10 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional pero pueden usarse otras alternativas diversas según sea apropiado.

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

ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles
25 absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas,

lentes y sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

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

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma,

ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes Internacionales de Patente N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148

KIT COMPUESTO POR PARTES

Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos
5 activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la invención que puedan combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de kit adecuada para la coadministración de las composiciones

10 De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de hoja de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de tipo
15 blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en distintos intervalos de dosificación o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para mejorar la aceptación, el kit
20 comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio

DOSIFICACIÓN

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,1 mg a 3 000
25 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, de la vía

de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 3 000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,1 mg a 1 000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse

5 en una única dosis o en dosis divididas

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso está fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos

10 Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico

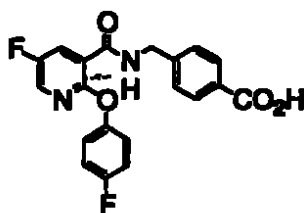
EJEMPLOS

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario, todas las operaciones se
15 realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C, la evaporación del disolvente se realizó usando un rotavapor a presión reducida con un baño a temperatura de hasta 60°C, las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan solamente como ilustración, los puntos de fusión (pf) dados no están corregidos (el
20 polimorfismo puede generar distintos puntos de fusión), la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se comprobó mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas TLC recubiertas con gel de sílice Merck 60 F₂₅₄), espectrometría de masa, espectro de resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los
25 rendimientos se dan solamente con propósitos ilustrativos. La cromatografía en

columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (malla 230400 ASTM) Los datos del espectro de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) Los datos de espectro de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass) Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrofotómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (espectrofotómetro JEOL JNM-LA 300) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente a menos que se indique lo contrario, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm), las abreviaturas convencionales usadas son s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, quint = quintete, m = multiplete, a = ancho, etc El espectro IR se midió con un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470) Los símbolos químicos tienen sus significados habituales, pe (punto de ebullición), pf (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq (equivalente(s)), cuant (rendimiento cuantitativo)

EJEMPLO 1

ÁCIDO 4-((1(5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



20

ETAPA 1. 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

290
291

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (2,61 g, 14,9 mmol), 4-fluorofenol (2,02 g, 18 mmol), carbonato potásico (4,56 g, 33 mmol), bronce cobre (211 mg, 3,3 mmol) y yoduro cuproso (230 mg, 1,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico 2 N (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato sódico). Después de la retrada del disolvente, el aceite residual se disolvió en metanol (50 ml). A la solución se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) produciendo 2,63 g (67%) del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,11 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 7,7, 3,1 Hz), 7,11-7,07 (4H, m), 3,96 (3H, s), EM (ENI) m/z 266 (M + H)⁺.

ETAPA 2 Ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico

A una solución agitada de 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (etapa 1, 2,63 g, 9,9 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. Después de enfriar, el valor del pH se ajustó a 4,0 con la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró produciendo 2,26 g (91%) del compuesto del título en forma de sólidos blanquecinos. ¹H-

29/292

RMN (CDCl₃) δ 8,25 (1H, dd, J = 7,5, 3,1 Hz), 8,16 (1H, d J = 3,1 Hz), 7,16-7,13 (4H, m), EM (ENI) m/z 252 (M + H)⁺

ETAPA 3 4-(((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato de metilo

- 5 A una solución agitada de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 2, 300 mg, 1,2 mmol) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (284 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (670 mg, 3,5 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (368 mg, 2,4 mmol) y
- 10 trietilamina (3 ml) Después de agitarse durante una noche, la reacción se inactivó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron El residuo restante se purificó por cromatografía en
- 15 columna ultrarrápida en gel de sílice (50 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) produciendo 407 mg (85%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,39 (1H, dd, J = 8,3, 3,1 Hz), 8,28 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,05 (4H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,91 (3H, s), EM (ENI) m/z 399 (M +
- 20 H)⁺, 397 (M - H)⁻

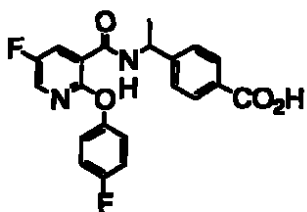
ETAPA 4 Ácido 4-(((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoico

- A una solución agitada de 4-(((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato de metilo (etapa 3, 407 mg, 1,02 mmol) en
- 25 metanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2

ml) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron. Los sólidos residuales se recrystalizaron en acetato de etilo produciendo 248 mg (64%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,40 (1H, dd, $J = 8,3, 3,1$ Hz), 8,30 (1H, s a), 8,098,04 (3H, m), 7,45 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,17-7,06 (4H, m), 4,79 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), EM (EI) m/z 384 (M^+), (ENI) m/z 385 ($\text{M} + \text{H}^+$), 383 ($\text{M} - \text{H}^-$)

EJEMPLO 2

ÁCIDO 4-[1-(5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 N-[1-(4-bromofenil)etil]-5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 2 del Ejemplo 1) y [1-(4-bromofenil)etil]amina. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,31 (1H, ddd, $J = 8,2, 3,1, 0,9$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,03 (1H, dd, $J = 3,1, 1,1$ Hz), 7,45 (2H, dd, $J = 7,0, 0,9$ Hz), 7,257,09 (6H, m), 5,28 (1H, dc, $J = 7,2, 7,0$ Hz), 1,57 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 433 ($\text{M} + \text{H}^+$), 431 ($\text{M} - \text{H}^-$)

ETAPA 2 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

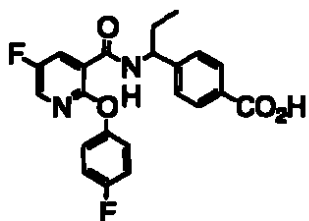
Una mezcla de *N*-[1-(4-bromofenil)etil]-5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 1, 398 mg, 0,92 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (38 mg, 0,09 mmol), acetato de paladio (II) (21 mg, 0,09 mmol), trietilamina (0,38 ml, 2,76 mmol), *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y metanol (4 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas en una atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con agua (60 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) produciendo 296 mg (78%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,32 (1H, dd, J = 8,1, 3,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,04, 7,99 (3H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,13 (4H, m), 5,38 (1H, dc, J = 7,3, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H).

ETAPA 3 Ácido 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 3,1, 1,3 Hz), 8,02 (1H, ddd, J = 7,9, 3,1, 1,3 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,30-7,24 (4H, m), 5,18 (1H, dc, J = 7,9, 7,0 Hz), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H).

EJEMPLO 3

ÁCIDO 4-[1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)PROPI]BENZOICO



5 **ETAPA 1 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)propil]benzoato de metilo**

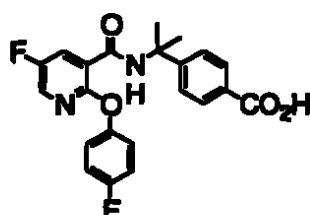
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4(1-aminopropil)benzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,33-8,26 (2H, m), 8,05-7,99 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,15 (4H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,90 (3H, s), 1,92 (2H, dc, J = 7,3, 7,3 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), EM (ENI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)

15 **ETAPA 2 Ácido 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)propil]benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)propil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 7,9, 3,1 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30, 7,21 (4H, m), 4,96 (1H, c, J = 7,7 Hz), 1,77 (2H, dc, J = 7,7, 7,2 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁺

EJEMPLO 4

ÁCIDO 4-[1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)-1-METILETIL]BENZOICO



5 **ETAPA 1** 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)-1-metiletil]benzoato de metilo

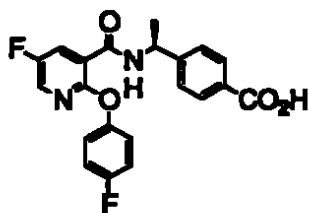
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4-(1-amino-1-metiletil)benzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,33 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 8,04 7,99 (3H, m), 7,51 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz); 7,187,16 (4H, m), 3,90 (3H, s), 1,80 (6H, s), EM (ENI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)-1-metiletil]benzoico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)-1-metiletil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,82 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 7,9, 3,1 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,297,27 (4H, m), 1,65 (6H, s), EM (ENI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻

EJEMPLO 5

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]amina (10,00 g, 50,0 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,45 g, 52,5 mmol), trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (300 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano frío produciendo 14,73 g (98%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,47-7,42 (2H, m), 7,18 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,30 (2H, s a), 1,41 (12H, s a).

ETAPA 2 4-[(1S)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (etapa 1, 14,73 g, 49,1 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (2,03 g, 4,91 mmol), acetato de paladio (II) (1,10 g, 4,91 mmol), trietilamina (20,5 ml, 147 mmol), *N,N*-dimetilformamida (120 ml) y metanol (180 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas en una atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (800 ml) y se lavó con agua (500 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5/1) produciendo 12,83 g (94%) de los

compuestos del título en forma de sólidos blancos ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,02-7,99 (2H, m), 7,37 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,83 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 1,461,42 (12H, m)

ETAPA 3 Clorhidrato de 4-[(1S)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino] etil]benzoato de metilo

- 5 Se trató 4-[(1S)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino] etil]benzoato de metilo (12,83 g, 45,9 mmol) con ácido trifluoroacético (100 ml) y diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de retirar el disolvente, el residuo se diluyó con una solución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo dando 9,40 g (95%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (2H, s a), 8,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,49 (1H, c, $J = 6,9$ Hz), 3,87 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 6,9$ Hz).

- 15 ETAPA 4 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridinico (etapa 3 del Ejemplo 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo: ^1H -RMN (CDCl_3) los datos del compuesto del título fueron idénticos a los del racemato (etapa 2 del Ejemplo 2), EM (ENI) m/z 413 ($M + H$) $^+$, 411 ($M - H$) $^-$.

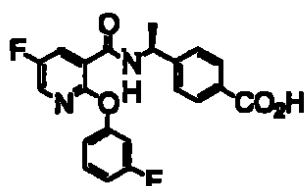
- ETAPA 5 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(4-

fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 4) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) los datos del compuesto del título fueron idénticos a los del racemato (etapa 3 del Ejemplo 2), EM (ENI) m/z 399 ($M + H^+$), 397 ($M - H$)

EJEMPLO 6

5 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-FLUORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 Ácido 5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 1 & 2 del Ejemplo 1 con ácido 2hidroxi-5-fluoronicotínico y 3-fluorofenol, ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (1H, m), 8,23-8,15 (1H, m), 7,49-7,35 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m)

ETAPA 2 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

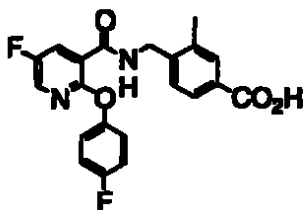
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5fluoro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,33 (1H, dd, $J = 8,2, 3,1$ Hz), 8,12-7,98 (4H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,05-6,89 (3H, m), 5,36 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, $J = 6,9$ Hz)

ETAPA 3 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,34 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 8,148,02 (4H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,27-6,89 (3H, m), 5,36 (1H, m), 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)⁻

EJEMPLO 7

ÁCIDO 4-[(5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL-3-METILBENZOICO



ETAPA 1 4-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)metil]-3-metilbenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4-(aminometil)-3-metilbenzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,36 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 8,258,18 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,85-7,81 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,157,07 (4H, m), 4,73 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,89 (3H, s), 2,40 (3H, s), EM (ENI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻

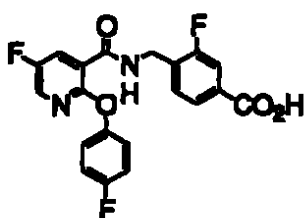
ETAPA 2 Ácido 4-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)metil]-3-metilbenzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(5-fluoro-2-(4-

fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)metil]-3-metilbenzoato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,05 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J = 8,1, 3,1$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,31-7,25 (4H, m), 4,54 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,36 (3H, s), EM (ENI) m/z 399 ($M + H$) $^+$, 397 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 8

ÁCIDO 3-FLUORO-4-[(5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METILBENZOICO



10 ETAPA 1 3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4(aminometil)-3-fluorobenzoato de metilo ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,45-8,33 (2H, m), 8,04 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 10,5, 1,5$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,17-7,12 (4H, m), 4,78 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,91 (3H, s), EM (ENI) m/z 417 ($M + H$) $^+$, 415 ($M - H$) $^-$

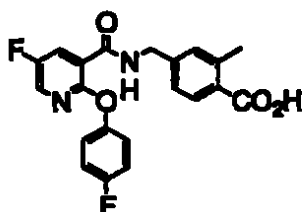
20 ETAPA 2 Ácido 3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 3fluoro-4-[(5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metilo (etapa 1) ^1H -

RMN (DMSO- d_6) δ 9,14 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,3 3,1 Hz), 7,72-7,53 (3H, m), 7,31-7,25 (4H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), EM (ENI) m/z 403 (M + H)⁺, 401 (M - H)⁻

EJEMPLO 9

5 ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL-2-METILBENZOICO



ETAPA 1 4-(((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metilbenzoato de metilo

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4-(aminometil)-2-metilbenzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,38 (1H, dd, J = 8,1 3,1 Hz), 8,308,24 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,267,08 (6H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s), EM (ENI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻
- 15

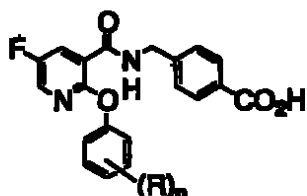
ETAPA 2 Ácido 4-(((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metilbenzoico

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-(((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]-2-metilbenzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 9,10 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,09
- 20

(1H, dd, J = 8,3 3,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27-7,25 (6H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,42 (3H, s), EM (ENI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)

EL PROCEDIMIENTO SINTÉTICO DEL EJEMPLO 10-EJEMPLO 42

Los compuestos descritos a continuación en este documento se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento



ETAPA 1 4-((2-cloro-5-fluoropindin-3-il)carbonilamino)metil)benzoato de *terc*-butilo

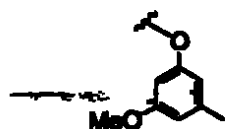
A una solución agitada de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (2,0 g, 10 mmol) y 4-(aminometil)benzoato de *terc*-butilo (1,65 g, 8 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,88 g, 15 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (1,53 g, 10 mmol) y trietilamina (5 ml). Después de agitarse durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (200 g) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (20/1) produciendo 2,39 g (82%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,33 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,9, 3,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 (1H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,58 (9H, s).

ETAPA 2. Ácido 4-((5-fluoro-2-(fenoxi sustituido)piridin-3-il)carbonil)amino)metilbenzoico

A una solución de fenol sustituido (0,15 mmol) se le añadió una solución de 4-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbonil)amino)metilbenzoato de *tert*-butilo (etapa 1, 0,05 mmol) en tolueno (0,6 ml) y 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfina sobre poliestireno (PS-BEMP, 0,15 mmol). Después, la mezcla se agitó a 110°C durante una noche. A la mezcla resultante se le añadió AcOEt (0,5 ml) y HCl acuoso 0,5 N (0,5 ml). La fase orgánica se extrajo y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por LCMS preparativa (XTerra® C18, 20 x 50 mm) eluyendo con H₂O/MeOH/HCO₂H acuoso al 1% (90/5/5 a 10/85/5). Después de añadir una solución de TFADCE (1-1, 0,6 ml) al material purificado, la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío produciendo el producto deseado.

15 EJEMPLO 10

ÁCIDO 4-((5-FLUORO-2-(3-METOXI-5-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO



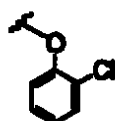
EM (ENI) observado m/z 411,01 (M + H)⁺

20 Masa Exacta calculada para C₂₂ H₁₉ F N₂ O₅ m/z 410,13

EJEMPLO 11

ÁCIDO 4-((2-(2-CLOROFENOXI)-5-FLUOROPYRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO

304
305

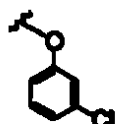


EM (ENI) observado m/z 400,96 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{14}ClF N_2 O_4$ m/z 400,06

EJEMPLO 12

- 5 ÁCIDO 4-[(2-(3-CLOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO

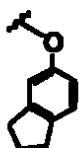


EM (ENI) observado m/z 400,96 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{14}ClF N_2 O_4$ m/z 400,06

10 **EJEMPLO 13**

- ÁCIDO 4-[(2-(2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-ILOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO

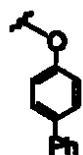


EM (ENI) observado m/z 407,05 ($M + H^+$)

- 15 Masa Exacta calculada para $C_{23}H_{19}F N_2 O_4$ m/z 406,13

EJEMPLO 14

- ÁCIDO 4-[(2-(BIFENIL-4-ILOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO

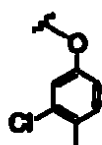


EM (ENI) observado m/z 443,03 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{26}H_{19}FN_2O_4$ m/z 442,13

EJEMPLO 15

- 5 ÁCIDO 4-[(2-(3-CLORO-4-METILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)METILBENZOICO

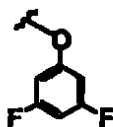


EM (ENI) observado m/z 414,96 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{21}H_{16}ClFN_2O_4$ m/z 414,08

10 EJEMPLO 16

- ÁCIDO 4-[(2-(3,5-DIFLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)METILBENZOICO



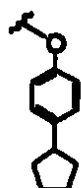
EM (ENI) observado m/z 402,97 ($M + H^+$)

- 15 Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{13}F_3N_2O_4$ m/z 402,08

EJEMPLO 17

- ÁCIDO 4-[(2-(4-CICLOPENTILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)METILBENZOICO

306
307

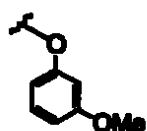


EM (ENI) observado m/z 435,05 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{25}H_{23}F N_2 O_4$ m/z 434,16

EJEMPLO 18

- 5 ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(3-METOXIFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO



EM (ENI) observado m/z 397,01 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{21}H_{17}F N_2 O_5$ m/z 396,11

- 10 EJEMPLO 19

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-FENOXIPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO

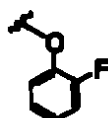


EM (ENI) observado m/z 367,01 ($M + H^+$)

- 15 Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{15}F N_2 O_4$ m/z 366,1

EJEMPLO 20

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(2-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO



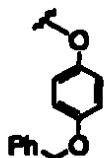
EM (ENI) observado m/z 385,02 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{14}F_2N_2O_4$ m/z 384,09

EJEMPLO 21

ÁCIDO 4-[(2-[4-BENCILOXI]FENOXI]-5-FLUOROPIRIDIN-3-

5 IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



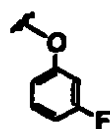
EM (ENI) observado m/z 473,04 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{27}H_{21}F_2N_2O_5$ m/z 472,14

EJEMPLO 22

10 ÁCIDO 4-[(5-FLUORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-

IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



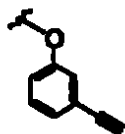
EM (ENI) observado m/z 385,02 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{14}F_2N_2O_4$ m/z 384,09

15 EJEMPLO 23

ÁCIDO 4-[(2-(3-ETINILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-

IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO

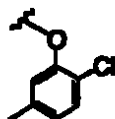


EM (ENI) observado m/z 390,98 ($M + H^+$)

20 Masa Exacta calculada para $C_{22}H_{15}F_2N_2O_4$ m/z 390,1

EJEMPLO 24

ÁCIDO 4-[(12-(2-CLORO-5-METILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO

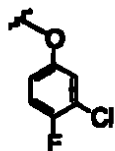


5 EM (ENI) observado m/z 414,96 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{21}H_{16}ClF N_2 O_4$ m/z 414,08

EJEMPLO 25

ÁCIDO 4-[(12-(3-CLORO-4-FLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO



10

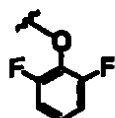
EM (ENI) observado m/z 418,95 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{13}ClF_2 N_2 O_4$ m/z 418,05

EJEMPLO 26

ÁCIDO 4-[(12-(2,6-DIFLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-

15 IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO

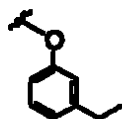


EM (ENI) observado m/z 402,97 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{13}F_3 N_2 O_4$ m/z 402,08

EJEMPLO 27

20 **ÁCIDO** 4-[(12-(3-ETILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO

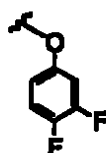


EM (ENI) observado m/z 395,06 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{22}H_{19}F N_2 O_4$ m/z 394,13

EJEMPLO 28

- 5 **ÁCIDO 4-(((2-(3,4-DIFLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO**

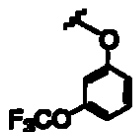


EM (ENI) observado m/z 402,97 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{20}H_{13}F_3 N_2 O_4$ m/z 402,08

- 10 **EJEMPLO 29**

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(3-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO

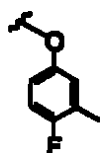


EM (ENI) observado m/z 451,00 ($M + H^+$)

- 15 Masa Exacta calculada para $C_{21}H_{14}F_4 N_2 O_5$ m/z 450,08

EJEMPLO 30

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(4-FLUORO-3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO

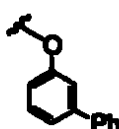


EM (ENI) observado m/z 399,02 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{21}H_{16}F_2N_2O_4$ m/z 398,11

EJEMPLO 31

- 5 **ÁCIDO** **4-[(2-(BIFENIL-3-ILOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METILBENZOICO**

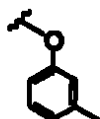


EM (ENI) observado m/z 443,03 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{26}H_{19}F_2N_2O_4$ m/z 442,13

- 10 **EJEMPLO 32** ,

ÁCIDO **4-[(5-FLUORO-2-(3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METILBENZOICO**

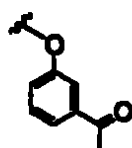


EM (ENI) observado m/z 381,00 ($M + H^+$)

- 15 Masa Exacta calculada para $C_{21}H_{17}F_2N_2O_4$ m/z 380,12

EJEMPLO 33

ÁCIDO **4-[(2-(3-ACETILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)METILBENZOICO**



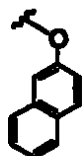
EM (ENI) observado m/z 409,00 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{22}H_{17}FN_2O_5$ m/z 408,11

EJEMPLO 34

ÁCIDO 4-[(5-FLUORO-2-(2-NAFTILOXI)PIRIDIN-3-

5 **IL(CARBONIL)AMINO)METIL]BENZOICO**



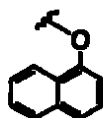
EM (ENI) observado m/z 417,03 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{24}H_{17}FN_2O_4$ m/z 416,12

EJEMPLO 35

10 **ÁCIDO** 4-[(5-FLUORO-2-(1-NAFTILOXI)PIRIDIN-3-

IL(CARBONIL)AMINO)METIL]BENZOICO



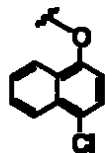
EM (ENI) observado m/z 417,02 ($M + H^+$)

Masa Exacta calculada para $C_{24}H_{17}FN_2O_4$ m/z 416,12

15 **EJEMPLO 36**

ÁCIDO 4-[(2-(4-CLORO-1-NAFTIL)OXI)-5-FLUOROPYRIDIN-3-

IL(CARBONIL)AMINO)METIL]BENZOICO

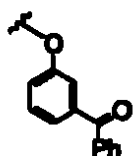


EM (ENI) observado m/z 450,98 ($M + H^+$)

20 Masa Exacta calculada para $C_{24}H_{16}ClFN_2O_4$ m/z 450,08

EJEMPLO 37

ÁCIDO 4-((12-(3-BENZOILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO

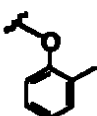


5 EM (ENI) observado m/z 471,03 (M + H)⁺

Masa Exacta calculada para C₂₇ H₁₉ F N₂ O₅ m/z 470,13

EJEMPLO 38

ÁCIDO 4-((15-FLUORO-2-(2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO



10

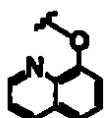
EM (ENI) observado m/z 381,00 (M + H)⁺

Masa Exacta calculada para C₂₁ H₁₇ F N₂ O₄ m/z 380,12

EJEMPLO 39

ÁCIDO 4-((15-FLUORO-2-(QUINOLIN-8-ILOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO

15



EM (ENI) observado m/z 418,01 (M + H)⁺

Masa Exacta calculada para C₂₃ H₁₆ F N₃ O₄ m/z 417,11

EJEMPLO 40

20 **ÁCIDO 4-((15-FLUORO-2-[4-(2-METIL-1,3-TIAZOL-4-IL)FENOXI]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILBENZOICO**

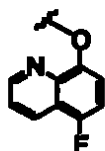


EM (ENI) observado m/z 463,96 ($M + H$)⁺

Masa Exacta calculada para C₂₄ H₁₈ F N₃ O₄ S m/z 463,10

EJEMPLO 41

- 5 ÁCIDO 4-((5-FLUORO-2-((5-FLUOROQUINOLIN-8-IL)OXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



EM (ENI) observado m/z 435,97 ($M + H$)⁺

Masa Exacta calculada para C₂₃ H₁₅ F₂ N₃ O₄ m/z 435,1

- 10 EJEMPLO 42

ÁCIDO 4-((5-FLUORO-2-(4-PIRIDIN-2-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO

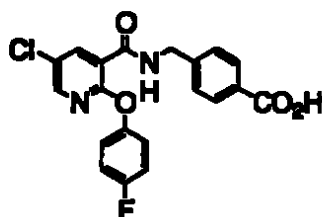


EM (ENI) observado m/z 444,00 ($M + H$)⁺

- 15 Masa Exacta calculada para C₂₅ H₁₈ F N₃ O₄ m/z 443,13

EJEMPLO 43

ÁCIDO 4-((5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato de metilo

A una solución agitada de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (150 mg, 0,56 mmol), clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (136 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (230 mg, 0,84 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (30 ml), solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) produciendo 155 mg (67%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,59 (1H, dd, $J = 2,6, 0,9$ Hz), 8,26-8,17 (1H, m), 8,13 (1H, dd, $J = 2,8, 0,9$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,15-7,07 (4H, m), 4,76 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,90 (3H, s), EM (ENI) m/z 415 ($M + H$) $^+$, 413 ($M - H$) $^-$.

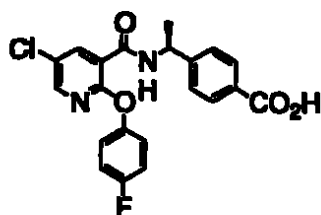
ETAPA 2 Ácido 4-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoico

Una mezcla de 4-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato de metilo (etapa 1, 154 mg, 0,37 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) e hidróxido sódico 2 N (2 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por TLC [diclorometano/acetato de etilo (1/2)] dando 98 mg (86%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,13 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,29, 7,26 (4H, m), 4,60 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), EM (ENI) m/z 401 ($M + H$) $^+$, 399 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 44

10 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 Ácido 4-[(1S)-1-[(benciloxi)carbonil]amino]etil] benzoico

A una mezcla fría (0°C) de ácido 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoico (*Chem Eur J* 1999, 5, 1095, 16,2 g, 98 mmol) y solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (100 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (20,5 g, 120 mmol) durante un periodo de 30 minutos seguido de la adición de más solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (100 ml) y después se secó al vacío produciendo 26 g (88%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,95 (2H,

d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,15 (7H, m), 5,12-4,94 (3H, m), 4,82 (1H, s a), 1,40 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 300 (M + H)⁺, 298 (M - H)⁻

ETAPA 2. 4-((1S)-1-[(benciloxi)carbonil]amino)etil) benzoato de *tert*-butilo

A una solución de ácido 4-((1S)-1-
5 [(benciloxi)carbonil]amino)etil)benzoico (etapa 1, 3,7 g, 12,4 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (3,0 g, 13 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (100 ml) se le añadió carbonato potásico anhidro (47 g, 340 mmol) seguido de 2bromo-2-metilpropano (89 g, 650 mmol) La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 55°C Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
10 vertió en agua fría (500 ml) con agitación La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml) La fase orgánica se lavó con agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se secó (sulfato sódico) y se evaporó El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) dando 3,48 g (79%) de los compuestos del título
15 en forma de sólidos blancos ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,24 (7H, m), 5,15-4,99 (3H, m), 4,88 (1H, s a), 1,58 (9H, s), 1,47 (3H d, J = 7,0 Hz)

ETAPA 3. 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 4-((1S)-1-
20 [(benciloxi)carbonil]amino)etil)benzoato de *tert*-butilo (etapa 2, 3,48 g, 9,8 mmol) en una mezcla de etanol (25 ml) y ácido acético (25 ml) se le añadió paladio al 10% en carbono (400 mg) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno El catalizador de paladio se retiró por filtración y se lavó con etanol (100 ml) El filtrado se
25 concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (200

ml) y solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (200 ml) La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (sulfato sódico) y se concentraron dando 2,02 g (93%) de los
 5 compuestos del título en forma de sólidos blancos $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,95 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,224,12 (1H, dc, $J = 7,3, 6,6$ Hz), 1,80 (2H, s a), 1,58 (9H, s), 1,38 (3H, d, $J = 6,6$ Hz)

ETAPA 4 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 3) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,54 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,14 (1H, s a), 8,13 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,177,11 (4H, m), 5,36
 15 (1H, dc, $J = 7,2, 7,0$ Hz), 1,59 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,58 (9H, s), EM (ENI) m/z 415 ($M + H$)⁺

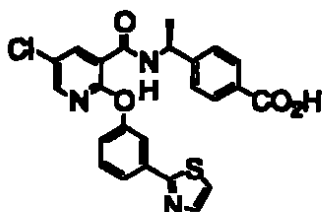
ETAPA 5 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

20 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 4, 2,1 g, 4,3 mmol) en diclorometano (30 ml) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida se hubo consumido completamente (4 horas) El disolvente y la mayor parte del ácido trifluoroacético se retiraron a presión reducida El residuo se purificó por
 25 cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (50 g) eluyendo con

diclorometano/metanol (20/1) y recristalización (acetato de etiloéter diisopropílico) dando 1,24 g (86%) de bs compuestos del título en forma de cnstales blancos pf 198,2°C, ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, s a), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-7,12 (4H, m), 5,46-5,30 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻

EJEMPLO 45

ÁCIDO 4-((1S)-1-(((5-CLORO-2-((3-(1,3-TIAZOL-2-IL)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



10

ETAPA 1 4-((1S)-1-(((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *terc*-butilo

A una solución agitada de ácido 2,5-dicloronicotínico (*Syn Commun* 1989, 19, 553-9, 1,92 g, 10 mmol) y 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de *terc*-butilo (Ejemplo 44, etapa 3), 2,02 g, 9,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,59 g, 13,5 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (2,07 g, 13,5 mmol) y trietilamina (4 ml) Después de agitarse durante una noche, la reacción se inactivó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron El residuo restante se purificó por cromatografía en

20

columna ultrarrápida en gel de sílice (100 g) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (20/1) produciendo 2,51 g (70%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,41 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,99(2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,33 (1H, dc, $J = 7,2, 7,0$ Hz), 1,62 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,58 (9H, s)

ETAPA 2 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]pindin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((1S)-1-(((2,5-dicloropindin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *terc*-butilo (etapa 1, 178 mg, 0,45 mmol), 3-(1,3-tiazol-2-il)fenol (162 mg, 0,91 mmol) y 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosfona (BEMP, 217 μl , 0,75 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 110°C durante 5 horas Después de la retirada del disolvente, el residuo se eluyó en una columna corta de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (4/1)) produciendo 259 mg (cuant) del compuesto del título en forma amorfa blanca ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,57 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,15-8,11 (2H, m), 7,97-7,94 (2H, m), 7,90-7,83 (3H, m), 7,58-7,38 (3H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 1,61-1,57 (12H, m), EM (ENI) m/z 538 ($M + H^+$), 534 ($M - H$)

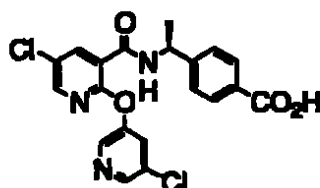
ETAPA 3 Ácido 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]pindin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 con 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]pindin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *terc*-butilo (etapa 2) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,56 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,16-8,14 (2H, m), 8,07-8,04 (2H, m), 7,90-7,85 (3H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J = 3,2$

Hz), 7,29-7,21 (1H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz), EM (ENI) m/z 480 (M + H)⁺, 478 (M - H)⁻

EJEMPLO 46

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXI]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropindin-3-il)oxi]nicotínico

Una mezcla de ácido 2,5-dicloronicotínico (*Syn Commun* 1989, 19, 553-9, 500 mg, 2,6 mmol), 3-cloro-5-hidroxipindina (404 mg, 3,1 mmol), bronce
cobre (36 mg, 0,57 mmol), yoduro cuproso (40 mg, 0,21 mmol) y carbonato
potásico (792, mg, 5,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml) se calentó a
reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de
Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la
mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2N (2 ml). Los sólidos precipitados se
recogieron por filtración y se secaron a presión reducida a 40°C dando 349 mg
del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,37 (3H, s a), 7,96 (2H, s a) no se
observó ningún pico de COOH, EM (ENI) m/z 285 (M + H)⁺

ETAPA 2 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropindin-3-il)oxi]pindin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento
descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5cloro-2-[(5-cloropindin-
3-il)oxi]nicotínico (etapa 1) y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *tert*-butilo (etapa
3 del Ejemplo 44). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d., J = 2,7 Hz), 8,55-8,54 (1H,

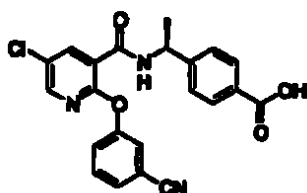
m), 8,42-8,41 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,99-7,96 (2H, m), 7,80-7,82 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,42-7,39 (2H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 1,62-1,58 (12H, m), EM (ENI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻

ETAPA 3 Ácido 4-[(1S)-1-[[[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[[[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 2) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,55 (1H, , J = 2,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,98 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,89-7,86 (2H, m), 7,53-7,50 (2H, m), 5,21-5,16 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz) no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻

EJEMPLO 47

15 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[[(5-CLORO-2-(3-CIANOFOXO)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-(3-cianofenoxi)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 46 a partir de ácido 2,5-dicloronicotínico (Syn Commun 1989, 19, 553-9) y 3-hidroxibenzonitrilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,40-8,33 (2H, m), 7,74-7,52 (4H, m), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 229 (M - COOH)

ETAPA 2 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-cianofenoxi)nicotínico (etapa 1) y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 3 del Ejemplo 44) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,56 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,98-7,95 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,64-7,38 (6H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 1,61-1,58 (12H, m), EM (ENI) m/z 476 ($M - H$) $^-$

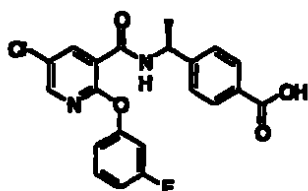
ETAPA 3 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 2) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,56 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,098,06 (2H, m), 7,91 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,64-7,39 (6H, m), 5,39 (1H, quint, $J = 7,0$ Hz), 1,62 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), no se observó un pícode COOH, EM (ENI) m/z 422 ($M + H$) $^+$, 420 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 48

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]

CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 45 a partir de ácido 2,5dicloronicotínico y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,42 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,405,30 (1H, m), 3,92 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 353 (M + H)⁺, 351 (M - H)⁻

ETAPA 2 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

Una mezcla de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1, 177 mg, 0,50 mmol), 3 fluorofenol (224 mg, 2,0 mmol) y bicarbonato sódico (105 mg, 1,25 mmol) en 1 metilpirrolidin-2-ona (2 ml) se agitó a 100°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) produciendo 180 mg (84%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos.

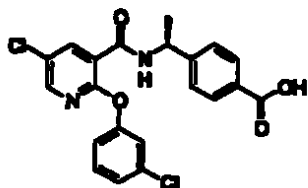
¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,07-7,98 (3H, m), 7,47-7,37 (3H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 6,98-6,88 (2H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)

ETAPA 3 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

A una solución agitada de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2, 180 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 N. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se acidificó por adición de ácido clorhídrico 2 N (2 ml). La mezcla acuosa se dividió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró. Los sólidos residuales se recrystalizaron en acetato de etilo dando 103 mg (60%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,088,05 (3H, m), 7,47-7,40 (3H, m), 7,07-6,91 (3H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,1 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻.

EJEMPLO 49

15 ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOÍCO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-clorofenol. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,057,97

(3H, m), 7,45-7,37 (3H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,21-7,18 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-

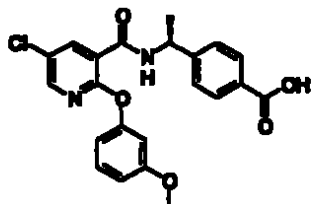
5 il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,088,03 (3H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,33-7,30 (1H, m), 7,21-7,20 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 5,38 (1H, quint., J = 7,0 Hz), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻

EJEMPLO 50

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-METOXIFENOXI)PIRIDIN-3-IL]

15 CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 45 sustituyendo 3fluorofenol por 3-metoxifenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,18-8,15 (2H, m), 7,96-7,94 (2H, m), 7,41-7,34 (3H, m), 6,88-6,84 (1H, m), 6,76-6,70 (2H, m),

346
329

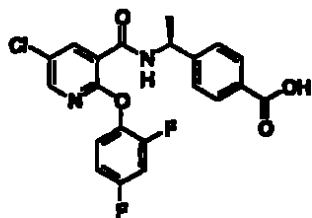
5,40-5,31 (1H, m), 3,83 (3H, s), 1,69-1,57 (12H, m), EM (ENI) m/z 483 (M + H)⁺, 481 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1):
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,20-8,16 (2H, m), 8,07-8,05 (2H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,88-6,85 (1H, m), 6,76-6,70 (2H, m), 5,43-5,44 (1H, m), 3,83 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻
- 10

EJEMPLO 51

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(2,4-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,4-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05-7,98 (3H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35-7,27 (1H, m), 7,06-6,93
- 20

327
328

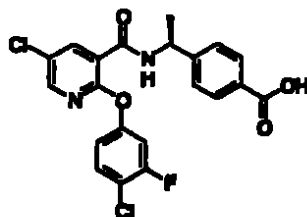
(2H, m), 5,442-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 447 (M + H)⁺, 445 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,098,02 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,36-7,28 (1H, m), 7,06-6,94 (2H, m), 5,45-5,34 (1H, m),
10 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un picode COOH, EM (ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)

EJEMPLO 52

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-(4-CLORO-3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 45 sustituyendo 3fluorofenol por 4-cloro-3-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 3,0 Hz),
20 7,98-7,94 (2H, m), 7,91-7,89 (1H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,41-7,38 (2H, m),

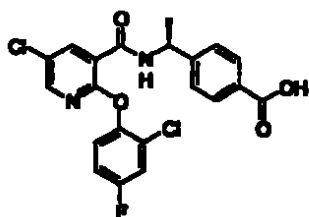
7,04-7,00 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, m), 5,41-5,30 (1H, m), 1,60-1,58 (12H, m),
EM (ENI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1)
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,098,06 (2H, m), 7,94-7,92 (1H, m), 7,52-7,44 (3H, m), 7,04 (1H, dd, J = 9,2, 2,7 Hz),
10 6,93 (1H, ddd, J = 8,6, 2,7, 1,4 Hz), 5,435,35 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻

EJEMPLO 53

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-(2-CLORO-4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2-cloro-4-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04-7,98 (2H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,15-
- 20

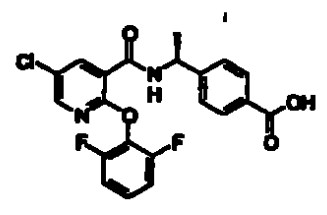
7,07 (1H, m), 5,45-5,33 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 463 (M + H)⁺, 461 (M - H)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13-8,05 (4H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,34-7,26 (2H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻
- 10

EJEMPLO 54

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,6-DIFLUOROFENOXI))PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



- 15 ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

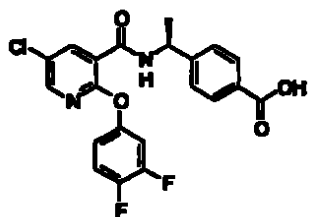
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,6 difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05-7,94 (3H, m), 7,48-7,42 (2H, m), 7,33-7,23 (1H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 5,45-5,33 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 447 (M + H)⁺, 445 (M - H)⁻
- 20

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13-8,06 (3H, m), 8,00-7,91 (1H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 7,34-7,23 (1H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 5,45-5,35 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

10 EJEMPLO 55

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3,4-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

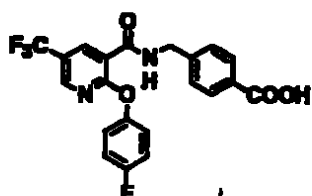
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 45 sustituyendo 3fluorofenol por 3,4-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,91 (3H, m), 7,41-7,38 (2H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,36 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 1,61-1,58 (12H, m), EM (ENI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *terc*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,098,08 (2H, m), 7,99-7,98 (1H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,31-7,21 (1H, m), 7,09-7,02 (1H, m), 6,94-6,88 (1H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

EJEMPLO 56

ÁCIDO 4-((2-(4-FLUOROFENOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



ETAPA 1 2-(4-fluorofenoxi)-5-ydonicotinato de metilo

A una solución de 4-fluorofenol (224 mg, 2,0 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió hidruro sódico (48 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 2-cloro-5-ydonicotinato de metilo (*J Org Chem* 1989, 54, 3618, 594 mg, 2,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato sódico). Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (50 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) produciendo 644 mg (86%) del compuesto del

título ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,41 (1H, s), 7,09 (4H, d, J = 6,2 Hz), 3,95 (3H, s), EM (ENI) m/z 374 (M + H)⁺

ETAPA 2 2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo

Una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-yodonicotinato de metilo (etapa 1, 373 mg, 1,0 mmol), trifluoroacetato sódico (1,36 g, 10mmol) y yoduro de cobre (I) (960 mg, 5,0 mmol) en 1-metil-pirrolidina (8,0 ml) se agitó a 160°C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato sódico). Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó en placa TLC eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) produciendo 32 mg (10%) del compuesto del título ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,5 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,99 (3H, s), EM (ENI) m/z 316 (M + H)⁺

ETAPA 3 Ácido 2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico

Una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (etapa 2, 32 mg, 0,10 mmol) y solución acuosa de hidróxido de litio 4,0 M (1,0 ml, 4,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y dioxano (10 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El valor del pH se ajustó a 4,0 con la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron dando 29 mg (99%) del compuesto del título. EM (ENI) m/z 256 (M - 45)⁻

ETAPA 4 4-[(2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonilamino]metilbenzoato de metilo

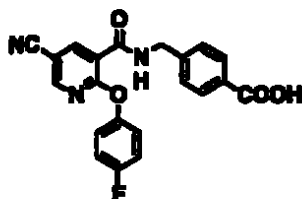
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 2(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico (etapa 3) y clorhidrato de 4(aminometil)benzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,45 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (3H, s), EM (ENI) m/z 449 (M + H)⁺

ETAPA 5 Ácido 4-(((2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonil)amino)metilbenzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 56 a partir de 4-(((2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonil)amino)metilbenzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,46 (1H, s), 8,22 (2H, s a), 7,45 (2H, s a), 7,23-7,10 (4H, m), 4,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), EM (ENI) m/z 435 (M + H)⁺, 433 (M - H)⁺

15 EJEMPLO 57

ÁCIDO 4-(((5-CIANO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METILIBENZOICO



ETAPA 1 5-bromo-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 56 a partir de 5bromo-2-cloronicotinato de metilo (*J Org Chem* 1989, 54, 3618-3624) y 4-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ

8,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,95 (3H, s), EM (ENI) m/z 326 (M + H)⁺

ETAPA 2 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (etapa 1, 5 163 mg, 0,50 mmol), cianuro sódico (49 mg, 1,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y yoduro de cobre (9,5 mg, 0,05 mmol) en propionitrilo (4,0 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 horas con agitación. La reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se dividió entre agua (10 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó, 10 se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó en placa TLC desarrollada con hexano/acetato de etilo (3/1) dando 97 mg (71%) del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,5 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,12 (2H, s), 3,99 (3H, s), EM (ENI) m/z 272 (M)⁺

ETAPA 3 Ácido 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 56 a partir de 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (etapa 2). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (4H, d, J = 6,3 Hz), EM (ENI) m/z 259 (M + H)⁺, 257 (M - H)⁻

20 **ETAPA 4 4-[(5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)metilbenzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3) y clorhidrato de 4(aminometil)benzoato de 25 metilo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,91 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,8 Hz),

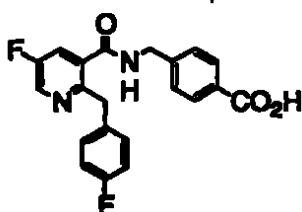
8,03 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,1$ Hz) 7,17-7,12 (4H, m), 4,78 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 3,91 (3H, s), EM (ENI) m/z 406 ($M + H$)⁺, 404 ($M + H$)⁺

ETAPA 5 Ácido 4-(((5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 56 a partir de 4-(((5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato de metilo ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 8,87 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,15-7,10 (4H, m), 4,76 (2H, d, $J = 5,7$ Hz),
- 10 EM (ENI) m/z 392 ($M + H$)⁺, 390 ($M - H$)⁺

EJEMPLO 58

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL]BENZOICO



- 15 **ETAPA 1 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo**

Se trató ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (1,00 g, 5,70 mmol) con una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en hexano (5,70 ml, 11,4 mmol), metanol (4 ml) y diclorometano (14 ml) a 0°C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con ácido acético y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) dando 0,78 g (72%) de los compuestos del título en forma de aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 7,6, 3,1$ Hz), 3,98 (3H, s)

20

ETAPA 2 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo

A una solución agitada de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (etapa 1, 350 mg, 1,85 mmol) y diclorobis[trifenilfosfin]níquel (II) (362 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió una solución 0,5 M de cloruro de 4 fluorobencilzinc en tetrahidrofurano (5,54 ml, 2,77 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) produciendo 439 mg (90%) de los compuestos del título en forma de aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,6, 2,9 Hz), 7,267,19 (2H, m), 6,98-6,92 (2H, m), 4,52 (2H, s), 3,89 (3H, s), EM (ENI) m/z 264 (M + H)⁺

ETAPA 3 Ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo (etapa 2). EM (ENI) m/z 250 (M + H)⁺

ETAPA 4 4-[(5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-**il]carbonilamino)metil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 3) y clorhidrato de 4(aminometil)benzoato de metilo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,49 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 7,9, 2,8 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 4,6, 4,0 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 6,93-6,86

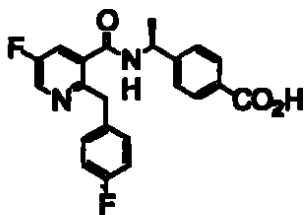
(2H, m), 6,08 (1H, s a), 4,56 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,29 (2H, s), 3,92 (3H, s), EM (ENI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻

ETAPA 5 Ácido 4-[(5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 4) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,20 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18, 7,14 (2H, m), 7,02 (2H, dd, J = 8,8, 8,6 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,20 (2H, s), EM (ENI) m/z 383 (M + H)⁺, 381 (M - H)⁻
- 10

EJEMPLO 59

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 58) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,59 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15, 7,09 (2H, m), 7,03-6,96 (2H,
- 20

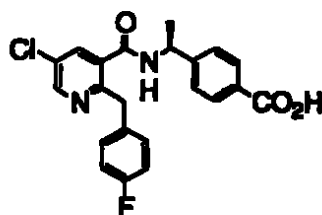
m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,08 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18, 96
10 (4H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,09 (1H, d, J = 13,9 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻

EJEMPLO 60

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 5-cloro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo

- A una solución agitada de 2,5-dicloronicotinato de metilo (*Journal of Chemical and Engineering Data* 1981, 26, 332, 350 mg, 1,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (196 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml)
20 se le añadió una solución 0,5 M de cloruro de 4-fluorobencilzinc en tetrahidrofurano (4,08 ml, 2,04 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se vertió en

agua (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (8/1) dando 416 mg (88%)
5 de los compuestos del título en forma de aceite incoloro ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,247,20 (2H, m), 6,96-6,90 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,89 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(4-fluorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento
10 descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5cloro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,73 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,24-7,04 (4H, m), 3,35 (2H, s)

ETAPA 3 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,92 (3H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,156,96
20 (4H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,08 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (2H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻

ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

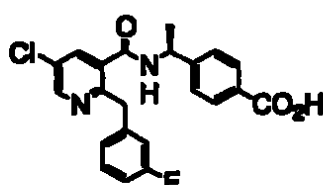
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento
25 descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-

340
341

- fluorobencil)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,957,90 (3H, m), 7,47 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,156,96 (4H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,18 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 4,09 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM
- 5 (ENI) m/z 413 ($M + H$) $^+$, 411 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 61

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



10 ETAPA 1 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo y cloruro de 3-fluorobencilzinc ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,65 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,26-6,84 (4H, m), 4,54 (2H, s), 3,89 (3H, s)

15 ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotinato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,347,26 (1H, m), 7,03-6,98 (3H, m), 4,48

20 (2H, s)

ETAPA 3 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27-7,20 (1H, m), 7,02-6,89 (3H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 427 (M + H) $^+$, 425 (M - H)

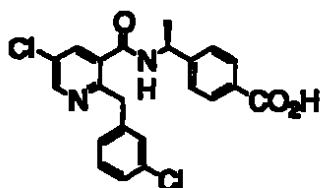
ETAPA 4 Ácido 4[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28, 7,20 (1H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 5,18-5,08 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,2 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 413 (M + H) $^+$, 411 (M - H) $^+$

EJEMPLO 62

ÁCIDO 4[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLOROBENCIL)PIRIDIN-3-

20 IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotinato de metilo

342
343

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo y cloruro de 3-clorobencilzinc ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,65 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,26-7,12 (4H, m), 4,52 (2H, s), 3,89 (3H, s)

5 ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotinato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,32-7,13 (4H, m), 4,47 (2H, s)

10 ETAPA 3 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,19 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98-7,92 (3H, m), 7,51 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,23-7,18 (3H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,18 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 443 ($M + H$) $^+$, 441 ($M - H$) $^-$

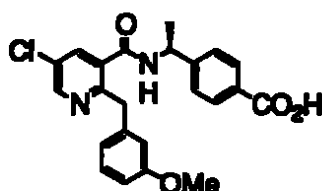
20 ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,98-7,90 (3H,

m), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,24-7,19 (3H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,12 (1H, d, J = 13,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)

EJEMPLO 63

- 5 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-METOXIBENCIL)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3-metoxibencil)nicotinato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5dicloronicotinato de metilo y cloruro de 3-metoxibencilzinc ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,836,70 (3H, m), 4,53 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,75 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-metoxibencil)nicotínico

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5cloro-2-(3-metoxibencil)nicotinato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,187,13 (1H, m), 6,75-6,71 (3H, m), 4,34 (2H, s), 3,69 (3H, s)

- 20 ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxibencil)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5cloro-2-(3-

344
345

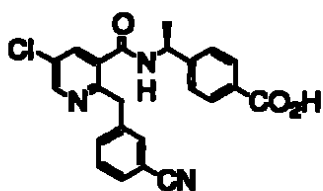
metoxibencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,947,90 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,74-6,63 (3H, m), 5,18-5,08 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,09 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,66 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 439 (M + H) $^+$, 437 (M - H) $^-$

ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxibencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxibencil)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,947,88 (3H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,74-6,64 (3H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,10 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,66 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 425 (M + H) $^+$, 423 (M - H) $^-$

EJEMPLO 64

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CIANO-BENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



20 ETAPA 1 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo

y bromuro de 3-cianobencilzinc ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,66 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,58-7,34 (4H, m), 4,57 (2H, s), 3,91 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotinato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,55-7,46 (2H, m), 4,52 (2H, s)

ETAPA 3 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,58 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,05-8,02 (2H, m), 7,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,50-7,27 (6H, m), 6,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,32-5,23 (1H, m), 4,30 (2H, s), 3,93 (3H, s), 1,54 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 432 ($M - H$)⁻

ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,20 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,66-7,40 (6H, m), 5,18-5,08 (1H, m), 4,23

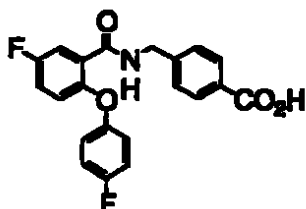
348
347

(1H, d, J = 14,4 Hz), 4,17 (1H, d, J = 14,4 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 420 (M + H)⁺, 418 (M - H)⁻

EJEMPLO 65

ÁCIDO 4-([5-FLUORO-2-(4-

5 FLUOROFENOXI)BENZOILAMINO]METIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoyl]amino)methylbenzoato de metilo

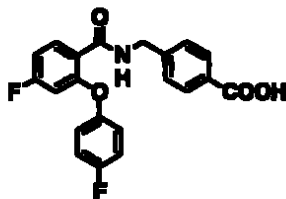
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5fluoro-2-(4-
10 fluorofenoxi)benzoico (*Anales de la Asociación Química Argentina* 1985, 73, 509) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,99 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,147,03 (3H, m), 6,96-6,92 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 9,2, 4,4 Hz), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,91 (3H, s), EM (ENI) m/z 398 (M + H)⁺, 396 (M - H)⁻

15 ETAPA 2 Ácido 4-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoyl]amino)methylbenzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-([5-fluoro-2-(4-
fluorofenoxi)benzoyl]amino)methylbenzoato de metilo ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,37
20 7,19 (5H, m), 7,08-6,99 (3H, m), 4,47 (2H, d, J = 5,9 Hz), EM (ENI) m/z 384 (M + H)⁺ 382 (M - H)⁻

EJEMPLO 66

ÁCIDO 4-([4-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)METIL]BENZOICO



ETAPA 1 Ácido 4-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico

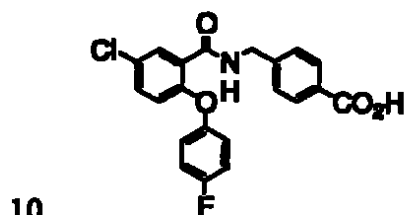
- 5 Una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (1,74 g, 10 mmol), 4-fluorofenol (2,24 g, 20 mmol), cobre (50 mg, 0,78 mmol), yoduro de cobre (I) (50 mg, 0,28 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) y pindina (0,40 ml, 5,0 mmol) en agua (6,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de una capa de
- 10 Celite®. El valor del pH del filtrado se ajustó a 9,0 por adición de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron dando 29 mg (99%) del compuesto del título. EM (ENI) m/z 250 (M⁺)

15 **ETAPA 2 4-([4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil]benzoato de metilo**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,99-7,89 (2H, m), 7,38-7,28 (4H, m), 7,12-7,00 (4H, m), 6,41 (1H, dd, J = 2,7, 8,1 Hz), 4,63 (2H, s), 3,86 (3H, s), EM (ENI) m/z 398 (M + H)⁺, 396 (M - H)⁻
- 20

ETAPA 3 Ácido 4-([4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-([4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)benzoato de metilo (etapa 2) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,32 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,17
5 7,03 (4H, m), 6,92 (1H, dt, $J = 2,5, 8,9$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 4,75 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), EM (ENI) m/z 384 ($M + H$) $^+$ 382 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 67**ÁCIDO 4-([5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)METIL)BENZOICO****ETAPA 1 5-Cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo**

A una solución agitada de 4-fluorofenol (1,60 g, 14,3 mmol) e hidruro
sódico (0,34 g, 14,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió una
solución de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (2,70 g, 14,3 mmol) en *N,N*-
15 dimetilformamida (30 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a 120°C
durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se
diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La fase orgánica se
secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo
se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo
20 con hexano/acetato de etilo (20/1) produciendo 2,60 g (65%) de los
compuestos del título en forma de aceite ligeramente amarillo ^1H -RMN (CDCl_3)
 δ 7,88 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,06, 6,85 (5H, m),
3,84 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico

Una mezcla de 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1, 2,60 g, 9,26 mmol), tetrahidrofurano (20 ml), metanol (20 ml) e hidróxido sódico 2 N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se
 5 vertió en ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando 2,41 g (98%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,14-7,02 (4H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), EM (ENI) m/z 265 (M - H)⁻

10 ETAPA 3 4-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil)amino)metil)benzoato de metilo

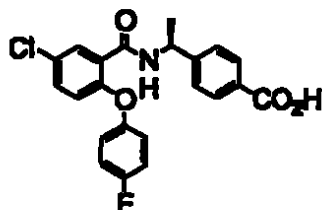
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4(aminometil)benzoato de metilo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,24 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,97-7,94 (3H, m), 7,36-7,32
 15 (3H, m), 7,11-6,96 (4H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (3H, s), EM (ENI) m/z 414 (M + H)⁺, 412 (M - H)⁻

ETAPA 4 Ácido 4-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil)amino)metil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil)amino)metil)benzoato de metilo (etapa 3). ¹H-RMN (DMSO-
 20 d₆) δ 8,98 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,36-7,08 (6H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), EM (ENI) m/z 400 (M + H)⁺, 398 (M - H)⁻

EJEMPLO 68

ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO]ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato de

5 metilo

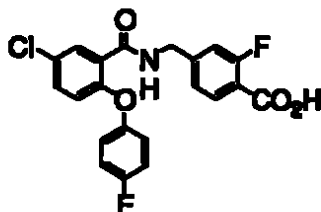
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2 del Ejemplo 67) y clorhidrato de 4((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,29 (3H, m), 7,23-6,96 (4H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,32 (1H, dc, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,14-6,98 (4H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,34 (1H, dc, J = 7,3, 7,0 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 414 (M + H)⁺ 412 (M - H)⁻

EJEMPLO 69

ÁCIDO 4-([5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)METIL)-2-FLUOROBENZOICO



ETAPA 1 4-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)-2-fluorobenzoato de metilo

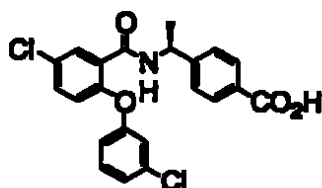
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2 del Ejemplo 67) y 4-(aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,06-7,98 (1H, m), 7,86 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz), 7,136,98 (6H, m), 6,75 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 4,69 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,91 (3H, s), EM (ENI) m/z 432 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$), 430 ($\text{M} - \text{H}$)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)-2-fluorobenzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)-2-fluorobenzoato de metilo (etapa 1) $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,86 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,35-6,97 (8H, m), 6,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,66 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), EM (ENI) m/z 418 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 416 ($\text{M} - \text{H}$)⁻

EJEMPLO 70

ÁCIDO 4-((1S)-1-[5-CLORO-2-(3-CLOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO

382
353

ETAPA 1 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3-clorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8 2,8 Hz), 7,25-6,80 (5H, m), 3,81 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,14-6,80 (5H, m)

ETAPA 3 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil)amino]etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,93 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,42-7,19 (5H, m), 6,97-6,81 (3H, m), 5,32 (1H, dc, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz)

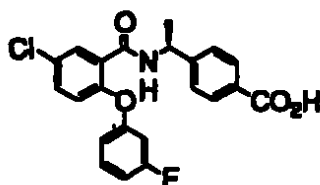
ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil)amino]etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-

clorofenoxi)benzoil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 8,91 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,61-7,54 (2H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,19-6,91 (4H, m), 5,03 (1H, dc, $J = 7,9, 7,0$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 430 ($M + H$) $^+$, 428 ($M - H$) $^-$

5 EJEMPLO 71

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,91 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz), 7,31-7,06 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,83-6,61 (3H, m), 3,81 (3H, s)

15 ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 7,85 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 7,42-7,33 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,98-6,90 (1H, m), 6,84-6,71 (2H, m)

ETAPA 3 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

354
355

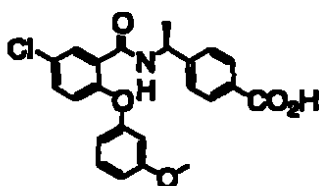
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,427,26 (4H, m), 6,94-6,88 (2H, m), 6,74-6,65 (2H, m), 5,28 (1H, dc, J = 7,4, 7,3 Hz), 3,90 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz)

ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,43 7,29 (4H, m), 6,95-6,89 (2H, m), 6,75-6,67 (2H, m), 5,29 (1H, dc, J = 8,4, 7,0 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 414 ($\text{M} + \text{H}^+$), 412 ($\text{M} - \text{H}^-$)

EJEMPLO 72

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-METOXIFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3-metoxifenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,41 (1H,

dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,67-6,64 (1H, m), 6,53-6,49 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s)

ETAPA 2 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

- 5 Una mezcla de 5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de metilo (etapa 1, 220 mg, 0,75 mmol) e hidróxido sódico 2 N (2 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se evaporó dando 168 mg
- 10 (80%) del ácido carboxílico correspondiente. Este ácido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. A una solución agitada de este ácido (168 mg, 0,60 mmol) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5, 143 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI)
- 15 (172 mg, 0,90 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (137 mg, 0,90 mmol) y trietilamina (91 μ l). Después de agitarse durante una noche, la reacción se inactivó por adición de agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y se
- 20 evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (50 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) produciendo 245 mg (93%) de los compuestos del título en forma de aceite incoloro. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,94-7,88 (3H, m), 7,38-7,25 (4H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,77-6,73 (1H, m), 6,57-6,52 (2H, m), 5,29 (1H, m), 3,90
- 25 (3H, s), 3,78 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz)

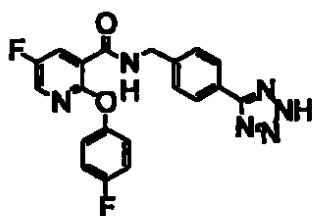
356
357

ETAPA 3 Ácido 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,9, 7,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,74-6,71 (1H, m), 6,58-6,52 (2H, m), 5,06 (1H, dc, J = 7,0 Hz), 3,72 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 426 (M + H)⁺, 424 (M - H)

10 EJEMPLO 73

5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-IL)BENCIL]NICOTINAMIDA



ETAPA 1 N-(4-Cianobencil)-5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida

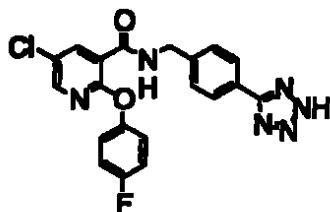
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 2 del Ejemplo 1) y bromhidrato de 4 cianobencilhexamina (*Synthesis*, 1979, 161) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 3,1 Hz), 8,33 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,06 (4H, m), 4,76 (2H, d, J = 6,1 Hz), EM (ENI) m/z 366 (M + H)⁺, 364 (M - H)⁻

ETAPA 2 5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)-N-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]nicotinamida

A una solución de *N*-(4-Cianobencil)-5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 1, 220 mg, 0,60 mmol) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (5 ml) se le añadió azida sódica (117 mg, 1,8 mmol) y clorhidrato de trietilamina (248 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 150°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución se lavó con solución saturada de dihidrogenofosfato sódico (50 ml). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (50 g) eluyendo con diclorometano/metanol/ácido acético (100/5/0,5) dando sólidos blanquecinos. Los sólidos se trituraron con acetato de etilo produciendo 125 mg (50%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,2, 2,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,227,15 (4H, m), 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz), EM (ENI) m/z 409 (M + H)⁺, 407 (M - H)⁻.

15 EJEMPLO 74

5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-IL)BENCIL]NICOTINAMIDA



ETAPA 1 5-Cloro-N-(4-cianobencil)-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5cloro-2-(4-

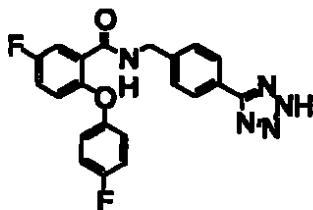
fluorofenoxi)nicotínico y bromhidrato de 4-cianobencilhexamina (*Synthesis* 1979, 161) EM (ENI) m/z 382 ($M + H^+$), 380 ($M - H^-$)

ETAPA 2 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 73 a partir de 5-cloro-*N*-(4-cianobencil)-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 1) EM (ENI) 425 ($M + H^+$), 423 ($M - H^-$)

EJEMPLO 75

5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-IL)BENCIL]BENZAMIDA



10

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (120 mg, 0,48 mmol), clorhidrato de 1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]metanamina (122 mg, 0,58 mmol), monohidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (110 mg, 0,72 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (138 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,92 mmol) en diclorometano (8 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución acuosa al 5% de dihidrogenofosfato sódico (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo/ácido acético (30/60/1) produciendo 143 mg (73%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ

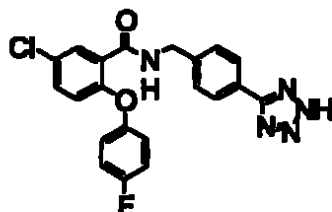
20

8,99 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,536,99 (8H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), EM (ENI) m/z 408 (M + H)⁺, 406 (M - H)⁻

EJEMPLO 76

5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-

IL)BENCILBENZAMIDA

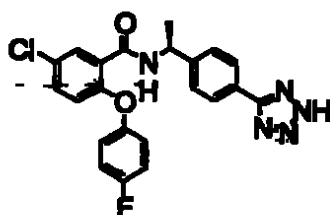


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2 del Ejemplo 67) y clorhidrato de 1[4-(2H-tetrazol-5-
10 il)fenil]metanamina ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,537,46 (3H, m), 7,29-7,10 (4H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), EM (ENI) 424 (M + H)⁺, 422 (M - H)

EJEMPLO 77

15 5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[(1S)-1-[4-(2H-TETRAZOL-5-

IL)FENILETILBENZAMIDA



ETAPA 1 [(1S)-1-(4-cianofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (etapa
20 1 del Ejemplo 5, 1,50 g, 5,00 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,58 g,

0,50 mmol), cianuro de zinc (0,59 g, 5,00 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (200 ml) y se lavó con agua (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) produciendo 1,11 g (90%) de los compuestos del título en forma de jarabe incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,64-7,61 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,83 (2H, s a), 1,44-1,42 (12H, m).

10 ETAPA 2: ((1S)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]etil)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-cianofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (etapa 1, 1,11 g, 4,51 mmol), azida sódica (1,75 g, 27,1 mmol) y cloruro amónico (1,15 g, 27,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se calentó a 110°C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (200 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se recristalizó en diclorometano y hexano dando 1,19 g (91%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,74-4,63 (1H, m), 1,37-1,32 (12H, m), EM (ESI) 290 (M + H)⁺, 288 (M - H)⁻.

20 ETAPA 3: Clorhidrato de ((1S)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]etil)amina

Se trató ((1S)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]etil)carbamato de *tert*-butilo (etapa 2, 1,19 g, 4,10 mmol) con ácido trifluoroacético (10 ml) y diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente, el residuo se diluyó con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno

367
362

en acetato de etilo (20 ml) La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter dando 0,77 g (83%) de los compuestos del título en forma de sólidos blancos $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,60 (3H, s a), 8,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,58-4,45 (1H, m), 1,55 (3H, d, $J = 6,8$ Hz),

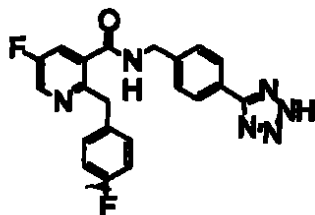
5 EM (ENI) 188 ($M - H$)⁻

ETAPA 4 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-[(1S)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]etil]benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2 del Ejemplo 67) y clorhidrato de {(1S)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]etil}amina (etapa 3) $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,90 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,60-7,49 (4H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 7,10-7,06 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,15-5,05 (1H, m), 1,41 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), EM (ENI) m/z 438 ($M + H$)⁺, 436 ($M - H$)

15 EJEMPLO 78

5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENCIL)-N-[4-(2H-TETRAZOL-5-IL)BENCIL]NICOTINAMIDA

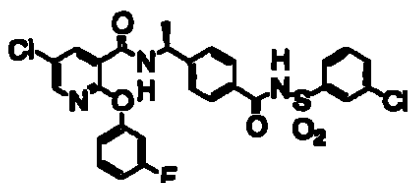


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 58) y clorhidrato de 1-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]metanamina $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,20 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,59 (1H, d, J

= 2,8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,8 2,9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,16 (2H, m), 7,03 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,21 (2H, s), EM (ENI) 407 (M + H)⁺, 405 (M - H)⁻

EJEMPLO 79

5 **5-CLORO-N-[(1S)-1-[4-[(3-CLOROFENIL)SULFONILAMINO]CARBONIL]FENIL]ETIL}-2-(3-FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA**

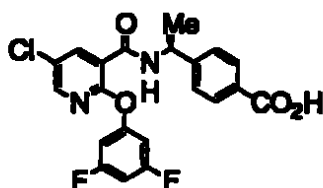


A una solución agitada de ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-
10 fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico (200 mg, 0,48 mmol) en diclorometano seco (5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió 3 clorobencenosulfonamida (105 mg, 0,55 mmol), 4-dimetilaminopindina (67 mg, 0,55 mmol) y finalmente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (105 mg, 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a
15 temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (30 g) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (20/1) dando el producto deseado. La
20 recristalización del producto en acetato de etilo produjo 68 mg (24%) de los compuestos del título en forma de aguja incolora. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,977,89 (2H, m), 7,80 (4H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,9 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J =

8,3 Hz), 7,29-7,19 (4H, m), 5,15 (1H, dc, J = 7,6, 7,0 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz)

EJEMPLO 80

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3,5-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3,5-difluorofenol. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,836,69 (2H, m), 6,40-6,32 (2H, m), 6,25 (1H, sa), 5,39-5,30 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,59 (9H, s)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19-7,00

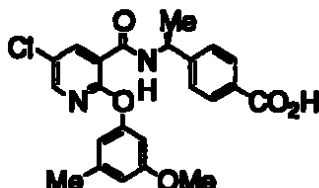
365

(3H, m), 5,22-5,11 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

EJEMPLO 81

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino)etil]benzoico



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-
il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3-metoxi-5-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,95 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,67 (1H, s a), 6,55-6,51 (2H, m), 5,40-5,30 (1H, m), 3,80 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,58 (9H, s), 1,57 (3H, d, J = 6,8 Hz)

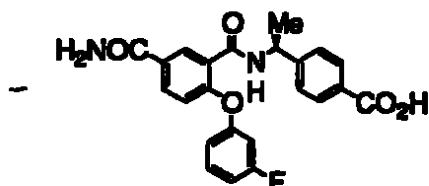
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-
il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz),

6,64-6,57 (3H, m), 5,22-5,11 (1H, m), 3,73 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) 441(M + H)⁺, 439 (M - H)⁻

EJEMPLO 82

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-(AMINOCARBONIL)-2-(3-FLUOROFENOXI)BENZOILAMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 3-Bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 3bromo-4-fluorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,38-7,29 (1H, m), 6,96-6,72 (4H, m), 3,92 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,40-7,32 (1H, m), 6,97-6,76 (4H, m)

ETAPA 3 3-Bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzamida

Una mezcla de ácido 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2, 550 mg, 1,77 mmol) y 1,1'-carbonildimidazol (430 mg, 2,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, se añadió lentamente una solución de amoníaco al 25% a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 M (100 ml) y se extrajo todo con acetato

de etilo (200 ml) La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) dando 441 mg (80%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,36-7,27 (1H, m), 6,97-6,59 (6H, m)

ETAPA 4 5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 2 a partir de 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzamida (etapa 3), $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ 8,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,36-7,27 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90-6,70 (3H, m), 6,31 (2H, s a), 3,85 (3H, s), EM (ENI) m/z 290 (M+H)⁺.

ETAPA 5 Ácido 5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 4) $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆) δ 8,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,12-8,05 (2H, m), 7,47-7,37 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01-6,76 (3H, m), EM (ENI) m/z 276 (M + H)⁺, 274 (M - H)⁻

ETAPA 6 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 5) y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,42

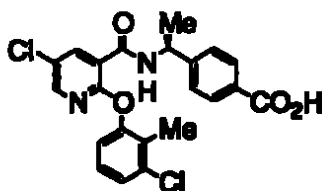
7,27 (3H, m), 7,00-6,77 (5H, m), 6,12 (1H, s a), 5,32-5,22 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,51 (2H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 437 (M + H)⁺, 435 (M - H)⁻

ETAPA 7 Ácido 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 6) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46/7,38 (4H, m), 7,10-6,84 (4H, m), 10 5,13-5,04 (1H, m), 1,38 (2H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 423 (M + H)⁺, 421 (M - H)⁻

EJEMPLO 83

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir del 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-2-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,57 (1H, dd, J = 2,6, 0,7 Hz), 8,18/7,99 (4H, m), 7,44-7,34 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,45/5,35 20

(1H, m), 3,90 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

- 5 Una mezcla de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2, 230 mg, 0,56 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 M (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase
- 10 orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) dando 191 mg (86%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,53
- 15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46-7,15 (1H, m), 5,24-5,14 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻

EJEMPLO 84

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-PIRIDIN-2-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



20

ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

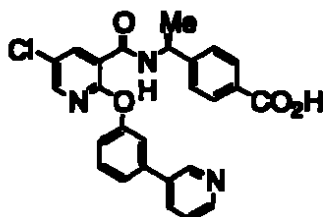
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-piridin-2-ilfenol (*Chem Pharm Bull* 1985, 33, 1009) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,71-8,68 (1H, m) 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02-7,99 (2H, m), 7,92-7,81 (2H, m), 7,79-7,76 (2H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30-7,20 (2H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,67 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,85 (6H, m), 7,60-7,50 (3H, m), 7,40-7,27 (2H, m), 5,25-5,15 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻

EJEMPLO 85

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(3-PIRIDIN-3-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



~~370~~
371

ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-piridin-3-ilfenol (*J Med Chem* 1981, 24, 1475) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,178,15 (2H, m), 8,02 -7,99 (2H, m), 7,90-7,86 (1H, m), 7,62-7,36 (6H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,90 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,30-8,06 (3H, m), 7,89-7,81 (2H, m), 7,63-7,47 (6H, m), 7,27 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,25-5,15 (1H, m), 1,67 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻

20 EJEMPLO 86

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-PIRIDIN-4-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-pindín-4-ilfenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

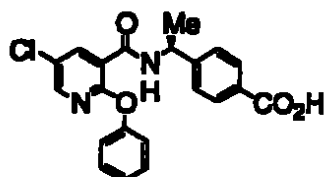
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-pindín-4-ilfenol (*J Heterocycl Chem* 1991, 28, 933) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,69 (2H, dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,12 (1H, s a), 8,00 (2H, dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz), 7,61-7,42 (7H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM (ENI) m/z 488 ($M + H^+$), 486 ($M - H$)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-pindín-4-ilfenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-pindín-4-ilfenoxi)pindín-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,65 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,74-7,53 (7H, m), 7,34-7,31 (1H, m), 5,25-5,14 (1H, m), 1,47 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM (ENI) m/z 474 ($M + H^+$), 472 ($M - H$)

EJEMPLO 87

ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-FENOXIPIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino]etil)benzoato

5 de metilo

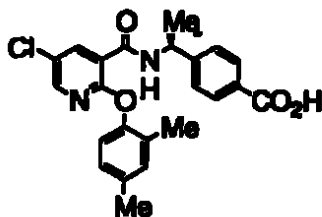
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-[[2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y fenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,50-7,41 (4H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,42-5,33 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (EN) m/z 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino]etil)benzoico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 1 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 20 7,27-7,18 (3H, m), 5,22-5,13 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (EN) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻

EJEMPLO 88

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,4-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,4-dimetilfenoxi)piridin-3-

5-[(carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-yl)carbonyl]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,4 dimetilfenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,56 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,02-7,98 (2H, m), 7,43 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,26 7,09 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,45-5,36 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 439 ($M + H$) $^+$, 437 ($M - H$) $^-$

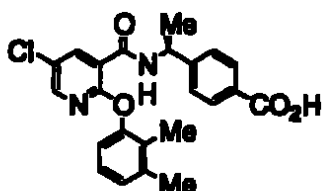
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,4-dimetilfenoxi)piridin-3-

15-[(carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,4-dimetilfenoxi)piridin-3-yl)carbonyl]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,09-6,95 (3H, m), 5,24-5,14 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,47 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 425 ($M + H$) $^+$, 423 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 89

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,3-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONILAMINO)ETIL]BENZOICO



5 **ETAPA** 1 **4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo**

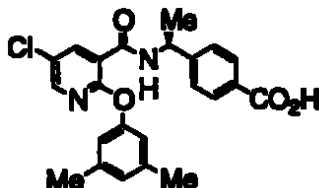
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,3-dimetilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02-7,99 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 10 7,13 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,46-5,36 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz)

15 **ETAPA** 2 **Ácido** 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, 20 d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,16-7,05 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,24-5,15 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻

EJEMPLO 90

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3,5-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)piridin-3-

5-[(carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

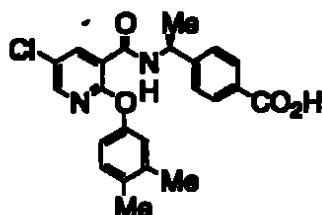
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-yl)carbonylamino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,5 dimetilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, dd, J = 2,6, 0,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,42 2H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, s), 6,77 (2H, s), 5,425,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,36 (6H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,1 Hz)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)piridin-3-[(carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)piridin-3-yl)carbonylamino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,86 (1H, s), 6,78 (2H, s), 5,21-5,12 (1H, m), 2,27 (6H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻

EJEMPLO 91

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[[5-CLORO-2-(3,4-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[[[5-cloro-2-(3,4-dimetilfenoxi)piridin-3-

5-[[[carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

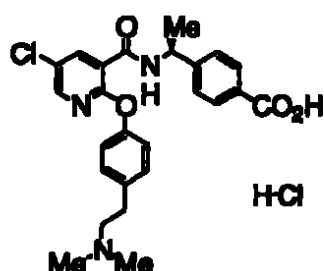
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[[[2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,4-dimetilfenol. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,97-6,87 (2H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,29 (6H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,1 Hz).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[[[5-cloro-2-(3,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[[[5-cloro-2-(3,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,97-6,89 (2H, m), 5,22-5,12 (1H, m), 2,22 (6H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻.

EJEMPLO 92

CLORHIDRATO DEL ÁCIDO 4-((1S)-1-[(5-CLORO-2-{4-[2-(DIMETILAMINO)ETIL]FENOXI}]PIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO}ETIL)BENZOICO



5 ETAPA 1 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenoxi}]pindin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-[(2,5-dicloropindin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 4[2-(dimetilamino)etil]fenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,027,98 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33-7,30 (2H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 5,39-5,30 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,87-2,82 (2H, m), 2,63-2,58 (2H, m), 2,33 (6H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz)

15 ETAPA 2 Clorhidrato de ácido 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenoxi}]pindin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoico

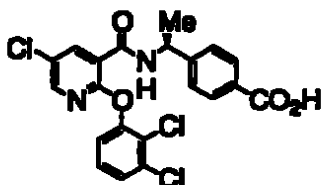
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-{4-[2-(dimetilamino)etil]fenoxi}]pindin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 1) y después se convirtió en la sal clorhidrato con solución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz),

5,22-5,12 (1H, m), 3,29-3,25 (2H, m), 3,04-2,99 (2H, m), 2,80 (6H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 468 (M + H)⁺, 466 (M - H)⁻

EJEMPLO 93

ÁCIDO 4-((1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,3-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-

IL)CARBONILAMINO}ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 - 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-

il)carbonilamino}etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonilamino}etil)benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,3 diclorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,107,99 (4H, m), 7,48-7,21 (5H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,1 Hz)

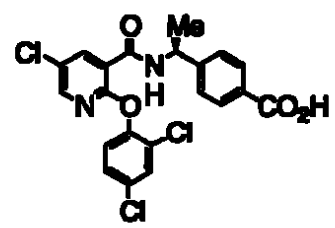
ETAPA 2 Ácido 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-

il)carbonilamino}etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonilamino}etil)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,79 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,607,41 (5H, m), 5,24-5,15 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻

EJEMPLO 94

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,4-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)piridin-3-

5 il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

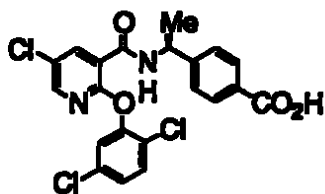
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,4 diclorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,097,99 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7, 24 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,44-5,34 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,557,44 (4H, m), 5,24-5,14 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻

EJEMPLO 95

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,5-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETILBENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,5-diclorofenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,5 diclorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,27-7,99 (3H, m), 7,46-7,43 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz)

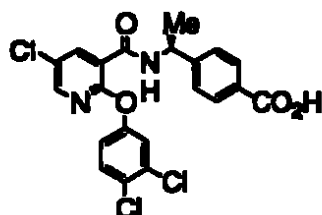
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,61 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 5,25-5,15 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻

EJEMPLO 96

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3,4-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETILBENZOICO

387
382



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonyl]amino)etil]benzoato de metilo

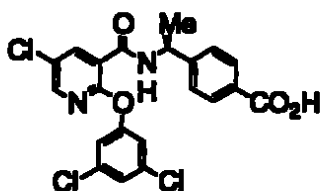
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il]carbonyl]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,4-diclorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 5,42-5,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonyl]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonyl]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 5,22-5,13 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻

EJEMPLO 97

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3,5-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonylamino)etil]benzoato de metilo

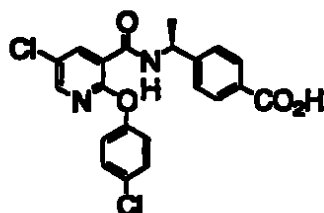
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonylamino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,5 diclorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 1,8 Hz), 5,41-5,31 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonylamino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonylamino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52-7,49 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 1,8 Hz), 5,22-5,12 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻

20 EJEMPLO 98

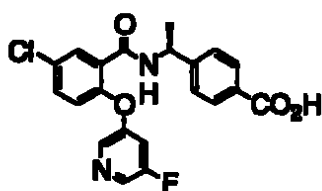
ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-CLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)ETIL]BENZOICO



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 45. En primer lugar, se hace reaccionar 4-((1S)-1-((2,5-dicloropindin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) con 4-clorofenol. Después, el producto en bruto se transforma al ácido carboxílico correspondiente. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,11-8,02 (3H, m), 7,50-7,39 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,44-5,31 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻.

10 EJEMPLO 99

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)OXI]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxi]benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 5-fluoropindin-3-ol, EM (ENI) m/z 282 (M + H)⁺.

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxi]benzoico

A una solución de 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxi]benzoato de metilo
20 (80 mg, 0,28 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió una solución acuosa de

hidróxido sódico 2 M (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (2,5 ml). El precipitado se recogió por filtración produciendo 61 mg (80%) del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, s a), 8,19 (1H, s a), 8,07 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,8$, Hz), 6,98 (1H, td, $J = 9,4, 2,2$ Hz).

ETAPA 3 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo

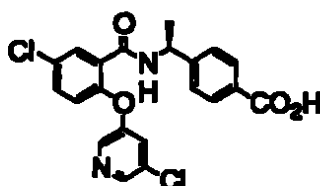
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,33 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz), 7,38-7,25 (1H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,95 (1H, td, $J = 8,9, 2,3$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,3-5,25 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,50 (3H, d, $J = 6,9$ Hz).

ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxil]benzoil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropindin-3-il)oxil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,35 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,38-7,26 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,98-6,90 (2H, m), 5,36-5,20 (1H, m), 1,52 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), EM (ENI) m/z 415 ($M + H$) $^+$, 413 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 100

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXI]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



5 ETAPA 1 Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 y etapa 2 del Ejemplo 99. En primer lugar, se hace reaccionar 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo con 5-cloropiridin-3-ol. Después, el producto en bruto se hidrolizó al ácido carboxílico correspondiente. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz).

ETAPA 2 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

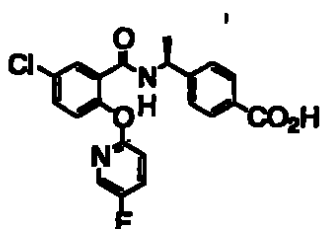
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxil]benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,37-7,28 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,5, 2,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,37-5,22 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 3 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoi]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,37,7,29 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,6, 2,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,37-5,23 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻

EJEMPLO 101

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-2-IL)OXI]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,35 g, 12,6 mmol), 2-cloro-5-nitropiridina (2,00 g, 12,6 mmol) y carbonato potásico (5,23 g, 37,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 120°C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla acuosa se extrajo con una mezcla (3/1) de acetato de etilo y tolueno. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con

hexano/acetato de etilo (4/1) produciendo 3,79 g (97%) del compuesto del título $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,94 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,52 (1H, dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,6, 2,8$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,73 (3H, s)

5 **ETAPA 2 2-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-5-clorobenzoato de metilo**

Una mezcla de 5-cloro-2-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo (etapa 1, 1,59 g, 5,2 mmol) y paladio al 5% en carbono activado (149 mg) en acetato de etilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa
10 de Celite® y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) produciendo 301 mg (21%) del compuesto del título $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,92 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 8,6, 2,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 8,6$ Hz),
15 3,74 (3H, s), 3,49 (2H, s a)

ETAPA 3 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo

A una solución de nitrato sódico (224 mg, 3,25 mmol) en agua (5 ml) se le añadió 2-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-5-clorobenzoato de metilo (907 mg, 3,25 mmol) y ácido tetrafluorobórico al 48% en agua (5 ml) a 0°C . La mezcla de
20 reacción se agitó durante 5 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida a temperatura ambiente. A los sólidos de tetrafluoroborato se les añadió clorobenceno (5 ml) y la mezcla se calentó a 140°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó
25 por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con

hexano/acetato de etilo (8/1) produciendo 382 mg (42%) del compuesto del título $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,98 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,59 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,14 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 8,9, 3,5$ Hz), 3,72 (3H, s)

5 **ETAPA 4 Ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-2-il)oxi]benzoico**

A una solución de 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-2-il)oxi]benzoato de metilo (204 mg, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (2 ml). Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida produciendo 184 mg (95%) del compuesto del título $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,02 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,85-7,66 (2H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 9,0, 3,5$ Hz)

15 **ETAPA 5 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropindin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo**

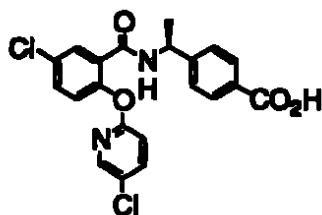
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropindin-2-il)oxi]benzoico (etapa 5) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del ejemplo 5) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,99 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50-7,39 (2H, m), 7,35-7,21 (3H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 8,9, 3,3$ Hz), 5,31-5,17 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM (ENI) m/z 429 ($M + H^+$), 427 ($M - H^-$)

25 **ETAPA 6 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropindin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,05-7,93 (4H, m), 7,52-7,40 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32
5 7,25 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,9, 3,5 Hz), 5,345,19 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻

EJEMPLO 102

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-2-IL)OXI]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



10

ETAPA 1 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo

A una solución de 2-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-5-clorobenzoato de metilo (etapa 2 del Ejemplo 101, 1,00 g, 3,6 mmol) en ácido clorhídrico 0,66 M (11 ml) se le añadió nitrato sódico (252 mg, 3,6 mmol) en agua (5 ml) a 0°C. La mezcla
15 de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla se añadió gota a gota a una suspensión agitada de cloruro de cobre (II) (1,21 g, 9,0 mmol) en acetona (18 ml) y agua (5,4 ml). Se agitó todo a 50°C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se le añadió una solución de amoníaco. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase
20 orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20/1) produciendo 347 mg (32%) del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,00 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,99 (1H, d, J

= 2,6 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,72 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropindín-2-il)oxi]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 5-cloro-2-[(5-cloropindín-2-il)oxi]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz)

ETAPA 3 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropindín-2-il)oxi]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-cloropindín-2-il)oxi]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,285,16 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz)

ETAPA 4 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropindín-2-il)oxi]benzoil)amino]etil]benzoico

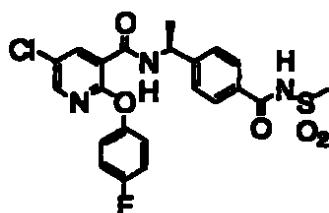
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropindín-2-il)oxi]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,047,94 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,337,13 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz),

6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,30-5,15 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻

EJEMPLO 103

5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[(1S)-1-(4-

5-[[[(METILSULFONIL)AMINO]CARBONIL]FENIL)ETIL]NICOTINAMIDA



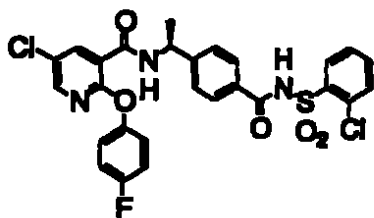
Una mezcla de ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44, 250 mg, 0,60 mmol), metanosulfonamida (60 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-
 10 3-etilcarbodiimida (139 mg, 0,73 mmol) y dimetilaminopiridina (78 mg, 0,63 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de
 15 gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40/1) produciendo 292 mg (98%) del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,52 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,16-8,02 (1H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,10 (4H, m), 5,44-5,28 (1H, m), 3,41 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 492 (M + H)⁺, 490 (M - H)⁻

EJEMPLO 104

5-CLORO-N-[(1S)-1-(4-[[[2-

CLOROFENIL)SULFONIL]AMINO]CARBONIL]FENIL]ETIL}-2-(4-

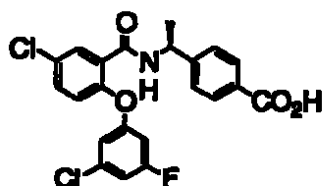
FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 2-clorobencenosulfonamida ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,54 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,23-8,12 (2H, m), 8,04 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,87 (1H d, $J = 7,3$ Hz), 7,47-7,16 (5H, m), 7,15-7,01 (5H, m), 5,45-5,25 (1H, m), 1,48 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), EM (ENI) m/z 588 ($M + H$) $^+$, 586 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 105

10 ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(3-CLORO-5-FLUOROFENÓXI)BENZOIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil)amino)etil)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de tres etapas descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67, etapa 2 del Ejemplo 43 y etapa 3 del Ejemplo 1. En primer lugar, se hace reaccionar 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo con 3-cloro-5-fluorofenol. Después, el producto en bruto se hidroliza al ácido carboxílico correspondiente. Finalmente, el ácido
20 carboxílico se condensó con clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de

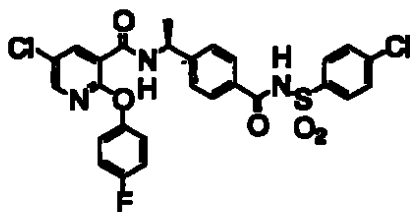
metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,12 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,936,86 (1H, m), 6,69 (1H, s a), 6,53 (1H, td, $J = 9,4, 2,2$ Hz), 5,36-5,19 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,49 (3H, d, $J = 7,0$ Hz)

ETAPA 2 2 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 43 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 1) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,14 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,99 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,94 6,88 (1H, m), 6,72-6,68 (1H, m), 6,53 (1H, td, $J = 9,4, 2,2$ Hz), 5,345,23 (1H, m), 1,50 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), EM (ENI) m/z 448 ($M + H^+$), 446 ($M - H^-$)

15 EJEMPLO 106

5-CLORO-N-((1S)-1-((4-(4-CLOROFENIL)SULFONIL)AMINO)CARBONIL)FENIL)ETIL)-2-(4-FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA

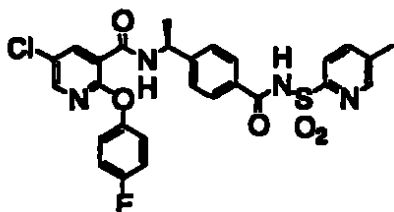


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 4-clorobencenosulfonamida ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,51 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,13

(1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16-8,03 (1H, m), 8,08 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21-7,08 (4H, m), 5,39-5,24 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 7,4 Hz), EM (ENI) m/z 588 (M + H)⁺, 586 (M - H)⁻

5 EJEMPLO 107

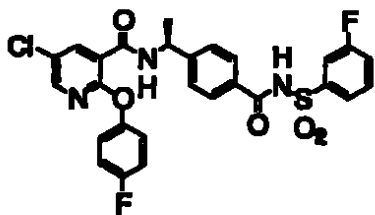
5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-((1S)-1-[4-((5-METILPIRIDIN-2-IL)SULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL]NICOTINAMIDA



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 5-metilpiridin-2-sulfonamida ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,38 (1H, s a), 8,26 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,92/7,70 (4H, m), 7,40 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,23 (4H, m), 5,22-5,08 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), EM (ENI) m/z 569 (M + H)⁺, 567 (M - H)⁻

EJEMPLO 108

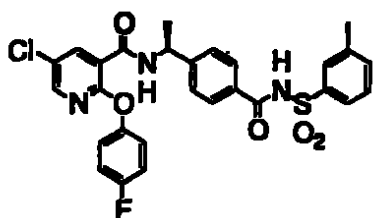
5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-((1S)-1-[4-((3-FLUOROFENIL)SULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL]NICOTINAMIDA



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 3-fluorobencenosulfonamida $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,86 (1H, s a), 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,148,08 (1H, m), 7,98-7,91 (1H, m), 7,89-7,81 (1H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61-7,50 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,30 (1H, m), 7,21-7,08 (4H, m), 5,37-5,24 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,8 Hz), EM (ENI) m/z 572 ($\text{M} + \text{H}^+$), 570 ($\text{M} - \text{H}^-$)

EJEMPLO 109

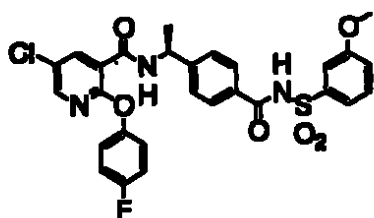
10 5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[(1S)-1-[4-([3-METILFENIL)SULFONILAMINO]CARBONIL]FENIL]ETIL] NICOTINAMIDA



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 3-metilbencenosulfonamida $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,90 (1H, s a), 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,97-7,89 (2H, m), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,38 (4H, m), 7,20-7,05 (4H, m), 5,37-5,24 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 568 ($\text{M} + \text{H}^+$), 566 ($\text{M} - \text{H}^-$)

EJEMPLO 110

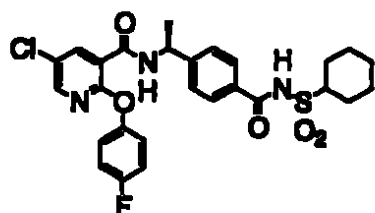
5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[(1S)-1-[4-([3-METOXIFENIL)SULFONILAMINO]CARBONIL]FENIL]ETIL] NICOTINAMIDA



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 3-metoxibencenosulfonamida $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,51 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (2H, m), 7,49-7,39 (3H, m), 7,21-7,08 (5H, m), 5,37-5,25 (1H, m), 3,88 (3H, s), 1,56 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), EM (ENI) m/z 584 ($M + H$) $^+$, 582 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 111

10 5-CLORO-N-[(1S)-1-(4-[(CICLOHEXILSULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL-2-(4-FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA



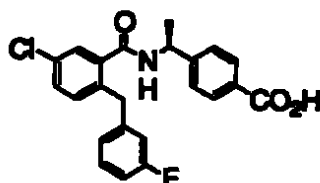
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y ciclohexanosulfonamida (*Helv Chem Acta* 1975, 58, 2321) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,53 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,158,08 (1H, m), 7,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,227,20 (4H, m), 5,42-5,30 (1H, m), 3,80-3,65 (1H, m), 2,26-2,16 (2H, m), 1,98-1,85 (2H, m), 1,78-1,50

(4H, m), 1,60 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,43-1,15 (2H, m), EM (ENI) m/z 560 ($M + H$)⁺, 558 ($M - H$)⁻

EJEMPLO 112

ÁCIDO **4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(3-**

5 FLUOROBENCIL)BENZOIL(AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,13 g, 17,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (3,17 g, 17,8 mmol), peróxido de benzoflona (0,41 g, 1,70 mmol) y tetracloruro de carbono (80 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato sódico (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (60/1) produciendo 1,13 g (25%) de los compuestos del título en forma de aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,96 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 4,92 (2H, s), 3,96 (3H, s).

ETAPA 2 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (etapa 1, 300 mg, 1,14 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (132 mg, 0,11 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) se agitó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después se añadió ácido fluorofenilbórico (191 mg, 1,37 mmol) y una

solución de carbonato sódico 2 M (2,28 ml, 4,55 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (30 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC [hexano/acetato de etilo (8/1)] dando 107 mg (34%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,26-7,14 (2H, m), 6,91-6,79 (3H, m), 4,34 (2H, s), 3,84 (3H, s).

ETAPA 3. Ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoato de metilo (etapa 2). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,27-7,15 (2H, m), 6,92-6,80 (3H, m), 4,40 (3H, s).

ETAPA 4. 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoil)amino]etil)benzoato de metilo

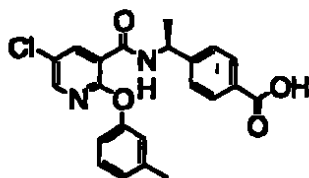
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoico (etapa 3) y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,00-7,96 (2H, m), 7,36-7,14 (6H, m), 6,90-6,74 (3H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,20 (1H, dc, J = 7,3, 7,0 Hz), 4,12 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ESI) m/z 426 (M + H)⁺, 424 (M - H)⁻.

ETAPA 5 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 4) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,497,20 (6H, m), 7,00-6,92 (3H, m), 5,11 (1H, dc, J = 7,2, 7,2 Hz) 4,08 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,02 (1H, d, J = 14,8 Hz), 1,39 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 412 (M + H)⁺, 410 (M - H)⁻

10 EJEMPLO 113

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-

15 il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y *m*-cresol EM (ENI) m/z 467 (M + H)⁺, 465 (M - H)⁻

20 ETAPA 2 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-

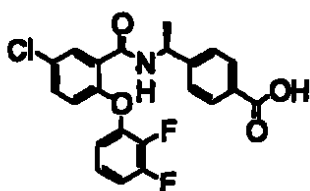
metilfenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de ~~ter~~-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,9 (1H, s a), 9,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,10-6,90 (3H, m), 5,30-5,05 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)⁻

EJEMPLO 114

ÁCIDO

4-((1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,3-

DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO}ETIL)BENZOICO



10 ETAPA 1 5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 2,3-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,05-6,86 (3H, m), 6,72-6,60 (1H, m), 3,85 (3H, s)

15 ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,20-7,00 (2H, m), 6,95-6,70 (2H, m)

20 ETAPA 3 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4((1S)-1-

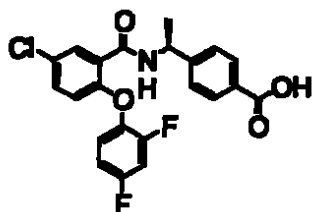
aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoico(etapa 2) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,447,31 (3H, m), 7,14-7,00 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,81-6,68 (1H, m), 5,33 (1H, dd, J = 7,4, 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 446 (M + H) $^+$, 444 (M - H) $^-$

ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,06 (3H, m), 6,85-6,72 (1H, m), 5,12-4,94 (1H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 432 (M + H) $^+$, 430 (M - H) $^-$

EJEMPLO 115

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(2,4-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 2,4-difluorofenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,39 (1H,

dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,05-6,91 (2H, m), 6,89-6,80 (1H, m), 6,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,85 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 7,18/7,07 (1H, m), 7,06 -6,86 (2H, m), 6,75 (1H, d, $J = 8,9$ Hz)

ETAPA 3 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato

10 **de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoico(etapa 2) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,80-7,70 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz), 7,14-6,87 (3H, m), 6,73 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 5,45-5,27 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM (ENI) m/z 446 ($\text{M} + \text{H}^+$), 444 ($\text{M} - \text{H}^-$)

ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-

20 **difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico**

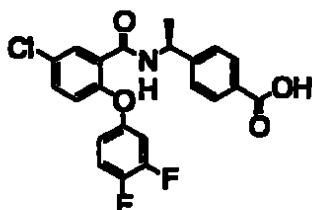
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,53/7,38 (5H, m), 7,26-

7,03 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,17-5,00 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻

EJEMPLO 116

ÁCIDO **4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3,4-**

5 DIFLUOROFENOXI)BENZOIL(AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3,4-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,11 (1H, c, J = 9,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,856,72 (1H, m), 6,71-6,59 (1H, m), 3,83 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, ddt, J = 8,7, 2,8, 0,7 Hz), 7,17 (1H, c, J = 9,2 Hz), 6,978,85 (2H, m), 6,80-6,70 (1H, m)

ETAPA 3 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil(amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-

405

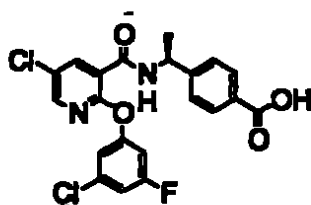
aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoico(etapa 2) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,16 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,98-7,93 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz), 7,35 7,29 (2H, m), 7,14 (1H, c, $J = 8,9$ Hz), 6,88-6,78 (2H, m), 6,73-6,66 (1H, m), 5,31 (1H, dc, $J = 7,4, 6,9$ Hz), 3,91 (3H, s), 1,51 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM (ENI) m/z 446 ($M + H$) $^+$, 444 ($M - H$) $^-$

ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz), 7,48-7,32 (3H, m), 7,17-7,03 (2H, m), 6,85-6,75 (1H, m), 5,13-4,93 (1H, m), 1,36 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), EM (ENI) m/z 432 ($M + H$) $^+$, 430 ($M - H$) $^-$

EJEMPLO 117

4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLORO-5-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-

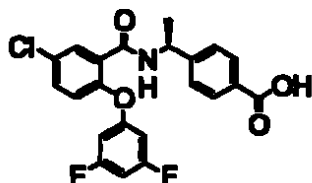
il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3-cloro-5-fluorofenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,88-7,80 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,02 (1H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 6,87-6,80 (1H, m), 5,43-5,27 (1H, m), 1,68-1,55 (12H, m), EM (ENI) m/z 505 ($\text{M} + \text{H}^+$), 503 ($\text{M} - \text{H}^-$)

ETAPA 2. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,26 (1H, m), 7,25-7,11 (2H, m), 5,23-5,06 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3 Hz), EM (ENI) m/z 449 ($\text{M} + \text{H}^+$), 447 ($\text{M} - \text{H}^-$)

EJEMPLO 118

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(3,5-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3,5-difluorofenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,00-7,90 (1H, m), 7,55-7,47 (1H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,60-6,35 (3H, m), 3,81 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoico

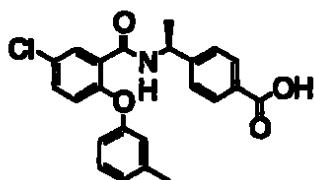
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,66, 6,40 (3H, m)

ETAPA 3 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoico(etapa 2) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,58-6,68 (1H, m), 6,48-6,38 (2H, m), 5,31 (1H, dc, J = 7,9, 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻

ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,9 (1H, s a), 8,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68-7,55 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00, 6,90 (1H, m), 6,70-6,58 (2H, m), 5,04 (1H, dc, J = 7,7, 6,9 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻

EJEMPLO 119**ÁCIDO****4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-(3-****METILFENOXI)BENZOILAMINO]ETIL)BENZOICO****5 ETAPA 1 5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-fluorobenzoato de metilo y *m*-cresol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,986,87 (2H, m), 6,81-6,72 (2H, m), 3,83

10 (3H, s), 2,83 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,15 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,10-7,02 (1H, m), 6,93-6,85 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,37 (3H, s)

ETAPA 3 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoico(etapa 2) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,86 (3H, m), 7,40-7,20 (4H, m), 7,07-6,98 (1H, m), 6,98-6,74 (3H, m), 5,38-

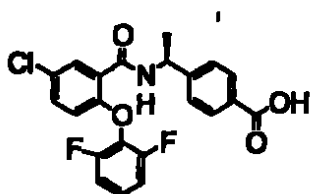
5,20 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 424 (M + H)⁺, 422 (M - H)⁻

ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoi]amino]etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoi]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,02-6,90 (2H, m), 6,83-6,72 (2H, m), 5,11-4,96 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 410 (M + H)⁺, 408 (M - H)⁻

EJEMPLO 120

ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-(2,6-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO]ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 2-(2,6-difluorofenoxi)-5-nitrobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (*J Org Chem* 1990, 55, 2034) y 2,6-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,83 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,327,20 (1H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,98 (3H, s), EM (ENI) m/z 310 (M + H)⁺

ETAPA 2 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoato de metilo

Una suspensión de 2-(2,6-difluorofenoxi)-5-nitrobenzoato de metilo (etapa 1, 365 mg, 1,18 mmol) y Pd/C al 5% (37 mg) en metanol (10 ml) se agitó

en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de una capa de Celite®, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5/1 a 1/2) produciendo 325 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,21 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,12-6,88 (3H, m), 6,77 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,64-6,58 (1H, m), 3,87 (3H, s).

ETAPA 3 Ácido 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 2). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,25-7,12 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

ETAPA 4 Ácido 5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico

A una solución de ácido 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico (etapa 3, 234 mg, 0,88 mmol) en ácido clorhídrico 6 N (2,6 ml) se le añadió una solución de nitrato sódico (74 mg, 1,07 mmol) en agua (0,5 ml) a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se añadió a una suspensión de cloruro de cobre (120 mg) en ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) produciendo 210 mg (84%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,40-7,20 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 9,0 Hz).

ETAPA 5 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

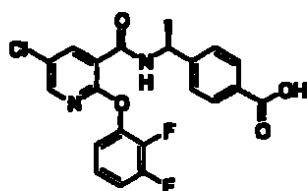
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico (etapa 4) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83-7,74 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,23 (2H, m), 7,16-7,04 (2H, m), 6,67-6,61 (1H, m), 5,48-5,33 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 446 (M + H)⁺

ETAPA 6 Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 5) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,8 (1H, s a), 8,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,42-7,25 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,23-5,05 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻

EJEMPLO 121

4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(2,3-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



20

ETAPA 1 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

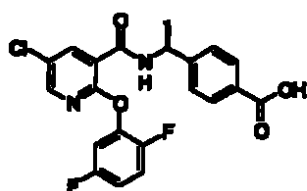
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 2,3-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,98-7,92 (3H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 7,23-7,07 (3H, m), 5,43-5,32 (1H, m), 1,61-1,56 (12H, m), EM (ENI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,098,06 (2H, m), 7,99-7,97 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,21-7,09 (3H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM(ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

EJEMPLO 122

4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(2,5-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-

il)carbonil)amino)etil)benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 2,5-difluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,87 (3H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 7,25-7,11 (2H, m), 7,05-6,96 (1H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 1,61-1,58 (12H, m), EM (ENI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)⁻

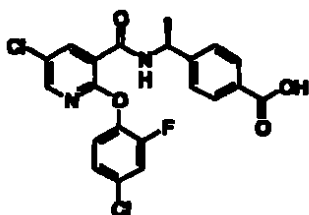
5 ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1)

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,098,06 (2H, m), 8,00-7,98 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,29-6,97 (3H, m), 5,43-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), no se observó un pico de COOH, EM(ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

EJEMPLO 123

15 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-CLORO-2-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-cloro-2-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,7 Hz),

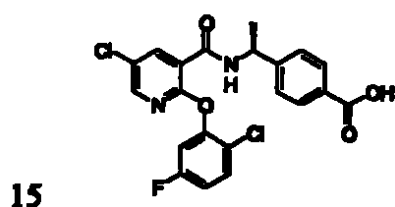
7,97-7,94 (3H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,31-7,21 (3H, m), 5,37 (1H, quint, $J = 7,0$ Hz), 1,61-1,58 (12H, m), EM (ENI) m/z 505 ($M + H$)⁺, 503 ($M - H$)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1)
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,08-9,06 (1H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,88-7,85 (2H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 10,5, 2,4$ Hz), 7,53-7,34 (4H, m),
- 10 5,21-5,11 (1H, m), 1,45 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), no se observó un pico de COOH, EM(ENI) m/z 449 ($M + H$)⁺, 447 ($M - H$)⁻

EJEMPLO 124

4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2-CLORO-5-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *terc*-butilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 2-cloro-5-fluorofenol
- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) 8,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,06-8,04 (1H, m), 7,97-7,94 (2H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,43-7,40 (2H, m),

7,12-7,00 (2H, m), 5,43-5,32 (1H, m), 1,61-1,58 (12H, m), EM (ENI) m/z 505 ($M + H$)⁺, 503 ($M - H$)⁻

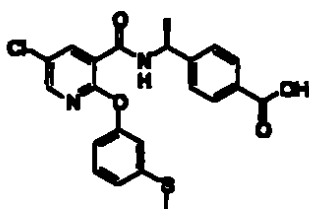
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1)
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87-7,85 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 9,2, 5,9 Hz), 7,537,50 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 9,2, 3,0 Hz), 7,247,17 (1H, m), 5,22-5,13 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz), no se observó un pico de COOH, EM(ENI) m/z 449 ($M + H$)⁺, 447 ($M - H$)⁻
- 10

EJEMPLO 125

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[3-(METILTIO)FENOXI]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO

15



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[3-(metilthio)fenoxi]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3-(metilthio)fenol (*J Amer Chem Soc* 1957, 79, 717) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,138,10 (1H, m), 7,97-7,94 (2H,
- 20

m), 7,41-7,34 (3H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 6,93-6,89 (1H, m), 5,41-5,31 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,60-1,57 (12H, m), EM (ENI) m/z 499 (M + H)⁺, 497 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[3-(metilitio)fenoxi]pindin-3-

5 il]carbonil]amino]etil]benzoico

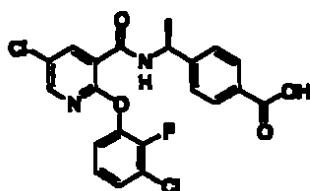
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[3-(metilitio)fenoxi]pindin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,16-8,13 (2H, m), 8,08-8,05 (2H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,21-7,17 (1H, m), 7,04-7,03 (1H, m), 6,93-6,89 (1H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)⁻

EJEMPLO 126

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-CLORO-2-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-

15 IL]CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropindin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-2-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,03-8,00 (2H, m), 7,96-7,93 (1H, m), 7,45-7,35 (3H, m), 7,27-7,15 (2H, m),

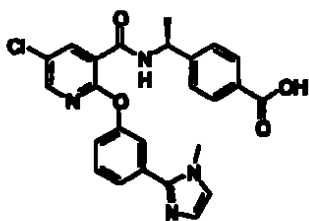
5,43-5,35 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 463 (M + H)⁺, 461 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,098,06 (2H, m), 8,00-7,96 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,31-7,15 (2H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,8 Hz), no se observó un pico de COOH, EM(ENI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻
- 10

EJEMPLO 127

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-[3-(1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)]FENOXI]PIRIDIN-3-IL}CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

- Una mezcla de 3-yodoanisol (0,6 ml, 5 mmol), 1-metil-2-(tributilestanil)-1H-imidazol (Bull Chem Soc Jpn 1986, 59, 677, 2,5 g, 6 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (421 mg, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60°C durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (10 ml) y la mezcla básica se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 6)
- 20

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml x 2) y se secaron (sulfato sódico). Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) produciendo 724 mg (77%) del compuesto del título en forma de aceite naranja pálido. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,39-7,33 (1H, m), 7,22-7,16 (2H, m), 7,13-7,12 (1H, m), 6,97-6,94 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,76 (3H, s), EM (ENI) m/z 189 ($M + H$)⁺

ETAPA 2 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenol

A una solución agitada de 2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol (etapa 1, 724 mg, 3,8 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió una solución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida produciendo 205 mg (31%) del compuesto del título en forma de sólido pardo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,29-7,22 (2H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 6,83-6,78 (1H, m), 3,72 (3H, s), EM (ENI) m/z 175 ($M + H$)⁺, 173 ($M - H$)⁻

ETAPA 3 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxil]pindol-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenol (etapa 2). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,53 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,14-8,12 (2H, m), 8,01-7,99 (2H, m), 7,58-7,52 (3H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m),

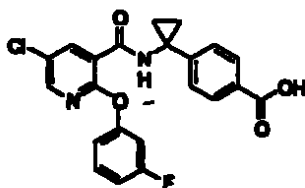
7,13-7,12 (1H, m), 7,00-6,99 (1H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 491 (M + H)⁺, 489 (M - H)⁻

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-{3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi}píridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-{3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi}píridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,04 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87-7,84 (2H, m), 7,56-7,50 (5H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 1,1 Hz), 5,24-5,13 (1H, m), 3,76 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 477 (M + H)⁺, 475 (M - H)⁻
- 10

EJEMPLO 128

ÁCIDO 4-[1-(((5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)CICLOPROPIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 Ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico

- A una solución agitada de 2,5-dicloronicotinato de metilo (*J Med Chem* 1993, 36, 2676, 353 mg, 1,71 mmol) y 3-fluorofenol (291 mg, 2,6 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió carbonato potásico (360 mg, 2,6 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas formándose un azeótropo usando un aparato Dean Stark. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se
- 20

secaron (sulfato sódico) y se concentraron a presión reducida dando 5cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinato de metilo en bruto. A una solución agitada del éster bruto en metanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre éter (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (10 ml). La mezcla ácida se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró produciendo 448 mg (93%) del compuesto del título en forma de sólidos blanquecinos. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,46-7,36 (1H, m), 7,07-6,89 (3H, m), EM (ENI) m/z 268 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 2 N-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 1) y [1-(4-bromofenil)ciclopropil]amina (*Org Lett* 2003, 5, 753). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,26 (1H, s a), 8,15 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,48-7,39 (3H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 7,08-6,90 (3H, m), 1,36 (4H, s), EM (ENI) m/z 461 ($M + H$) $^+$, 459 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 3 4-[1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino)ciclopropil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de N-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 2). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,60 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,30 (1H, s a), 8,17 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,98-7,95 (2H, m), 7,48-

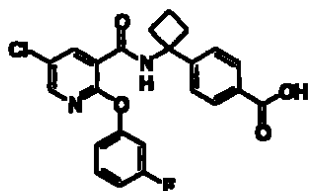
7,40 (1H, m), 7,32-7,29 (2H, m), 7,07-6,92 (3H, m), 3,90 (3H, s), 1,47-1,45 (4H, m), EM (ENI) m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M - H)⁻

ETAPA 4. Ácido 4-[1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)ciclopropil]benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)ciclopropil]benzoato de metilo (etapa 3)
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,26 (1H, s a), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 7,19-7,07 (3H, m),
- 10 1,36 (4H, s), no se observó un pico de COOH, EM (ENI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻

EJEMPLO 129

ÁCIDO 4-[1-([5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)CICLOBUTIL]BENZOICO



15

ETAPA 1 N-[1-(4-Bromofenil)ciclobutil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida

- Una mezcla de ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (200 mg, 0,78 mmol), azida de difenilfosforilo (202 µl, 0,94 mmol) y trietilamina (131 µl, 0,94 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas
- 20 A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas Después se añadió una solución de hidróxido amónico (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo todo con acetato de etilo (15 ml x 3) La fase orgánica combinada se

lavó con salmuera (30 ml) y se concentró dando [1-(4-bromofenil)ciclopropil]amina en forma de aceite negro. La amina en bruto se hizo reaccionar con ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 1 del Ejemplo 128) de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 dando el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,24 (1H, s a), 8,14 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,51-6,92 (8H, m), 2,74-1,43 (6H, m), EM (ENI) m/z 475 ($M + H$) $^+$, 473 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 2 4-[1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)ciclobutil]benzoato de metilo

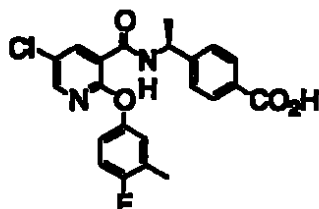
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de *N*-[1-(4-Bromofenil)ciclobutil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 1). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,47 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,30 (1H, s a), 8,14 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,04-8,01 (2H, m), 7,57-7,55 (2H, m), 7,49-7,41 (1H, m), 7,08-6,95 (3H, m), 3,90 (3H, s), 2,78-2,46 (4H, m), 2,22-2,11 (1H, m), 2,05-1,93 (1H, m), EM (ENI) m/z 455 ($M + H$) $^+$, 453 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 3 Ácido 4-[1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)ciclobutil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)ciclobutil]benzoato de metilo (etapa 2). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,47 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,32 (1H, s a), 8,15 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,08-8,05 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,49-7,41 (1H, m), 7,12-6,87 (3H, m), 2,80-2,58 (4H, m), 2,27-1,94 (2H, m), no se observó un pico de COOH , EM (ENI) m/z 441 ($M + H$) $^+$, 439 ($M - H$) $^-$.

25 EJEMPLO 130

4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-FLUORO-3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-

il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

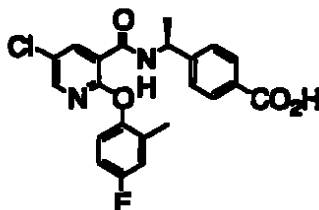
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-fluoro-3-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23-8,10 (2H, m), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-6,90 (3H, m), 5,50-5,30 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,65-1,55 (3H, m), 1,58 (9H, s), EM (ENI) m/z 485 (M + H)⁺, 483 (M - H)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,02 (3H, m), 5,18 (1H, dc, J = 7,8, 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM(ENI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻

EJEMPLO 131

4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-FLUORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

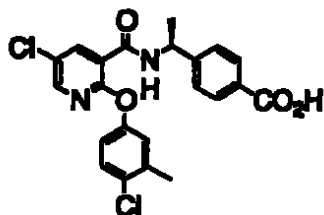
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-fluoro-2-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,13-6,93 (3H, m), 5,39 (1H, dc, J = 7,6, 6,9 Hz), 2,12 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,58 (9H, s), EM (ENI) m/z 485 (M + H)⁺, 483 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,87 (1H, s a), 9,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,02 (3H, m), 5,19 (1H, dc, J = 7,7, 7,0 Hz), 2,06 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM(ENI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻

EJEMPLO 132

4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-CLORO-3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-cloro-3-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,37 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 5,36 (1H, dc, J = 7,3, 7,0 Hz), 2,41 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,58 (9H, s), EM (ENI) m/z 501 (M + H)⁺, 499 (M - H)⁻

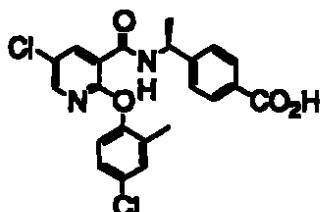
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)piridin-3-

il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,88 (1H, s a), 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 5,17 (1H, dc, J = 7,9, 7,0 Hz), 2,33 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM(ENI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻

EJEMPLO 133

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-CLORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



5 **ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 4cloro-2-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,36 (1H, dc, J = 7,6, 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻

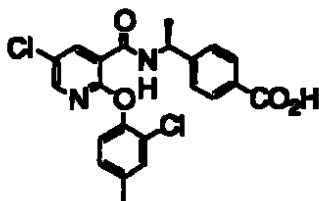
15 **ETAPA 2, Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,19 (1H, dc, J

= 7,7, 7,2 Hz), 2,06 (3H, s), 1,47 (3H, d J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻

EJEMPLO 134

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2-CLORO-4-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONILAMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonilamino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonilamino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2-cloro-4-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 7,31 (1H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 5,39 (1H, dc, J = 7,4, 69 Hz), 3,90 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻

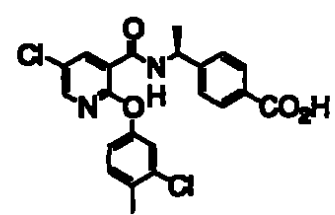
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonilamino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonilamino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45, 7,39 (1H,

m), 7,34-7,18 (2H,m), 5,20 (1H, dc, J = 7,7, 6,9 Hz), 2,34 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻

EJEMPLO 135

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3-CLORO-4-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3cloro-4-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) 8,54 (1H,d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 5,37 (1H, dc, J = 7,3, 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻

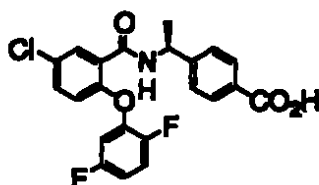
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J =

8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 5,18 (1H, dc, J = 7,9,7,2 Hz), 2,34 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,2 Hz), EM (ENI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻

EJEMPLO 136

5 ACIDO 4-((1S)-1-(15-CLORO-2-(2,5-
DIFLUOROFENOXI)BENZOILAMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 2,5-difluorofenol ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,95 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,20-7,10 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,85-6,73 (1H, m), 6,68-6,56 (1H, m), 3,85 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1) EM (ENI) m/z 283 (M- H)⁻

ETAPA 3 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato
de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4[(1*S*)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz),

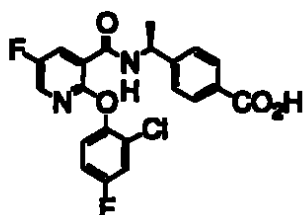
7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,457,32 (3H, m), 7,25-7,13 (1H, m), 6,97-6,82 (2H, m), 6,80-6,67 (1H, m), 5,33 (1H, dc, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil)amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,527,37 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,08-6,97 (1H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,06 (1H, dc, J = 7,8, 6,9 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz), EM (ENI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻

EJEMPLO 137

15 ÁCIDO 4-((1S)-1-((2-(2-CLORO-4-FLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 4-((1S)-1-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 45 a partir de ácido 2cloro-5-fluoronicotínico y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H,

dd, J = 7,8, 2,9 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, m), 5,36 (1H, m), 3,92 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 6,9 Hz)

ETAPA 2 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoropindin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

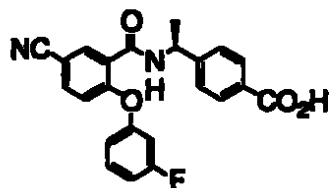
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-5-fluoropindin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1) y 2-cloro-4-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,32 (1H, dd, J = 8,1, 2,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,02-7,99 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32, 7,25 (2H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 5,39 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz)

ETAPA 3 Ácido 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoropindin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoropindin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,7 2,9 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 2,9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55-7,45 (1H, m), 7,31 (1H, m), 5,20 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻

20 EJEMPLO 138

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CIANO-2-(3-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,00-6,78 (4H, m)

ETAPA 2 4-((1S)-1-[[5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, s), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77-7,65 (2H, m), 7,47-7,34 (3H, m), 7,04-6,80 (4H, m), 5,35 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,8 Hz)

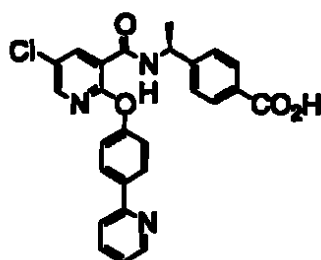
ETAPA 3 Ácido 4-((1S)-1-[[5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico

A una solución agitada de 4-((1S)-1-[[5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 2, 200 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,95 ml, 0,95 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo todo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) produciendo 62 mg (33%) del compuesto del título en forma de sólidos blancos.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,86 (1H, s a), 8,95 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,517,40 (3H, m), 7,12-6,90 (4H, m), 5,07 (1H, m), 1,37 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), EM (ENI) m/z 405 ($M + H$) $^+$, 403 ($M - H$) $^-$

5 EJEMPLO 139

4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-PIRIDIN-2-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-pindin-2-ilfenoxi)pindin-3-

10 il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-pindin-2-ilfenol (*Tetrahedron*, 1998, 54, 1289) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,71 (1H, m), 8,56 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,19-7,71 (8H, m), 7,41 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,29-7,25 (3H, m), 5,36 (1H, m), 1,58 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,57 (9H, s)

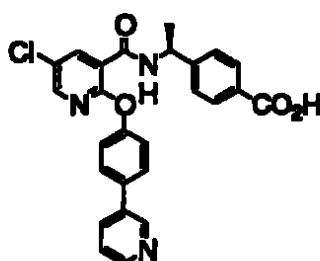
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-pindin-2-ilfenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-pindin-2-ilfenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,07 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,67 (1H, m), 8,30 (1H, d, $J = 2,6$

Hz), 8,15 (3H, m), 8,14-7,85 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,387,30 (3H, m), 5,18 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻

EJEMPLO 140

5 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-PIRIDIN-3-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-piridin-3-ilfenol (*J Med Chem*, 1986, 29, 1461) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,88 (1H, m), 8,64-8,53 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,38 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,57 (9H, s)

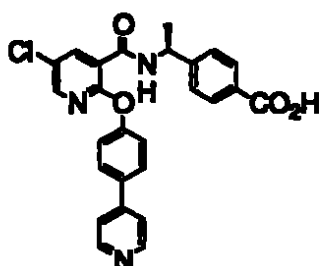
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1) ¹H-

RMN (DMSO- d_6) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,90 (1H, m), 8,56 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,17 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 474 (M + H),
 5 472 (M - H)

EJEMPLO 141

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(4-PIRIDIN-4-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



10 **ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-pindin-4-ilfenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo**

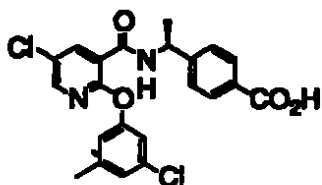
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-pindin-4-ilfenol (*J Med Chem*, 2003, 46, 3709) ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,68 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,38 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,57 (9H, s)

20 **ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-pindin-4-ilfenoxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(4-píndin-4-ilfenoxi)píndin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,63 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (4H, m), 7,72 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,19 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻

EJEMPLO 142

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-CLORO-5-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)píndin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

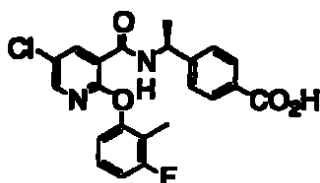
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropíndin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-5-metilfenol (*J Org Chem*, 1996, 61, 6814) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (3H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,85 (1H, m), 5,36 (1H, m), 3,91 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,5 Hz)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)píndin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,14 (2H, m), 6,99 (1H, s), 5,16 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻

EJEMPLO 143

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

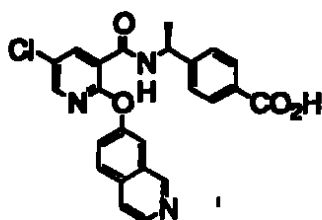
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3fluoro-2-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, m), 7,03 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,40 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,5 Hz)

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,317,24 (1H, m), 7,10-6,99 (2H, m), 5,18 (1H, m), 1,97 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 427 (M - H)⁻

EJEMPLO 144

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(ISOQUINOLIN-7-ILOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(isoquinolin-7-iloxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) e isoquinolin 7-ol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,27 (1H, s), 8,59 (2H, m), 8,138,10 (2H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,40 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz)

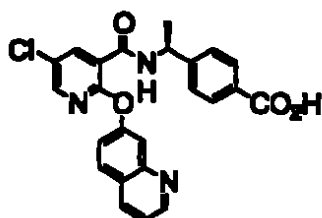
ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(isoquinolin-7-iloxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-

(isoquinolin-7-iloxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1)
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,30 (1H, s), 9,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,51 (1H, d, J =
 5,6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,9
 Hz), 7,91-7,81 (4H, m), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz),
 5,18 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,1 Hz), EM (ENI) m/z 448 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻

EJEMPLO 145

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(QUINOLIN-7-ILOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



10 **ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(quinolin-7-iloxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y quinolin-7-
 15 ol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,96 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,248,14 (3H, m), 8,00-7,88 (4H, m), 7,47-7,26 (4H, m), 5,39 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz)

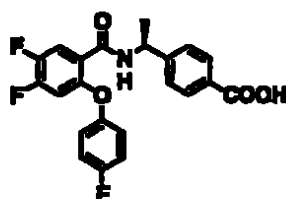
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(quinolin-7-iloxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(quinolin-7-iloxi)pindin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN

(DMSO- d_6) δ 9,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,90 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, m), 7,557,48 (4H, m), 5,18 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 448 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻

5 EJEMPLO 148

ÁCIDO 4-((1S)-1-[[4,5-DIFLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOILAMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1 Ácido 4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxy)benzoico

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 66 a partir de ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzoico y 4-fluorofenol EM (ENI) m/z 222 (M - H)⁻

ETAPA 2 4-((1S)-1-[[4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxy)benzoyl]amino]etil)benzoato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxy)benzoico (etapa 1) y 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) EM (ENI) m/z 430 (M + H)⁺, 428 (M - H)⁻

ETAPA 3 **Ácido** 4-((1S)-1-[[4,5-difluoro-2-(4-

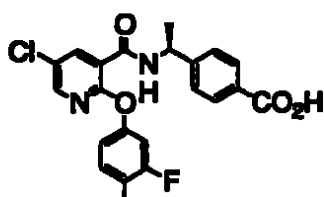
- 20 fluorofenoxy]benzoyl]amino]etil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[[4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxy)benzoyl]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 2) ¹H-RMN (CD₃OD)

δ 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,59 (1H, m), 7,40-7,26 (3H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 6,78-6,69 (3H, m), 5,10 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 416 (M + H)⁺, 414 (M - H)⁻

EJEMPLO 147

5 **ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-FLUORO-4-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO**



ETAPA 1 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-fluoro-4-metilfenol ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, m), 6,25 (2H, m), 5,36 (1H, m), 3,91 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)⁻

ETAPA 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico

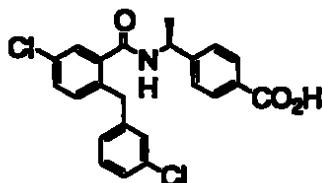
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (1H, m),

7,06 (1H, m), 6,94 (1H, m), 5,16 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,7 Hz),
EM (ENI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻

EJEMPLO 148

ÁCIDO **4-((1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-**

5 CLOROBENCIL)BENZOILAMINO}ETIL)BENZOICO



ETAPA 1 5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 112 a partir de 2(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 112) y ácido 3clorofenilbónico
¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3 Hz), 7,227,10 (4H, m), 7,02-6,99 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,84 (3H, s)

ETAPA 2 Ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5cloro-2-(3-clorobencil)benzoato de metilo (etapa 1) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,2,2,3 Hz), 7,25-7,00 (5H, m), 4,38 (2H, s)

ETAPA 3 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoilamino}etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5cloro-2-(3-clorobencil)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 8) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,98 (2H, dd, J = 6,5, 1,7

443

Hz), 7,36-7,26 (4H, m), 7,19-7,13 (3H, m), 7,05 (1H, s), 6,97-6,94 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,19 (1H, dc, J = 7,2, 7,0 Hz), 4,11 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻

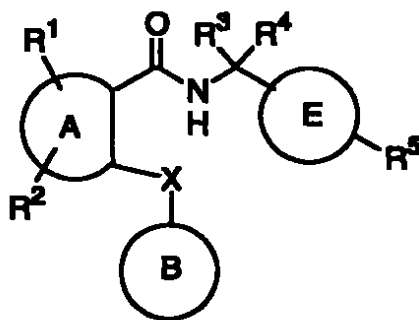
ETAPA 4 Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoil]amino]etil)benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 3) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,497,33 (5H, m), 7,25-7,17 (3H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 5,11 (1H, dc, J = 7,2, 7,0 Hz), 4,04 (2H, s), 1,39
- 10 (3H, d, J = 7,0 Hz), EM (ENI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1 Un compuesto de fórmula (I)



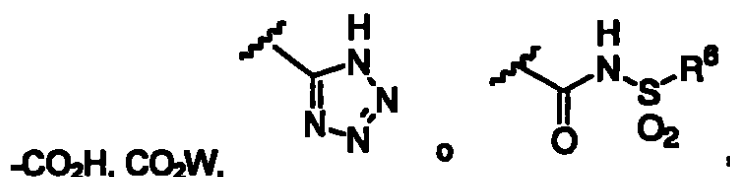
(I)

en la que A representa un grupo fenilo o un grupo pindilo,

B representa un grupo anilo o un grupo heteroanilo,

E representa un grupo 1,4-fenileno,

- 10 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,
- 15 R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R^3 y R^4 pueden unirse formando una cadena alquilenos que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,
- R^5 representa



R^6 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, un grupo anillo o un grupo heteroanillo,

- 5 X representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

dichos grupos anillo tienen de 6 a 10 átomos de carbono,

- dichos grupos heteroanillo son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo
10 compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno,

dichos grupos anillo y dichos grupos heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de B no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

- 15 dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

- dichos grupos anillo y heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de R^6 y α no están sustituidos o están sustituidos con al menos un
20 sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que

- tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcanóilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroarilo, grupos arilo,
- 5 grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos anicarbonilo, dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena alquilenos o alquénilos que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, grupos aminocarbonilo, grupos alquénilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alquilito que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfinilo, grupos
- 10 aminosulfonilo, grupos hidroxilo, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos carboxilo, grupos alcóxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alcóxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanóilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos
- 15 alcanóil(alquilo)amino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcanóilaminos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanóilo y alquilo, grupos alcanóil(alquilo)aminos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanóilo y en cada una de las partes alquilo, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-
- 20 alquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminosulfinilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminos alquilo que tienen de
- 25 1 a 6 átomos de carbono en cada parte alquilo, grupos aralquilo que tienen de 7 a

- 10 átomos de carbono, grupos heteroanilquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos heteroanilalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi y grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
- 5 dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos ciano,
- 10 W es un grupo éster profármaco farmacéuticamente aceptable, con la condición de que R^1 y R^2 no representen un átomo de hidrógeno simultáneamente,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 15 2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E representa un grupo 1,4-fenileno no sustituido
- 3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E representa un grupo 1,4-fenileno sustituido con al menos un
- 20 sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono
- 4 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- 25 B representa un grupo fenilo o pindilo,

dicho grupo está no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcanolio que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroanilo, grupos anilo, grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos anilcarbonilo, dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena alquileo que tiene 3 átomos de carbono, grupos alquilio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y grupos dialquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo, dichos grupos heteroanilo a los que se hace referencia en las definiciones de α están no sustituidos o sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono

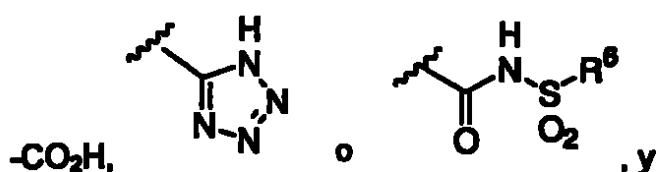
5 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

B representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcanolio que tienen de 1 a 4 átomos de

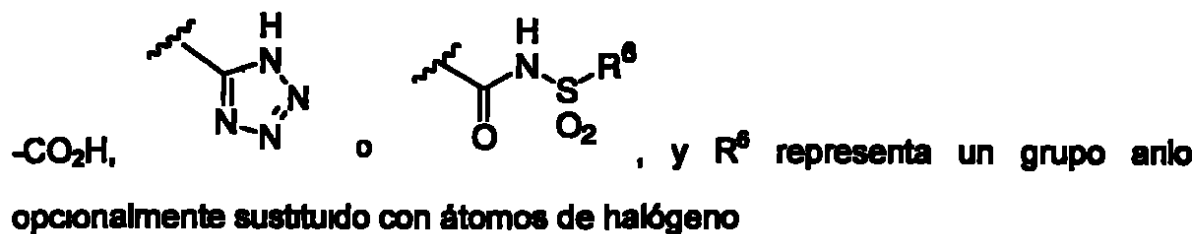
- carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y grupos dialquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos imidazolilo, grupos piridilo, grupos bencilo, grupos fenilo o grupos benzilo, dichos grupos tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos imidazolilo, y grupos piridilo a los que se hace referencia en las definiciones de α no están sustituidos o están sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono
- 10 6 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- B representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,
- 15 dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de flúor, átomos de cloro, grupos metilo, grupos etilo, grupos metoxi, grupos trifluorometoxi, grupos ciano, grupos etinilo, grupos aceto, grupos ciclopentilo, grupos metilo, grupos dimetilaminoetilo, grupos fenilo, grupos imidazolilo opcionalmente sustituidos con grupos metilo, grupos tiazolilo
- 20 opcionalmente sustituidos con grupos metilo, grupos piridilo o grupos bencilo
- 7 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno

- 8 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^1 representa un átomo de halógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno
- 5 8 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono
- 10 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R^4 representa un átomo de hidrógeno
- 11 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 representa un grupo metilo y R^4 representa un átomo de hidrógeno
- 12 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^5 representa



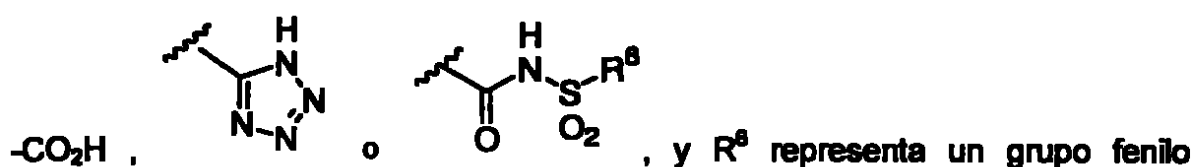
- 20 R^6 representa un grupo anillo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o es un grupo heteroanillo

13 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ representa



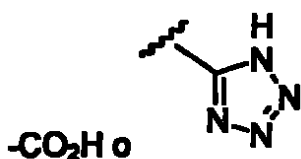
5

14 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ representa



10 opcionalmente sustituido con átomos de halógeno

15 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ representa



15

16 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoi]] amino)etil)benzoico, ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico,

- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clanofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- 20 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)]fenoxi]pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)pindin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- 25 il]carbonil)amino)etil]benzoico,

- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-clorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 20 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-pindin-2-ilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 25

- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-píridin-2-ilfenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-píridin-4-ilfenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-fenoxi-píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico, y
- 20 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)píridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre
- 25 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil] amino)etil]benzoico,

	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
5	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
10	ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)]benzoil] amino)etil]benzoico,	
	ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)]benzoil] amino)etil]benzoico,	
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
15	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
20	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,
	ácido	4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]pindin-3- il)carbonil]amino)etil]benzoico,

- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- 5 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 10 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metilfenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)]benzoil]amino)etil]benzoico,
- 15 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-fenoxi-pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- 20 ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico, y
- ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)]pindin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

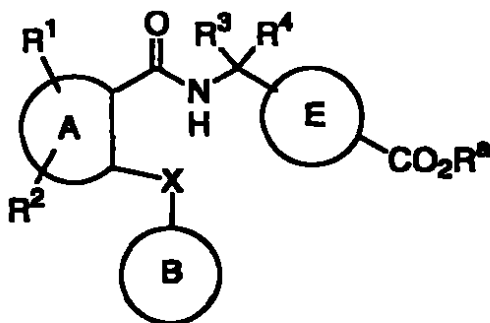
- 18 Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable
- 5 19 Una composición farmacéutica para el tratamiento de una patología mediada por prostaglandina en un sujeto mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable
- 10
- 20 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 en la que la enfermedad es dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide
- 21 Un procedimiento para el tratamiento de una patología mediada por prostaglandina, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 15
- 20 22 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21 en el que la enfermedad es dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide
- 23 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como
- 25 medicamento

24 Un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una patología
5 mediada por prostaglandina en un sujeto mamífero

25 Un uso de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24 en el que la enfermedad es dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide

10 26 Una combinación de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y otro agente farmacológicamente activo

27 Un compuesto de fórmula (II)



(II)

15

en la que A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo,

B representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

E representa un grupo 1,4-fenileno,

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un
20 átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un

grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,

R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R^3 y R^4 pueden unirse formando una cadena alquileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

R^a representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono

X representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

dichos grupos anillo tienen de 6 a 10 átomos de carbono,

dichos grupos heteroanillo son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno,

dichos grupos anillo y dichos grupos heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de B no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos grupos anillo y heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de R^b y α no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, grupos alcanóilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroanilo, grupos anilo, grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos arilcarbonilo, dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena alquileo o alquénileo que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, grupos aminocarbonilo, grupos alquénilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfinilo, grupos aminosulfonilo, grupos hidroxilo, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitrilo, grupos amino, grupos carboxilo, grupos alcóxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alcóxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanóilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanóil(alquilo)amino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcanóilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanóilo y alquilo, grupos alcanóil(alquilo)aminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanóilo y en cada una de las partes alquilo, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminosulfinilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo

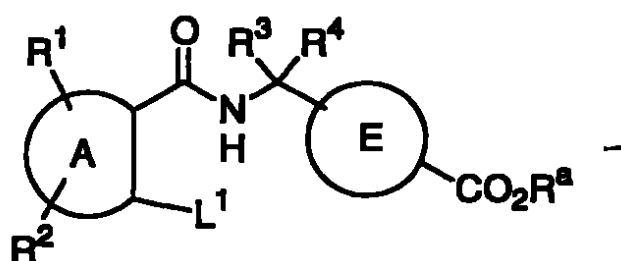
que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en cada parte alquilo, grupos aralquilo que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos heteroaralquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos heteroaralcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi y grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,

dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos ciano,

con la condición de que R^1 y R^2 no representen un átomo de hidrógeno simultáneamente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

28 Un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que A representa un grupo fenilo o un grupo pindilo,

E representa un grupo 1,4-fenileno,

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R³ y R⁴ pueden unirse formando una cadena alquilenos que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

Rⁿ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono,

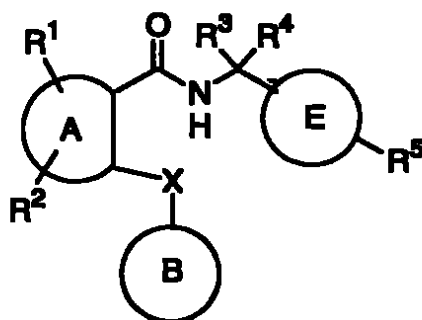
L¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfoniloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo anilsulfoniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcanosulfoniloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo ácido bórico (B(OH)₂),

dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β,

dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos ciano,

con la condición de que R¹ y R² no representen un átomo de hidrógeno simultáneamente

29 Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo,

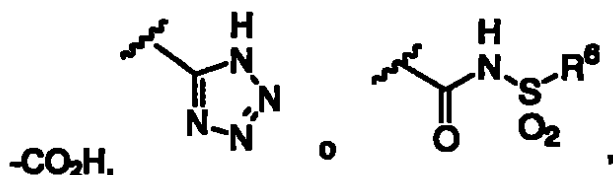
5 B representa un grupo anilo o un grupo heteroanilo,

E representa un grupo fenileno,

R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,

R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R^3 y R^4 pueden unirse formando una cadena alquileno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono,

15 R^5 representa



R^8 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos en anillo, un grupo anillo o un grupo heteroanillo,

X representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno o un átomo de
5 azufre,

dichos grupos anillo tienen de 6 a 10 átomos de carbono,

dichos grupos heteroanillo son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno,

10 dichos grupos anillo y dichos grupos heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de B no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

dichos grupos fenileno a los que se hace referencia en las definiciones de
15 E no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos grupos anillo y heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de R^8 y α no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

20 dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos alquilnitrilo que tienen de 2 a 6 átomos de
25 carbono, grupos alcanolilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos

cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroanilo, grupos anilo, grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos anilcarbonilo, dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena alquileo o alquenileo que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, grupos
5 aminocarbonilo, grupos alquenilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alquilito que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfinilo, grupos aminosulfonilo, grupos hidroxil, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos carboxi, grupos alcoxycarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4
10 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanoilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanoil(alquil)amino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcanoilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanoil y alquilo, grupos alcanoil(alquil)aminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de
15 carbono en la parte alcanoil y en cada una de las partes alquilo, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilaminosulfinilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo
20 que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono- o di-alquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos aralquilo que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos heteroanilalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, grupos heteroanilalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de

carbono en la parte alcoxi o grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,

dichos sustituyentes β se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono ,
5 grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o grupos ciano,

o un éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10

30 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el que
E representa un grupo 1,4-fenileno no sustituido

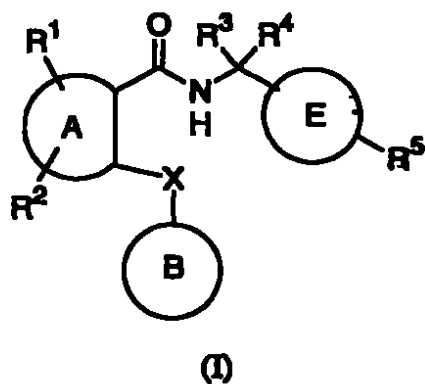
31 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el que

15 E representa un grupo 1,4-fenileno sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono

469
467

RESUMEN
COMPUESTOS DE ARIL O HETEROARIL AMIDA

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



5

en la que A representa un grupo fenilo o similar, B representa un anillo o similar, E representa un grupo 1,4-fenileno, R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno o similar, R³ y R⁴ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o similar, R⁵ representa -CO₂H o similar, R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o similar, X representa un grupo metileno o similar. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de patologías mediadas por prostaglandina tales como dolor o similar en mamíferos. Esta invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior.

15

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71 1)
De AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
FULLER, Grover, F Jr
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord LLP
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
Gran Bretaña

Fecha de expedición 09 08 2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario 26067/700146
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/002735
Fecha de presentación internacional 23 08 2004
Fecha de prioridad 03 09 2003
Solicitante PFIZER INC et al

- 1 Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos
- 2 Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas
- 3 Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301)

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para mas amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, vease el Volumen II de la guía del solicitante PCT

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que preve que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) solo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (vease también el Artículo 27(5)) Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional

Oficina de Patentes Europea

D-80298 - Munich

Tel +49-89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d

Fax +49-89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado Siefert, A

Tel + 49 89 2399-2469

470
470

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario 26067/700146
Solicitud Internacional No PCT/IB2004/002735
Fecha de presentación internacional 23 08 2004
Fecha de prioridad 03 09 2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC C07D 213/82, C07D 401/12, C07D 417/12, C07C 235/60, C07D 257/04, C07D 213/65, C07D 213/64, C07C 233/87, A61K 31/44, A61K 31/444, A61K 31/166, A61P 29/00
Solicitante PFIZER INC et. al

- 1 El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36
- 2 Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada
- 3 Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden
 - a ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70 16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT)
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario
 - b ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

4 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos

- ☒ Recuadro I Base de este informe
- ☐ Recuadro II Prioridad
- ☒ Recuadro III Ninguna formulacion de opinion sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicacion industrial
- ☐ Recuadro IV Falta de unidad de Invencion
- ☒ Recuadro V Declaracion motivada segun el Articulo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- ☒ Recuadro VI Ciertos documentos citados
- ☐ Recuadro VII Defectos en la Solicitud Internacional
- ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda 05 11 2004
 Fecha de elaboración de este reporte 09 08 2005

Nombre y dirección postal de la Administracion encargada del Examen Preliminar Internacional
 Oficina de Patentes Europea
 D-80298 – Munich
 Tel +49-89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
 Fax +49-89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado Kollmannsberger, M
 Tel + 49 89 2399-

Recuadro I Base de este informe

1 Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación

- ☐ Este informe esta basado en una traduccion del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traduccion proporcionada a los fines de
- ☐ busqueda internacional (segun Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicacion de la solicitud internacional (según Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 y/o 55 3)

2 Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinion se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*

Descripción, Páginas

1 - 186 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 31 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

- 3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelacion de
- ☐ la descripcion, paginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (especificar)
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

- 4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban mas alla de la divulgacion de la invencion tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70 2(c))

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro No III Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1 Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos 21, 22

debido a que

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos 21, 22 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique)

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique)
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presento
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleotidas y/o de aminoacidos, si unicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos tecnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles

Recuadro No V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1 Declaracion

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 16, 17, 28
	No	Reivindicaciones 1-15, 18-27, 29-31
Nivel Inventivo (NI)	Si	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1-31
Aplicación Industrial (AI)	Si	Reivindicaciones 1-20, 23-31
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Recuadro No VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2 Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)

Ver hoja adjunta

III NO FORMULACIÓN DE OPINIÓN CON RESPECTO A NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL

Las reivindicaciones 21 y 22 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones encontradas en la Regla 67 1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

V DECLARACIÓN RAZONADA CON RESPECTO A NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL, citas y explicación soportando dicha declaración

V-1 ANTECEDENTES

- D1 WO 2004/014379 A (ORTWINE DANIEL FRED, WARNER LAMBERT CO (US), BUNKER AMY MAE (US)) 19 de febrero de 2004
- D2 EP-A-1 229 034 (PFIZER PROD INC) 7 de agosto de 2002
- D3 EP-A-1 431 267 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 23 de enero de 2004
- D4 US-B-6 448 2901 (NAGAO YUUKI ET AL) 10 de septiembre de 2002
- D5 WO 98/45268 A (CHAMBERS ROBERT JAMES, KLEINMAN EDWARD FOX (US), CHENG JOHN BIN (US),) 15 de octubre de 1998
- D6 EP-A-1 258 473 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 20 de noviembre de 2002
- D7 US-A-5 842 942 (DOHT JOCHEN ET AL) 1 de diciembre de 1998

D1 es un documento P y no se toma en cuenta en el procedimiento PCT. D3 se considera una traducción de WO03/16254, citado en la descripción en la página 1

V-2 NOVEDAD (Artículo 33(2) del PCT)

D2 divulga nicotinamidas incluidas en el alcance reivindicado en la presente (ver particularmente los compuestos 1 0 2b en la página 45 y 10 3 5 en la página 77). En los párrafos (0093)-(0098), el significado del sustituyente R1a es explicado. R1a puede tener varios significados (ver el párrafo (0095)) los cuales son prácticamente idénticos con aquellos que aparecen en la presente reivindicación 1 para R1 y R2. Preferiblemente, R1 es H o F (ver el párrafo (0098)). La condición en la presente reivindicación 1 excluye los compuestos para R1a=H y por lo tanto, por ejemplo, el ejemplo 6 en la página 155 de D2. Sin embargo, esta condición no es adecuada para establecer novedad sobre la divulgación de D2, puesto que la definición de R1a no se limita a hidrógeno e inclusive se divulgan rangos preferidos en donde R1a es diferente a hidrógeno (es decir, F). Puesto que los compuestos de D2 son usados para los mismos tipos de enfermedades (ver, por ejemplo, el ítem 8 5 en la página 88 de D2), también las reivindicaciones de usos médicos no son novedosas. La reivindicación 28 no queda afectada puesto que los esquemas de síntesis divulgados en D2 no proceden por medio de estos intermedios (compare con las páginas 74-77). Las reivindicaciones 16 y 17 son novedosas porque los compuestos de ejemplo no se divulgan de manera específica en D2.

Los compuestos de D3 abarcan de manera genérica las presentes reivindicaciones pero las definiciones allí presentes son tan ambiguas (por ejemplo, no hay rangos preferidos o ejemplos divulgados en el cual la porción acida que corresponde a R5 esté fijado via un enlazador de amida al anillo central) que las presentes reivindicaciones pueden considerarse una selección novedosa de las mismas.

Los compuestos de D4 difieren en el que el espaciador correspondiente a X es una sulfonamida (ver por ejemplo el ejemplo 2y en la columna 39) Los compuestos de D5 no divulgan rangos preferidos para sustituyentes que corresponden a R1/R2 diferentes a hidrógeno (compare con el ejemplo 37 en la página 112 de D5) Los compuestos de D6 difieren de las presentes reivindicaciones en que los dos espaciadores en el anillo central estan intercambiados Los compuestos de D7 difieren en que X es CH2O y falta un grupo metileno en la porción amida

V-3 NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) del PCT)

Puesto que los compuestos en el alcance reivindicado son conocidos por tener las actividades reivindicadas en D2 (ver por ejemplo el item 8 5 en la página 88 de D1), tambien no se cumple con el Artículo 33(3) del PCT Adicionalmente, D2 enseña que el sustituyente R1a sirve en la funcion de modular las propiedades farmacologicas (ver el parrafo (0098)) Los valores posibles de R1a están divulgados en el parrafo (0095) Estos valores en gran parte coinciden con los valores reivindicados para R1 y R2 en las presentes reivindicaciones Entonces habria sido una medida obvia para un experto en el arte variar estos sustituyentes según las enseñanzas de D2 con el fin de encontrar más compuestos que podrían ser utilizados en el tratamiento de las enfermedades reivindicadas El problema de encontrar más compuestos utiles en el tratamiento del dolor, inflamacion etc , ha sido entonces resuelto de manera obvia a partir de la divulgacion de D2

Los intermedios reivindicados en la reivindicación 28 podrían considerarse inventivos solo en combinacion con productos finales inventivos puesto que intermedios análogos son usados en la sintesis de los antagonistas de prostaglandinas en D5 (ver por ejemplo los esquemas 3, 26 en D5, estos compuestos han sido excluidos por medio de una condicion expuesta en la reivindicación 28)

VI CIERTOS DOCUMENTOS CITADOS

Documentos publicados

Solicitud No. Patente No	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO-A-2004014379	19 02 2004	04 08 2003	13 08 2002

PATENT COOPERATION TREATY

30 477

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

FULLER, Grover, F , Jr
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord LLP
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09 08 2005

Applicant's or agent's file reference
28067/700148

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002735

International filing date (day/month/year)
23 08 2004

Priority date (day/month/year)
03 09 2003

Applicant
PFIZER INC et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Siefert, A

Tel +49 89 2399-2489



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 28067/700148		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2004/002735		International filing date (day/month/year) 23 08 2004		Priority date (day/month/year) 03 09 2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/82, C07D401/12, C07D417/12, C07C235/60, C07D257/04, C07D213/85, C07D213/84, C07C233/87, A61K31/44, A61K31/444, A61K31/166, A61P29/00				
Applicant PFIZER INC et al				
1 This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows. ☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the opinion ☐ Box No II Priority ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and Industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☒ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 05 11 2004			Date of completion of this report 09 08 2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 4465			Authorized Officer Kollmannsberger, M Telephone No +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/IB2004/002735

Box No 1 Basis of the report

- 1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-186 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2004/002735

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos 21,22
because
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos 21,22 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
 - ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that.

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2004/002735

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	16,17,28
	No	Claims	1-15,18 27,29-31
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-20,23 31
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70 10)

and /or

2 Non-written disclosures (Rule 70 9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/IB2004/002735

Re Item III

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

Claims 21 and 22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V-1 State of the art

- D1 WO 2004/014379 A (ORTWINE DANIEL FRED , WARNER LAMBERT CO (US), BUNKER AMY MAE (US)) 19 February 2004 (2004-02-19)
- D2 EP-A-1 229 034 (PFIZER PROD INC) 7 August 2002 (2002-08-07)
- D3 EP-A-1 431 267 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 23 June 2004 (2004-06-23)
- D4 US-B-6 448 2901 (NAGAO YUUKI ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10)
- D5 WO 98/45268 A (CHAMBERS ROBERT JAMES , KLEINMAN EDWARD FOX (US), CHENG JOHN BIN (US),) 15 October 1998 (1998-10-15)
- D6 EP-A-1 258 473 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 20 November 2002 (2002-11-20)
- D7 US-A-5 842 942 (DOHT JOCHEN ET AL) 1 December 1998 (1998-12-01)

D1 is a P-document and is disregarded during the PCT-procedure. D3 is considered as a translation of WO03/16254, cited in the description on page 1

V-2 Novelty (Art 33(2) PCT)

D2 discloses nicotinamides included in the presently claimed scope (see especially

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/IB2004/002735

compounds 1 0 2b on page 45 and 10 3 5 on page 77) In paragraphs [0093]-[0098] the meaning of the substituent R1a is explained R1a can have various meanings (see paragraph [0095]) which are largely identical with the ones recited in present claim 1 for R1 and R2 Preferably, R1 is H or F (see paragraph [0098]) The proviso in present claim 1 excludes compounds for R1a=H and thus e g example 6 on page 155 of D2 However, this proviso is not suitable to establish novelty over the disclosure of D2, since the definition of R1a is not limited to hydrogen and even preferred ranges are disclosed in which R1a is other than hydrogen (i e F) Since the compounds of D2 are used for the same kinds of diseases (see e g item 8 5 on page 88 of D2), also medical use claims are not novel Claim 28 is not affected since the synthesis schemes disclosed in D2 do not proceed via these intermediates (cf pages 74-77) Claims 16 and 17 are novel because the example compounds are not specifically disclosed in D2

The compounds of D3 cover generically the present claims but the definitions there are so vague (there are e g no preferred ranges or examples disclosed in which the acid part corresponding to R5 is attached via an amide linker to the central ring) that the present claims can be considered a novel selection therefrom

The compounds of D4 differ in that the spacer corresponding to X is a sulfonamide (see e g example 2y in column 39) The compounds of D5 do not disclose preferred ranges for substituents corresponding to R1/R2 other than hydrogen (cf example 37 on page 112 of D5) The compounds of D6 differ from the present claims in that the two spacers at the central ring are exchanged The compounds of D7 differ in that X is CH₂O and a methylene group is missing in the amide part

V-3 Inventive step (Art 33(3) PCT)

Since compounds included in the claimed scope are known to have the claimed activities from D2 (see e g item 8 5 on page 88 of D1), also Art 33(3) PCT is not fulfilled Additionally, D2 teaches that the substituent R1a serves the function of modulating the pharmacological properties (see paragraph [0098]) The possible values of R1a are disclosed in paragraph [0095] These values largely overlap with

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No
PCT/IB2004/002735

the values claimed for R1 and R2 in the present claims It would have thus been an obvious measure for a man skilled in the art to vary this substituents according to the teaching of D2 in order to find further compounds which could be used in the treatment of the claimed diseases The problem of finding further compounds useful in the treatment of pain, inflammation etc has thus been solved in an obvious way starting from the disclosure of D2

The intermediates claimed in claim 28 could only be considered inventive in combination with inventive end products since analogous intermediates are used in the synthesis of the prostaglandin antagonists in D5 (see e g schemes 3, 26 in D5, these compounds have been excluded by means of a proviso in claim 28)

**Re Item VI
Certain documents cited**

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO-A-2004014379	19 02 2004	04 08 2003	13 08 2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2004/002735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/82 C07D401/12 C07D417/12 C07C235/60 C07D257/04
C07D213/65 C07D213/64 C07C233/87 A61K31/44 A61K31/444
A61K31/166 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/014379 A (ORTWINE DANIEL FRED , WARNER LAMBERT CO (US), BUNKER AMY MAE (US)) 19 February 2004 (2004-02-19) scheme 4 second compound page 100	28
X	EP 1 229 034 A (PFIZER PROD INC) 7 August 2002 (2002-08-07) cited in the application paragraph '0093' - paragraph '0098' page 155, example 6 page 77, compound 10 3 5 paragraphs '0224', '0254' - '0265'	1-31
P, A	EP 1 431 267 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 23 June 2004 (2004-06-23) claims -/-	1-31

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2004

Date of mailing of the international search report

30/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB2004/002735

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& WO 03/016254 A (ONO PHARMACEUTICAL CO , NARITA MASAMI (JP), OGAWA MIKIO (JP), ASADA MA) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application	1-31
A	US 6 448 290 B1 (NAGAO YUUKI ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10) column 26 column 39, example 2y	1-31
A	WO 98/45268 A (CHAMBERS ROBERT JAMES , KLEINMAN EDWARD FOX (US), CHENG JOHN BIN (US),) 15 October 1998 (1998-10-15) cited in the application claims page 112, example 37	1-31
A	EP 1 258 473 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 20 November 2002 (2002-11-20) paragraph '0007' claims	1-31
A	US 5 842 942 A (DOHT JOCHEN ET AL) 1 December 1998 (1998-12-01) column 1, line 34 - line 37 table 1	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002735

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☒ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claims 21 and 22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos..
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out specifically
- 3 ☐ Claims Nos..
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos..
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2004/002735

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014379	A	19-02-2004	WO 2004014379 A1	19-02-2004
			US 2004044000 A1	04-03-2004
EP 1229034	A	07-08-2002	BR 0200250 A	08-10-2002
			CA 2369462 A1	31-07-2002
			EP 1229034 A1	07-08-2002
			JP 2002284766 A	03-10-2002
			MX PA02001141 A	18-09-2002
			US 2002111495 A1	15-08-2002
			US 2004171798 A1	02-09-2004
EP 1431267	A	23-06-2004	BR 0211810 A	24-08-2004
			CA 2457468 A1	27-02-2003
			EP 1431267 A1	23-06-2004
			WO 03016254 A1	27-02-2003
WO 03016254	A	27-02-2003	BR 0211810 A	24-08-2004
			CA 2457468 A1	27-02-2003
			EP 1431267 A1	23-06-2004
			WO 03016254 A1	27-02-2003
US 6448290	B1	10-09-2002	AU 733493 B2	17-05-2001
			AU 5411598 A	15-07-1998
			CA 2274954 A1	25-06-1998
			CN 1247529 A	15-03-2000
			EP 0947500 A1	06-10-1999
			WO 9827053 A1	25-06-1998
			JP 3426252 B2	14-07-2003
			KR 2000057576 A	25-09-2000
			NO 992935 A	16-08-1999
			TW 523506 B	11-03-2003
			US 2003060460 A1	27-03-2003
			ZA 9711336 A	25-06-1998
			HU 0001536 A2	28-09-2000
WO 9845268	A	15-10-1998	AU 738037 B2	06-09-2001
			AU 6227398 A	30-10-1998
			BG 103725 A	31-07-2000
			BR 9810733 A	12-09-2000
			CA 2285548 A1	15-10-1998
			CN 1254335 T	24-05-2000
			EA 3528 B1	26-06-2003
			EP 0971894 A1	19-01-2000
			HR 980181 A1	28-02-1999
			HU 0001243 A2	28-09-2000
			WO 9845268 A1	15-10-1998
			ID 22781 A	09-12-1999
			JP 2000510481 T	15-08-2000
			JP 2004083583 A	18-03-2004
			NO 994791 A	01-12-1999
			NZ 337698 A	27-07-2001
			OA 11163 A	28-04-2003
			PL 336148 A1	05-06-2000
			SK 132899 A3	12-09-2000
			TR 9902432 T2	21-01-2000
			TW 519539 B	01-02-2003
			US 2002111495 A1	15-08-2002
			US 6380218 B1	30-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2004/002735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9845268	A	ZA 9802853 A	04-10-1999
EP 1258473	A	20-11-2002	AU 3410701 A 03-09-2001
			EP 1258473 A1 20-11-2002
			US 2003114435 A1 19-06-2003
			WO 0162708 A1 30-08-2001
			US 2004127487 A1 01-07-2004
US 5842942	A	01-12-1998	DE 19651818 A1 18-06-1998
			DE 19655142 A1 08-06-2000
			DE 19655143 A1 08-06-2000
			GB 2320207 A ,B 17-06-1998



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (/)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	(/)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	(/)
-Descripción de la invención		()	(/)
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

OLARTE RAISBECK



SEPTIEMBRE 11 2005
NACIONALIDAD: HONDURAS
Fecha (PCT): 2005-02-28 17:10:29
Tramite: 011 - 441.111 / 19, PSE, NFE, 411 PRESENTE
Denominación: LECHE ULTRAPASTEURIZADA DE VACAS CRIOLLO

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-04 2006

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capitulo I ☒ Capitulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79 782 747Bta
TP 74 295

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: TATSUYA YAMAGISHI, YOSHIYUKI OKUMURA, SEIJI NUKUI, KAZUNARI NAKAO

Dirección: 2 Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393, Japon

Nacionalidad o Domicilio JAPONESA

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/002735 Fecha Agosto 23, 2004

Publicación Internacional No WO 2005/021508 Fecha Marzo 10, 2005

6
Título (54) COMPUESTOS DE ARIL O HETEROARIL AMIDA

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, C07D 401/12, C07D 417/12, C07C 235/60, C07D 257/04, C07D 213/65, C07D 213/64, C07C 233/87, A61K 31/44, A61K 31/444, A61K 31/166, A61P 29/00

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Septiembre 3, 2003</u>	<u>60/500 131</u>

Fecha Febrero 21, 2006

PRINCIPALES

244XIMUSIKIN T LINGUIN
 Kad Cn-1 R MCHYARY MCHYARY 012043 485
 Fecha (MM/YY): 1986-02-26 17:12:29
 Imitate 011 PL +PLANT 7/1986 MCH 411 PRESENTING
 be.enoc-nia 0000 00 701012 00 MCHUS (00-00-00-00)

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-04 2006

SOLICITUD DE☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

X **Capítulo II**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY

10017 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Delaware, Estados

Unidos de America

Téléphone / **Fax**

Telephone **Fax**
E-mail

Nombre: CARLOS R OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,

Calle 100 No 8A-37 Plso 10.5

Teléfono: 601-7700 / **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartera.it

Nombre TATSUYA YAMAGISHI, YOSHIYUKI OKUMURA, SEIJI NUKUI, KAZUNARI

NAKAO

Dirección. 2 Aza/5-gochi, Taketoyo-cho, Chitose-gun, Aichi-ken 470-2393.

Japon

ernacional No PCT/IB2004/002735

Fecha Agosto 23. 2004

Internacional No WO 2005/021588

Fecha Marzo 10, 2005

COMPUESTOS DE ARIL O HETEROARIL AMIDA

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, C07D 401/12, C07D 417/12, C07C 235/60, C07D 257/04, C07D 213/65, C07D 213/64, C07C 233/87, A61K 31/44, A61K 31/14, A61K 31/166, A61P 29/00

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solos

Prioridad

US

Septiembre 3, 2003

60/500 131

SI	X	NO
----	---	----

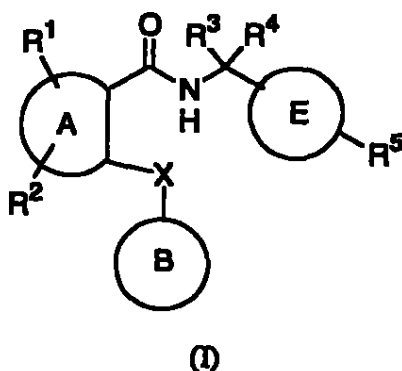
Fecha Febrero 21, 200

492
446

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1 Un compuesto de fórmula (I)



en la que A representa un grupo fenilo o un grupo piridilo,
B representa un grupo anilo o un grupo heteroanilo,
E representa un grupo 1,4-fenileno,

- 10 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano o un grupo aminocarbonilo,
- 15 R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o R^3 y R^4 pueden unirse formando una cadena alquilenos que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,
 R^5 representa



MEMORANDO

DEPENDENCIA 2020/ **FECHA**

PARA **DOCTOR JAIRO RUBIO ESCOBAR**
SuperIntendente de Industria y Comercio

DE **JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES**

ASUNTO Radicación
Trámite 324
Evento 000
Actuación 411
Folios 218

Estimado Doctor

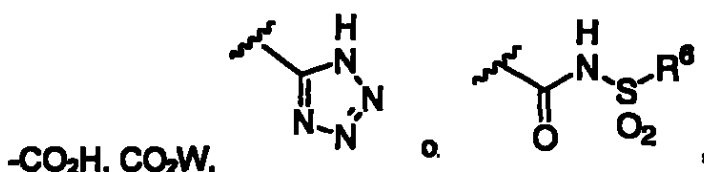
Para su consideración y firma envío los diplomas de Patentes de Invención correspondientes a los certificados números

27732, 27733, 27734, 27735, 27736, 27737, 27738, 27739, 27740, 27741, 27742, 27743, 27744, 27745, 27745, 27746, 27747, 27748, 27749, 27750, 27751, 27752, 27753, 27754, 27755, 27756, 27757, 27758, 27759, 27760, 27761, 27762, 27763, 27764, 27765, 27766, 27767, 27768, 27769, 27770, 27771, 27772, 27773, 27774, 27775, 27776

Atentamente

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@aic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C - Colombia



R^6 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, un grupo anillo o un grupo heteroanillo,

- 5 X representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

dichos grupos anillo tienen de 6 a 10 átomos de carbono,

- dichos grupos heteroanillo son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo
10 compuesto por átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno,

dichos grupos anillo y dichos grupos heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de B no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α ,

- 15 dicho grupo 1,4-fenileno al que se hace referencia en la definición de E no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

- dichos grupos anillo y heteroanillo a los que se hace referencia en las definiciones de R^6 y α no están sustituidos o están sustituidos con al menos un
20 sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α se seleccionan entre el grupo compuesto por átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que

MEMORANDO

DEPENDENCIA 2020/ **FECHA**

PARA **DOCTORA EMMA RUTH BIBIANA MORALES**
 Jefe Centro de documentación e Información

DE **JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES**

ASUNTO Radicación
 Trámite 324
 Evento 000
 Actuación 411
 Folios 116

Estimada Doctora

Para que sean entregados a los apoderados correspondientes envío los siguientes certificados de Patentes de invención Modelos de utilidad y Diseños Industriales respectivamente

Certificados Diseño Industrial 4823, 4852, 4853, 4856

Atentamente

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C - Colombia

- tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos
 de carbono, grupos ciano, grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de
 carbono, grupos alcanólio que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos
 cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, grupos heteroanilo, grupos anilo,
 5 grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, grupos anilcarbonilo,
 dos grupos α adyacentes se juntan opcionalmente formando una cadena
 alquilenos o alquénilos que tiene de 3 a 4 átomos de carbono, grupos
 aminocarbonilo, grupos alquénilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos
 alquilito que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfinilo, grupos
 10 aminosulfonilo, grupos hidroxilo, grupos hidroalquilo que tienen de 1 a 4 átomos
 de carbono, grupos nitrilo, grupos amino, grupos carboxilo, grupos alcoxycarbonilo
 que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4
 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
 grupos alcanóilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos
 15 alcanóil(alquilo)amino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos
 alcanóilaminualquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alcanólio
 y alquilo, grupos alcanóil(alquilo)aminualquilo que tienen de 1 a 6 átomos de
 carbono en la parte alcanólio y en cada una de las partes alquilo, grupos
 alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-
 20 alquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-
 alquilaminosulfinilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-
 alquilaminosulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos aminualquilo
 que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilamino que tienen
 de 1 a 6 átomos de carbono, grupos mono o di-alquilaminualquilo que tienen de
 25 1 a 6 átomos de carbono en cada parte alquilo, grupos aralquilo que tienen de 7 a

MEMORANDO

DEPENDENCIA 2020/ **FECHA**

PARA **DOCTORA EMMA RUTH BIBIANA MORALES**
 Jefe Centro de documentación e Información

DE **JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES**

ASUNTO Radicación
 Trámite 324
 Evento 000
 Actuación 411
 Folios 116

Estimada Doctora

Para que sean entregados a los apoderados correspondientes envío los siguientes certificados de Patentes de invención Modelos de utilidad y Diseños Industriales respectivamente

Certificados Diseño Industrial 4623, 4652, 4653, 4656

Atentamente

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 261 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C - Colombia

\$FF
495

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No	6 19909
	Solicitud internacional	IB2004/002735
	Fecha inicio fase nacional	03/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	4329

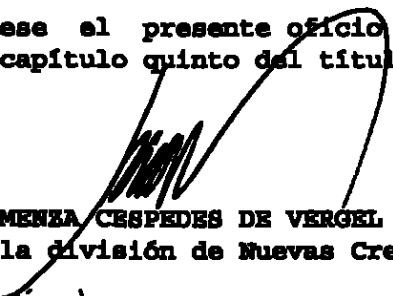
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

2 El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR. 2006
jramos