



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-111355

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE METIL-ARIL O HETEROARIL-AMIDA SUSTITUIDA

SOLICITANTE: PFIZER INC

CLASIFICACION INTERNACIONAL : A61K31/166 //31/4412.
A61P29/00.

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ_1 de Noviembre de 2006

P2006/000218

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-111355-00000-0000
Fec: 2005-11-01 16:45:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYS
Eve: 379 FASENACIONALI
AGI 411 PRESENTACION Folio: 185

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

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: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001134

Fecha Abril 22, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/105732

Fecha Noviembre 10, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS DE METIL-ARIL O HETEROARIL-AMIDA SUSTITUIDA

Clasificación Internacional (51) C07C 235/42, C07D 213/89, A61K 31/166, 31/4412,
A61P 29/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 4, 2004

(31) Número de Solicitud

60/568.088

7

Comprobante de pago No. 06-84,306

Fecha ctubre 31, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/001134

HIROKI KOIKE

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

Nacionalidad: Japonesa

YUKARI MATSUMOTO

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

Nacionalidad: Japonesa

TATSUYA YAMAGISHI

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

Nacionalidad: Japonesa

KANA KON-I

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

Nacionalidad: Japonesa

YOSHIYUKI OKUMURA

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

Nacionalidad: Japonesa

KAZUNARI NAKAO

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

Nacionalidad: Japonesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

KIT : 000176009-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-111355-00000-0000
Fec: 2008-11-01 18:48:14 Dep. 2080 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTERII
Eva: 579 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 185

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84.306
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2006

CONSIGNACION

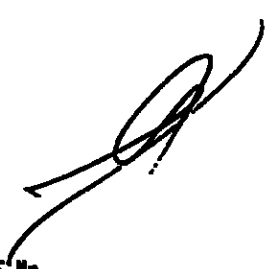
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198875	31/10/2006	3,704.000.00

C O N C E P T O

CANT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	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

CERTIFICADO

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 de 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 130 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciled in

domiciliado en

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

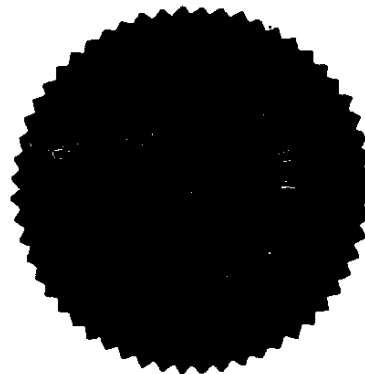
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end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

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, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA



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

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA New York
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):

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 referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

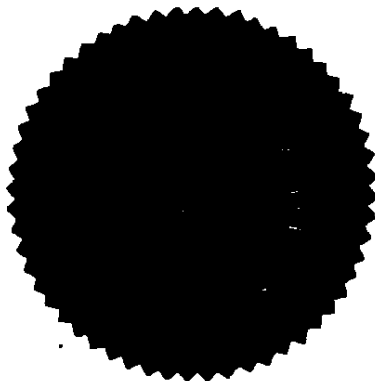
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGLISH 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/on 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/ous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bawden', written over a horizontal line.

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.

Yo, GEORGE ANDREW LEWIS, Notario Público de la ciudad de Slough en Berkshire, debidamente licenciado y juramentado y en ejercicio en dicha ciudad,

DOY FE Y CERTIFICO POR EL PRESENTE:

Que las firmas puestas en el documento adjunto presentado al suscrito son genuinas.

CESION

EN FE DE LO CUAL firmo y sello el presente con mi sello oficial en la ciudad de Slough según lo dicho anteriormente, el día de hoy 3 de octubre de 2006.

[Firmado y sellado]

**George Andrew Lewis
Notario Público**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

2. **Fue firmado por: George Andrew Lewis**

3. **Que actuó en su calidad de Notario Público**

4. **Lleva el sello del mencionado Notario Público**

Se certifico

5. **En Londres**

6. **El 06 de octubre de 2006**

7. **Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.**

8. **Bajo el Número H161462**

9. **Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.**

10. **Firmado por Christopher Jones**

Secretario de Estado.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER JAPAN, INC. una sociedad constituida en virtud de las leyes de Japón cuya dirección postal completa es Shinjuku Bunka Bldg., 8-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokio 151-8589, Japón, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER JAPAN, INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE METIL-ARIL O HETEROARIL-AMIDA SUSTITUIDA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER JAPAN, INC, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Aichi, Japón 18 de marzo de 2005 (Fdo) Hiroki KOIKE.

Lugar, fecha y firma – Hiroki KOIKE

Aichi, Japón 18 de marzo de 2005 (Fdo) Yukari MATSUMOTO

Lugar, fecha y firma – Yukari MATSUMOTO

Aichi, Japón 18 de marzo de 2005 (Fdo) Tatsuya YAMAGISHI.

Lugar, fecha y firma – Tatsuya YAMAGISHI

Aichi, Japón 18 de marzo de 2005 (Fdo) Kana KON-I.

Lugar, fecha y firma – Kana KON-I

Aichi, Japón 18 de marzo de 2005 (Fdo) Yoshiyuki OKUMURA.

Lugar, fecha y firma – Yoshiyuki OKUMURA

Aichi, Japón 18 de marzo de 2005 (Fdo) Kazunari NAKAO.

Lugar, fecha y firma – Kazunari NAKAO

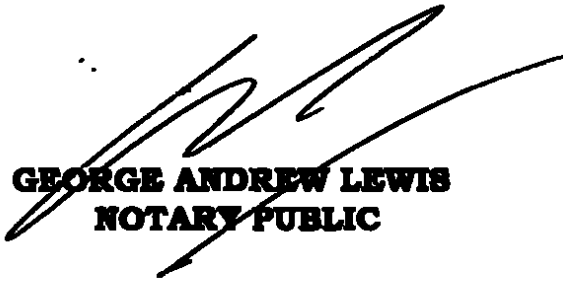
I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

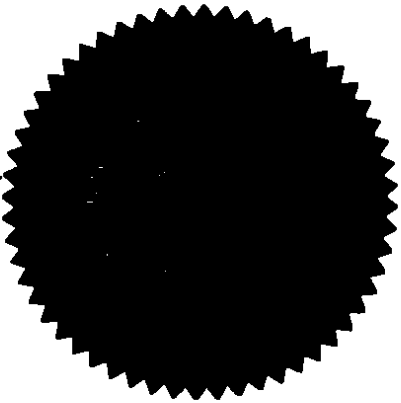
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Slough aforesaid, this 3rd day of October Two Thousand and Six


GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC



[Faint, illegible handwritten text]

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 **George Andrew Lewis**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **06 October 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H161462**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **Christopher Jones**

[Handwritten signature]



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

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

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER JAPAN INC. a corporation organized under the laws of Japan whose full post office address is Shinjuku Bunka Quint Bldg., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER JAPAN INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in SUBSTITUTED METHYL ARYL OR HETEROARYL AMIDE COMPOUNDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER JAPAN INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

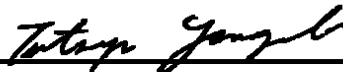
Aichi, Japan March 18, 2005
Place, date and signature - Hiroki KOIKE



Aichi, Japan March 18, 2005
Place, date and signature - Yukari MATSUMOTO



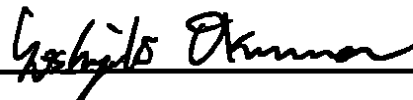
Aichi, Japan March 18, 2005
Place, date and signature - Tatsuya YAMAGISHI



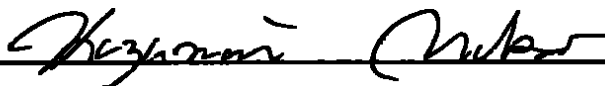
Aichi, Japan March 18, 2005
Place, date and signature - Kana KON-I



Aichi, Japan March 18, 2005
Place, date and signature - Yoshiyuki OKUMURA



Aichi, Japan March 18, 2005
Place, date and signature - Kazunari NAKAO



Yo, GEORGE ANDREW LEWIS, Notario Público de la ciudad de Slough en Berkshire, debidamente licenciado y juramentado y en ejercicio en dicha ciudad,

DOY FE Y CERTIFICO POR EL PRESENTE:

Que las firmas puestas en el documento adjunto presentado al suscrito son genuinas.

CESION

EN FE DE LO CUAL firmo y sello el presente con mi sello oficial en la ciudad de Slough según lo dicho anteriormente, el día de hoy 3 de octubre de 2006.

[Firmado y sellado]

George Andrew Lewis
Notario Público

17A
15

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

- 2. Fue firmado por: George Andrew Lewis**

- 3. Que actuó en su calidad de Notario Público**

- 4. Lleva el sello del mencionado Notario Público**

Se certifico

- 5. En Londres**

- 6. El 04 de octubre de 2006**

- 7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.**

- 8. Bajo el Número H158523**

- 9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.**

- 10. Firmado por Christopher Jones
Secretario de Estado.**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, NewYork, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE METIL-ARIL O HETEROARIL-AMIDA SUSTITUIDA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

PFIZER JAPAN, INC.

Tokio, Japón 24 de marzo de 2005 (Fdo) Yoshinobu MUROFUSHI
Lugar, fecha y firma – Yoshinobu MUROFUSHI, Gerente de Propiedad Intelectual.

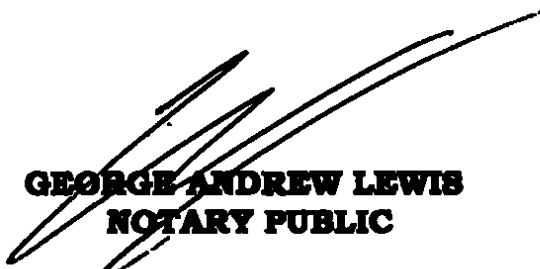
I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

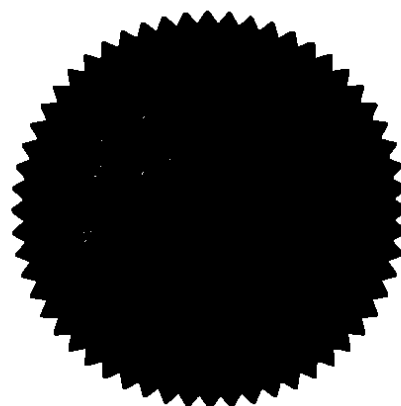
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Slough aforesaid, this 3rd day of October Two Thousand and Six


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



APOSTILLE**(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND****Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland** **Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord****Is public document / Le présent acte public****Has been signed by George Andrew Lewis
Été signé par****Acting in the capacity of Notary Public
Passe en qualité de****Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
Est revêtu du sceau/timbre de****Certified/Attesté****6. the/le 04 October 2006****London/à Londres****/ 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.****Number/sous No H158523****Stamp:
Timbre:****10. Signature: Christopher Jones*****For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat***

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

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

SUBSTITUTED METHYL ARYL OR HETEROARYL AMIDE COMPOUNDS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER JAPAN INC.

Tokyo, Japan March 24, 2005 *Y. Murofushi*
Place, date and signature - YOSHINOBU MUROFUSHI, MANAGER, INTELLECTUAL PROPERTY

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105732 A1

(51) International Patent Classification: C07C 235/42,
C07D 213/89, A61K 31/166, 31/4412, A61P 29/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001134

(22) International Filing Date: 22 April 2005 (22.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/568,088 4 May 2004 (04.05.2004) 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).

(71) Applicant: PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street,
New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): KOIKE, Hiroaki
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, Pfizer
Japan Inc., 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun,
Aichi-ken 470-2393 (JP). MATSUMOTO, Yukari
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, Pfizer
Japan Inc., 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun,
Aichi-ken 470-2393 (JP). YAMAGISHI, Tatsuya [JP/JP];
Pfizer Global Research and Development, Pfizer Japan
Inc., 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken
470-2393 (JP). KON-I, Kazu [JP/JP]; Pfizer Global
Research and Development, Pfizer Japan Inc., 2, Aza
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). OKUMURA, Yoshiyuki [JP/JP]; Pfizer Global
Research and Development, Pfizer Japan Inc., 2, Aza

5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). NAKAO, Kazunari [JP/JP]; Pfizer Global Research
and Development, Pfizer Japan Inc., 2, Aza 5-gochi,
Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(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, GH, GI, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

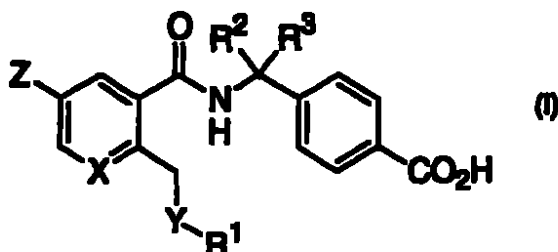
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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 limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: SUBSTITUTED METHYL ARYL OR HETEROARYL AMIDE COMPOUNDS



(57) Abstract: This invention provides a compound of the
formula (I), wherein X represents a carbon atom or the like;
Y represents imino, or the like; R¹ represents an alkyl group
having from 1 to 6 carbon atoms or the like; R² and R³ in-
dependently represents a hydrogen atom or the like. These
compounds are useful for the treatment of disease condi-
tions mediated by prostaglandin such as pain, or the like in
mammalian. This invention also provides a pharmaceutical
composition comprising the above compound.

SUBSTITUTED METHYL ARYL OR HETEROARYL AMIDE COMPOUNDS**Technical Field**

This invention relates to novel substituted methyl aryl or heteroaryl amide compounds. These compounds are useful as antagonists of prostaglandin E₂ receptor, and are thus useful for the treatment or alleviation of pain and inflammation and other inflammation-associated disorders. The present invention also relates to a pharmaceutical 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 and/or pathological conditions such as hyperalgesia, uterine contraction, digestive peristalsis, awakening, 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 G_i-coupled receptor, stimulates cAMP production, and is distributed in a wide variety of tissue suggesting a major role in PGE₂-mediated biological events.

WO03/016264 and WO00/20371 describe carboxylic acids compounds as prostaglandin receptor antagonists.

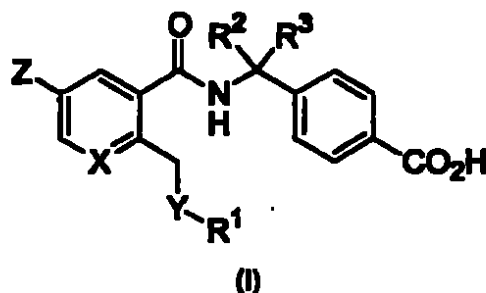
Although substituted methyl benzamide compounds are described in WO03/030837, it relates to mitochondrial benzodiazepine receptor antagonists. Further, WO98/45268 and EP1229034 describe substituted nicotinamide compounds, however they relate to inhibitors of phosphodiesterases 4 isozymes. It would be desirable if there were provided a novel EP₄ selective antagonist with potent binding activity by systemic administration, and both with potent EP₄ receptor binding activity and with metabolic stability.

Brief Disclosure of the Invention

It has now been found that certain substituted methyl 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, distribution, good solubility, low protein binding affinity, less drug-drug interaction, a reduced inhibitory activity at HERG channel and good metabolic stability. In particular, the compounds of the present invention display improved half-life.

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



wherein

X represents -CH- or a nitrogen atom;

Y represents -NR⁴, an oxygen atom or a sulfur atom;

R⁴ represents a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms;

5 Z represents a hydrogen atom or a halogen atom;

R¹ represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms optionally substituted with an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms or a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms; a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms optionally substituted with an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms; a phenyl group optionally substituted with one or more substituents α ; or a group Het¹ optionally substituted with one or more substituents α ;

10 Het¹ represents a heterocyclic group having from 4 to 7 ring atoms which contains either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or from 0 to 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring heteroatom;

R² and R³ independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms; or R² and R³ groups together form an alkylene chain having from 3 to 6 carbon atoms; and

15 said substituent α is selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, hydroxy groups, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, hydroxy alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in alkoxy and alkyl groups, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoyl groups having from 2 to 6 carbon atoms, alkanyl groups having from 2 to 4 carbon atoms, alkynyl groups having from 2 to 4 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, mono- or di-alkylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfonyl groups, alkoxycarbonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 carbon atoms and a mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms;

25 or a pharmaceutically acceptable ester of such compound;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The substituted methyl 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, 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; prostanoic-induced smooth muscle contraction associated with dysmenorrhea, premature labor, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma or eosinophil related disorders, hyperimmunoglobulinemia, Castleman's disease, myeloma; Alzheimer's disease, sleep disorders, endocrine disturbance; glaucoma; promotion of bone formation; cytoprotection in peptic ulcers, gastritis,

regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis or other gastrointestinal lesions; GI bleeding and patients undergoing chemotherapy; coagulation disorders selected from hypoprothrombinemia, haemophilia, other bleeding problems; thromboles; occlusive vascular disease; presurgery; and anti-coagulation; sympathetically maintained pain; pain resulting from amputation, skin conditions (e.g. eczema, psoriasis); ophthalmic diseases such 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 atrophic gastritis, gastritis varioliformis, ulcerative colitis, celiac disease, regional ileitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, gastrointestinal reflux disease); organ transplantation; other conditions with an inflammatory component such as vascular disease, migraines, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anaemia, Hodgkin's disease, scleroderma, myasthenia gravis, multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Bechet's syndrome, polymyositis, gingivitis, myocardial ischemia, pyrexia, 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, hypercalcaemia, hyperparathyroidism, Paget's bone diseases, osteolysis, hypercalcaemia of malignancy with or without bone metastases, rheumatoid arthritis, periodontitis, osteoarthritis, ostealgia, osteopenia, cancer cachexia, calculosis, lithiasis (especially urolithiasis), solid carcinoma, gout, and ankylosing spondylitis, tendinitis and bursitis; the hemodynamic side effects of NSAIDs and COX-2 inhibitors, cardiovascular diseases, hypertension or myocardial ischemia; functional or organic venous insufficiency, varicose therapy, haemorrhoids; 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 disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease, ALS, motor neuron diseases); 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; toxemia; 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, nephritic 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, especially humans.

The compounds 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.

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

Preferably, the substituted methyl 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 or inflammation associated with rheumatic fever, influenza or other viral infections, common cold, low back and neck pain, skeletal pain, dysmenorrhea, headache, migraine, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, fibromyalgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid arthritis, degenerative joint diseases (osteoarthritis), gout and ankylosing spondylitis, 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; prostaglandin-induced smooth muscle contraction associated with dysmenorrhea, premature labor, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma or eosinophil related disorders; skin conditions (e.g. eczema, psoriasis); 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 varioliformis, ulcerative colitis, coeliac disease, regional ileitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, gastrointestinal reflux diseases); diuretic action; bone diseases characterised by abnormal bone metabolism or resorption such as osteoporosis, hypercalcaemia, hyperparathyroidism, Paget's bone diseases, osteolysis, hypercalcaemia of malignancy with or without bone metastases, rheumatoid arthritis, periodontitis, osteoarthritis, ostealgia, osteopenia and cancer cachexia.

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. Neurobiol. 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 & Seltzer 2000 Science 288: 1785-1788). 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.

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 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 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 tumor related pain, (e.g. 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.

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, 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 patient's 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 & DeCostard 1999 Pain Supp. 6: S141-S147; 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 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 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 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 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, dystrophiaopathy,

- Glycogenolysis, polymyositis, pyomyositis.

- 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.

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

- 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 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 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.

The present invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of disease conditions mediated by prostaglandin, in a mammalian subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

Further, the present invention also provides a composition which comprises a therapeutically

effective amount of the substituted methyl aryl or heteroaryl amide compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt together with a pharmaceutically acceptable carrier. Among them, the composition is preferably for the treatment of disease defined above.

Also, the present invention provides for the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable ester of such compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as a medicament.

Also, the present invention provides a method for the treatment of disease conditions defined above, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

Further, the present invention provides a method for the treatment of disease conditions defined above in a mammal, preferably human, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

Yet further, the present invention provides the use of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of the disease conditions defined above.

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, iso-butyl, 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 "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", 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", means a saturated carbocyclic radical ring of 3 to 7 carbon atoms, including, but not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like.

As used herein, the term "alkanoyl" means a group having carbonyl such as R'-C(O)- wherein R' is C₁₋₄ alkyl or C₃₋₄ 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)- and the like.

As used herein, the term "haloalkyl", 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.

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 bromomethoxy groups and the like.

As used herein the term "heterocyclic" means a 4 to 7-membered aromatic, partially saturated, or fully saturated hetero mono-cyclic ring, which contains either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or from 0 to 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen, or 1 sulfur ring heteroatom. Examples of such heterocycles include, but are not limited to, pyrazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thiophenyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isooxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, furazanyl, piperidyl, piperidino, pyrrolidinyl, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl, piperazinyl, morpholinyl, morpholino or tetrahydropyranyl.

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 "esters" means a protecting group which can be cleaved in vivo by a biological method such as hydrolysis and forms a free acid or salt thereof. Whether a compound is such a derivative or not can be 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: (1) aliphatic alkanoyl 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; alkoxyalkanoyl groups such as the methoxyacetyl group; and unsaturated alkanoyl groups such as the acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl and (E)-2-methyl-2-butenoyl groups; (2) aromatic alkanoyl 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; alkylated arylcarbonyl groups such as the 2,4,6-trimethylbenzoyl and 4-toluoyl groups; alkoxyated arylcarbonyl groups such as the 4-allyloxy group; nitrated arylcarbonyl groups such as the 4-nitrobenzoyl and 2-nitrobenzoyl groups; alkoxyalkoxyated arylcarbonyl groups such as the 2-(methoxycarbonyl)benzoyl group; and arylated arylcarbonyl groups such as the 4-phenylbenzoyl group; (3) alkoxyalkoxy groups, for example: alkoxyalkoxy groups such as the methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl and isobutoxycarbonyl groups; and halogen- or tri(alkyl)silyl-substituted alkoxyalkoxy 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 tetrahydrothiuranyl groups such as: tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrothiuran-2-yl groups; (5) silyl groups, for example: tri(alkyl)silyl groups such as the trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyltrimethylsilyl, t-butyltrimethylsilyl, methyltriisopropylsilyl, methyl-di-t-butylsilyl and triisopropylsilyl groups; and silyl groups substituted by one or more aryl and alkyl groups such as the diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl and phenyldiisopropylsilyl groups; (6) alkoxymethyl groups, for example: alkoxymethyl groups such as the methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl and t-butoxymethyl groups; alkoxylated alkoxymethyl groups such as the 2-methoxyethoxymethyl group; and halo(alkoxy)methyl groups such as the 2,2,2-trichloroethoxymethyl and bis(2-chloroethoxy)methyl groups; (7) substituted ethyl groups, for example: alkoxylated ethyl groups such as the 1-ethoxyethyl and 1-(isopropoxy)ethyl groups; and halogenated ethyl groups such as the 2,2,2-trichloroethyl group; (8) aralkyl groups, for example: 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; 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 alkyl, alkoxy, nitro, halogen or cyano substituents such as the 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl and 4-cyanobenzyl groups; alkenyloxycarbonyl groups such as the vinyloxycarbonyl; aryloxycarbonyl groups such as phenoxycarbonyl; and aralkyloxycarbonyl groups in which the aryl ring may be substituted by 1 or 2 alkoxy or nitro groups, such as benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl groups.

The term "treating", as used herein, refers to 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 Y represents NR^4 or an oxygen atom; and R^4 represents an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms. More preferably, Y represents NCH_3 or an oxygen atom.

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein Z represents a halogen atom. More preferably, Z represents a chlorine atom or a fluorine atom.

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein R^1 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms; a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, a phenyl group optionally substituted with one or more substituents α ; or a group Het^1 optionally substituted with one or more substituents α .

Het^1 represents a heterocyclic group having from 5 to 6 ring atoms which contains either from 1 to 2 ring nitrogen heteroatoms or from 0 to 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring heteroatom; said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, hydroxy groups, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups,

hydroxy alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in alkoxy and alkyl groups, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms and alkanoyl groups having from 2 to 5 carbon atoms. More preferably, R¹ represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 4 to 6 carbon atoms, a phenyl group, a pyridyl group, an oxazolyl group, a pyrazolyl group, a thiazolyl group, a tetrahydrofuranyl group or a tetrahydropyranyl group; said phenyl group, pyridyl group, oxazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, tetrahydrofuranyl group and tetrahydropyranyl group referred to in the definitions of R¹ are unsubstituted or are substituted by at least one 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 2 carbon atoms and cyano groups. More preferably, R¹ represents a butyl group, a pyridyl group, a phenyl group, an oxazolyl group, a pyrazolyl group or a thiazolyl group; said phenyl group, pyridyl group, oxazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group referred to in the definitions of R¹ are unsubstituted or are substituted by 1 to 2 substituent selected from the group consisting of substituents α ; said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms and alkyl groups having from 1 to 2 carbon atoms. Most preferably, R¹ represents a phenyl group, optionally substituted by 1 to 2 groups independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a methyl group.

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein R² and R³ independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms. More preferably, R² represents a hydrogen atom; and R³ represents a methyl group.

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.

A preferred individual compound of this invention is selected from

- 25 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-methylphenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,3-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 30 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3,4-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,4-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-chlorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3,5-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 35 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-chlorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,6-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
- 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,5-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid; and
- 40 4-[(1S)-1-[(2-[(4-Chlorophenoxy)methyl]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;

or a pharmaceutically acceptable ester of such compound;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

General Synthesis

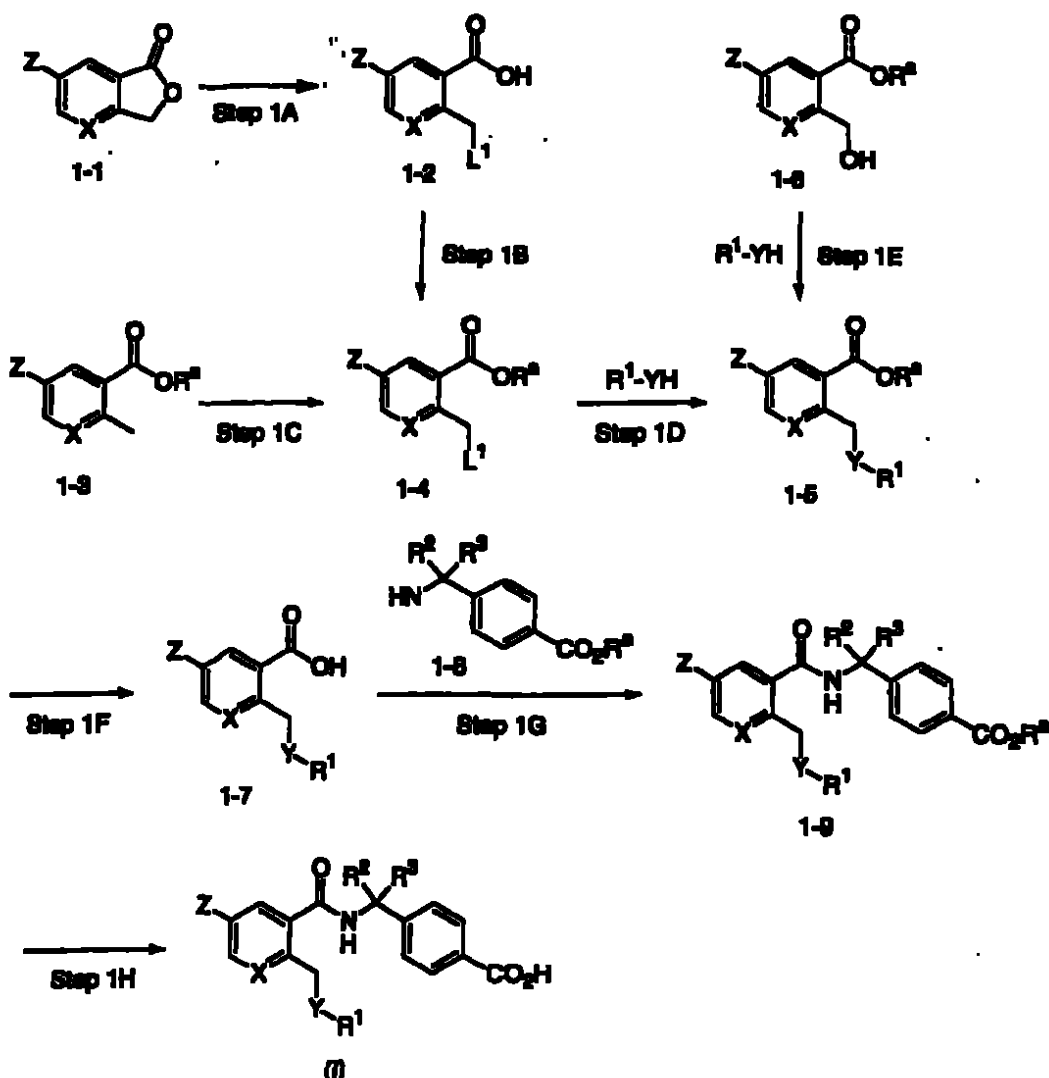
The compounds of formula I of the present invention may be prepared according to known preparation methods, or General Procedures or preparation methods illustrated in the following reaction schemes. Unless otherwise indicated R^1 through R^3 and X, Y, and Z in the reaction schemes and discussion that 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 described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999);

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

Scheme 1:

This illustrates the preparation of compounds of formula (I).

Scheme 1



30
32

In the above formula, R^a represents an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms. L¹ represents a leaving group. Examples of suitable leaving groups include: halogen atoms, such as chlorine, bromine and iodine; sulfonic esters such as TfO (triflates), MsO (mesylates), TsO (tosylates); and the like.

Step 1A

5 In this step, a compound of the formula 1-2 in which L¹ represents a halogen atom can be prepared by the halogenating the compound of the formula 1-1 under halogenation conditions with a halogenating reagent in a reaction-inert solvent.

Examples of suitable solvents include: acetic acid, water, acetonitrile, and dichloromethane. Preferred halogenating agents include: chlorinating agents, such as hydrogen chloride, chlorine, and acetyl chloride, brominating agents, such as hydrogen bromide, bromine, and boron tribromide, iodinating agents, hydrogen iodide, trimethylsilyl iodide, sodium iodide-boron tribromide. 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 24 hours, more preferably 30 minutes to 10 hours, will usually suffice.

Step 1B

15 In this Step, an ester compound of formula 1-4 can be prepared by the esterification of the acid compound of formula 1-2.

The esterification may be carried out by a number of standard procedures known to those skilled in the art (e.g., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third edition, ed. T.W.Green and P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience., pp 373 - 377.). Typical esterification can be carried out in the presence of an acid catalyst, e.g. sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid and benzenesulfonic acid, in a suitable reaction-inert solvent, e.g. methanol or ethanol. Typical esterification can also be carried out with a suitable C₁₋₆ alkylhalide or benzylhalide in the presence of a base, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃ and DBU, in a suitable reaction-inert solvent, e.g. ethers such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, DMF, DMSO, EtOH and 1,4-dioxane. The esterification also carried out with trimethylsilyldiazomethane in a suitable reaction-inert solvent, e.g. methanol, benzene and toluene. The esterification also carried out with diazomethane in a suitable reaction-inert solvent, e.g. diethyl ether. Alternatively, the esterification may be carried out with EtOH, in the presence of a coupling agent, e.g. DCC, WSC, diisopropylcyanophosphonate (DIPC), BOPCI and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, and a tertiaryamine, e.g. i-Pr₃N or Et₃N, in a suitable solvent, e.g. DMF, THF, diethyl ether, DME, dichloromethane and DCE.

Step 1C

25 Alternatively, in this step, the compound of the formula 1-4 in which L¹ represents a halogen atom can also be prepared by the halogenating the compound of a formula 1-3 under halogenation conditions with a halogenating reagent in a reaction-inert solvent.

Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, acetonitrile; alcohols, such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride 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, nitrodimethylacetone nitrile 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.

5 Step 1D

In this step, a compound of formula 1-5 can be prepared by the alkylation of the compound of formula 1-4 with a compound of formula R^1 -YH in the presence of a base in a reaction-inert solvent. Examples of suitable solvents include: tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, diethylether, toluene, ethylene glycol dimethylether generally or 1,4-dioxane. Examples of suitable bases include: alkyl lithiums, such as *n*-butyllithium, *sec*-butyllithium or *tert*-butyllithium; aryllithiums, such as phenyllithium or lithium naphthylide; methalamide such as sodium amide or lithium diisopropylamide; and alkali metal, such as potassium hydride or sodium hydride. This reaction may be carried out at a temperature in the range from -50 °C to 200 °C, usually from 0 °C to 80 °C for 5 minutes to 72 hours, usually 30 minutes to 24 hours.

15 Step 1E

Alternatively, in this step, the compound of formula 1-5 can also be prepared by Mitsunobu reaction of a compound of formula 1-8 with a compound of formula R^1 -YH in the presence of dialkyl azodicarboxylate in a reaction-inert solvent. The compound of formula 1-8 may be treated with a compound of formula R^1 -YH in the presence of dialkyl azodicarboxylate such as diethyl azodicarboxylate (DEAD) and phosphine reagent such as triphenylphosphine. Preferably, this reaction may be carried out in a reaction-inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, tetrahydrofuran (THF), diethyl ether, dimethylformamide (DMF), benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, dimethoxyethane (DME), or mixtures thereof. This reaction may be carried out at a temperature in the range from -50 °C to 200 °C, usually from 0 °C to 80 °C for 5 minutes to 72 hours, usually 30 minutes to 24 hours.

25 Step 1F

In this step, an acid compound of formula 1-7 may be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula 1-5 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 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 hexamethylphosphorotriamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide (DMSO). This reaction may be carried out at a temperature in the range from -20 °C to 100 °C, usually from 20 °C to 75 °C for 30 minutes to 48 hours, usually 60 minutes to 30 hours.

The hydrolysis may also be carried out under the acidic condition, e.g. in the presence of hydrogen halides, such as hydrogen chloride and 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; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, amides 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 °C to 100 °C, usually from 0 °C to 65 °C for 30 minutes to 24 hours, usually 60 minutes to 10 hours.

Step 1G

In this step, an amide compound of formula 1-9 may be prepared by the coupling reaction of an amine compound of formula 1-8 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 (HOBt) or 1-hydroxyazabenzotriazole. Examples of suitable solvents include: acetone, nitromethane, *N,N*-dimethylformamide (DMF), sulfolane, dimethyl sulfoxide (DMSO), 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), 2-butanone, acetonitrile; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform; and ethers, such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane. This reaction may be carried out at a temperature in the range from -20 °C to 100 °C, more preferably from about 0 °C to 60 °C for 5 minutes to 1 week; more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice. Suitable coupling reagents are those typically used in peptide synthesis including, for example, dimides (e.g., dicyclohexylcarbodiimide (DCC), water soluble carbodiimide (WSC)), *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N,N*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-ethoxy-*N*-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, 2-bromo-1-ethylpyridinium tetrafluoroborate (BEP), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, benzotriazol-1-yl-*oxy*-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), diethyl azodicarboxylate-triphenylphosphine, diethylcyanophosphate, diethylphosphorylazide, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, *N,N*-carbonyldiimidazole, benzotriazol-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*-diisopropylethylamine, *N*-methylmorpholine, 4-(dimethylamino)pyridine and triethylamine. The amide compound of formula (I) 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 1-13 under the similar conditions as described in this step.

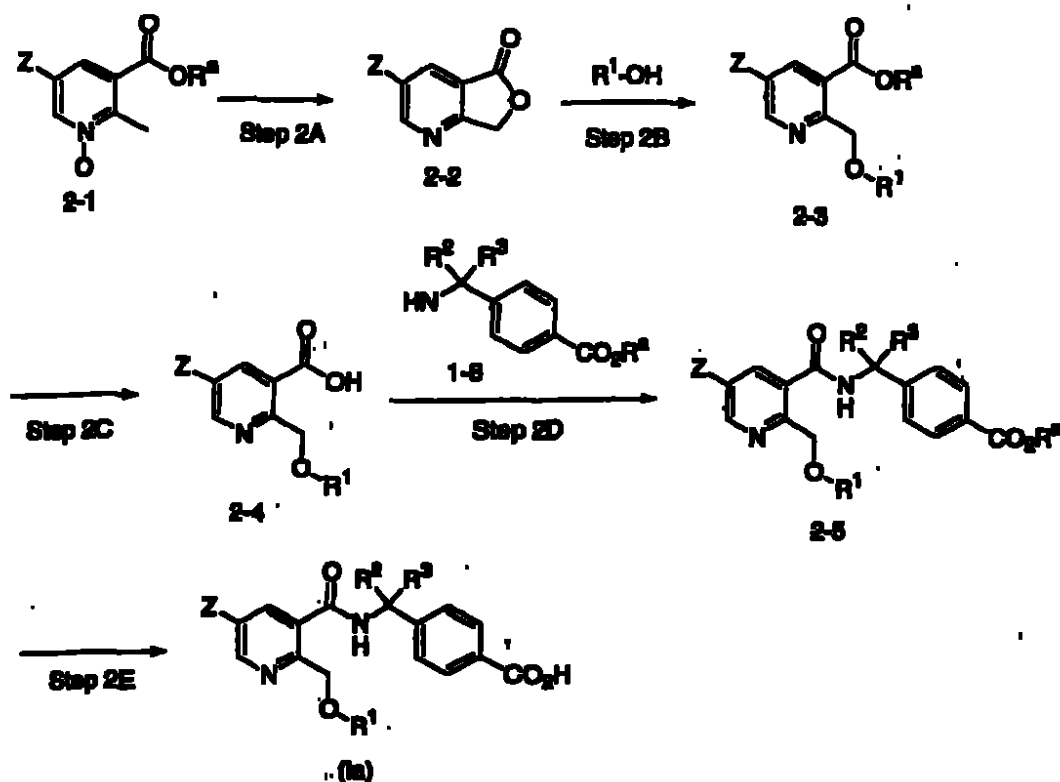
Step 1H

In this Step, the compound of formula (I) may be prepared by hydrolysis of the ester 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 1F in Scheme 1.

Scheme 2:

This illustrates the preparation of compounds of formula (Ia) wherein X represents a nitrogen atom; and Y represents an oxygen atom.

Scheme 2



In the above formula, and R^4 is defined in Scheme 1.

Step 2A

In this Step, a lactone compound of formula 2-2 may be prepared by rearrangement of a compound of formula 2-1 followed by cyclization in a reaction-inert solvent.

Firstly, the compound 2-1 may be treated with a reagent in a reaction-inert solvent. Examples of suitable solvents include: such as dichloromethane and dimethylformamide. Examples of suitable reagents include: such as trifluoroacetic anhydride and acetic anhydride. The reaction can be carried out at a temperature of from -50°C to 100°C , more preferably from -20°C to 40°C . Reaction times are, in general, from 5 minutes to 48 hours, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

Secondly, the obtained alcohol compound may be treated with a base or an acid in a reaction-inert solvent. Examples of suitable solvents include: such as methanol, benzene, toluene, and acetic acid. Example of such bases include: an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, halide or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine. Example of such acids include: hydrogen halides, such as hydrogen chloride and 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. The reaction can be carried out at a temperature of from 0°C to 200°C , more preferably from room temperature to 100°C . Reaction times are, in general, from 5 minutes to 48 hours, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

Step 2B

In this Step, a compound of formula 2-3 may be prepared by the reaction of the lactone compound

of formula 2-2 with an alcohol compound of formula R^1-OH in the absence or the presence of a base in an inert solvent.

Examples of suitable solvents include: alcohols, such as methanol or ethanol; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform or carbon tetrachloride and acetic acid; 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. Example of such bases include: an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, halide or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, potassium fluoride, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction-inert solvent.

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

Step 2C

In this step, an acid compound of formula 2-4 may be prepared by hydrolysis of the compound of formula 2-3. 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 1F in Scheme 1.

Step 2D

In this Step, the compound of formula 2-5 may be prepared by the coupling reaction of the compound of formula 2-4 with the compound of formula 1-8 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 1G in Scheme 1.

Step 2E

In this Step, the compound of formula (Ia) may be prepared by hydrolysis of the ester compound of formula 2-5.

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 1F in Scheme 1.

In the above Schemes from 1 and 2, examples of suitable solvents include a mixture of any two or more of those solvents described in each step.

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

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

The various general methods described above may be useful for the introduction of the desired groups at any stage in the stepwise formation of the required compound, and it will be appreciated that these general methods can be combined in different ways in such multi-stage processes. The sequence of the reactions in multi-stage processes should of course be chosen so that the reaction conditions used

do not affect groups in the molecule which are desired in the final product.

(a) Method for assessing biological activities:

In vitro assays

5 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).

10 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.86, pp23842-23845.

Preparation of membrane fraction:

15 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 saline (PBS) and centrifuged at 400 x g for 5 min. The pellet is suspended with cold (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, 18 µM Pepstatin A and 14 DM 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),
20 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

30 [³H]-PGE₂ membrane binding assays are performed in the reaction mixture of 10 mM MES/KOH (pH6.0), 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 nM [³H]-PGE₂ (Amersham TRK431, 184Ci/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 268 mm, Wallac Inc., presoaked in 0.2% polyethylenimine). Filters are washed with assay buffer and the residual [³H]-PGE₂ bound to the filter is
35 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 U/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 800 x g for 4min. Cells are resuspended in DMEM without neutral red at a density of 7 x 10⁵ 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.

In vivo assays**15 Carrageenan induced mechanical hyperalgesia in rats**

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, 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.

30 CFA-induced weight bearing deficits in rats

Male 7-week-old SD rats were fasted over night. CFA (300 µg of *Mycobacterium Tuberculosis* H37 RA (Difco Laboratories) in 100 µL of liquid paraffin (Wako)) was injected into the rat's right hind footpad. Two days after the administration of CFA, the changes in hind paw weight distribution between the left (ipsilateral) and the right (contralateral) limbs were measured as an index of pain by using Linton Incapacitance tester (Linton Instrumentation, UK). The test compounds suspended in 0.1% MC (Wako) administered orally in a volume of 1 mL per 100 g body weight. Each animal was placed in the apparatus and the weight load exerted by the hind paws was measured before, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

Formalin-induced licking/biting behavior in rats:

Male 4-week-old SD rats were fasted over night. Animals were habituated to observation chambers for at least 15 min prior to testing. Licking/biting behavior was induced by intraplantar injection of formalin (0.05 ml of 2% w/v solution in saline, 37% Formaldehyde solution, Wako Chemicals). The test compounds (1 ml of 0.1% methylcellulose/100 g body weight) were given per orally at 1 hour before the formalin injection. Behavior of animals after formalin injection was recorded for 45 minutes using video camera. The time spent licking or biting the injection paw was counted by stopwatch and summed in 5 minutes bins for 45 minutes. The results are expressed as licking/biting time for the early phase (0-10 min) and the late phase (10-45 min).

Formalin-induced licking/biting behavior in mice:

Male 4-week-old ddY mice were used. Animals were habituated to observation chambers for at least 30 min prior to testing. Licking/biting behavior was induced by intraplantar injection of formalin (0.02 ml of 2% w/v solution in saline, 37% Formaldehyde solution, Wako Chemicals). The test compounds (0.05 ml of 0.1% methylcellulose/10 g body weight) were given per orally at 1 hour before the formalin injection. Behavior of animals after formalin injection was recorded for 45 minutes using video camera. The time spent licking or biting the injection paw was counted by stopwatch and summed in 5 minutes bins for 45 minutes. The results are expressed as licking/biting time for the early phase (0-10 min) and the late phase (10-45 min).

Most of the compounds prepared in the working examples appearing hereafter demonstrate higher affinity for EP₄-receptors than for EP₁, 2 and 3-receptors.

Caco-2 permeability

Caco-2 permeability was measured according to the method described in Shylin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Caco-2 cells were grown on filter supports (Falcon HTS multiwell insert system) for 14 days. Culture medium was removed from both the apical and basolateral compartments and the monolayers were preincubated with pre-warmed 0.3 ml apical buffer and 1.0 ml basolateral buffer for 0.75 hour at 37°C in a shaker water bath at 50 cycles/min. The apical buffer consisted of Hanks Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose monohydrate, 20 mM MES Biological Buffer, 1.25 mM CaCl₂ and 0.5 mM MgCl₂ (pH 6.5). The basolateral buffer consisted of Hanks Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose monohydrate, 20 mM HEPES Biological Buffer, 1.25 mM CaCl₂ and 0.5 mM MgCl₂ (pH 7.4). At the end of the preincubation, the media was removed and test compound solution (10 μM) in buffer was added to the apical compartment. The inserts were moved to wells containing fresh basolateral buffer and incubated for 1 hr. Drug concentration in the buffer was measured by LC/MS analysis.

Flux rate (F, mass/time) was calculated from the slope of cumulative appearance of substrate on the receiver side and apparent permeability coefficient (P_{app}) was calculated from the following equation.

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$$

where SA is surface area for transport (0.3 cm²), VD is the donor volume (0.3 ml), MD is the total amount of drug on the donor side at t = 0. All data represent the mean of 2 inserts. Monolayer integrity was determined by Lucifer Yellow transport.

Human dofetilide binding

Cell paste of HEK-293 cells expressing the HERG product can be suspended in 10-fold volume of 50 mM Tris buffer adjusted at pH 7.5 at 25 °C with 2 M HCl containing 1 mM MgCl₂, 10 mM KCl. The cells were homogenized using a Polytron homogenizer (at the maximum power for 20 seconds) and centrifuged at 48,000g for 20 minutes at 4°C. The pellet was resuspended, homogenized and centrifuged once more in the same manner. The resultant supernatant was discarded and the final pellet was resuspended (10-fold volume of 50 mM Tris buffer) and homogenized at the maximum power for 20 seconds. The membrane homogenate was aliquoted and stored at -80°C until use. An aliquot was used for protein concentration determination using a Protein Assay Rapid Kit and ARVO SX plate reader (Wallac). All the manipulation, stock solution and equipment were kept on ice at all time. For saturation assays, experiments were conducted in a total volume of 200 µl. Saturation was determined by incubating 20 µl of [³H]-dofetilide and 180 µl of membrane homogenates (20-30 µg protein per well) for 90 min at room temperature in the absence or presence of 10 µM dofetilide at final concentrations (20 µl) for total or nonspecific binding, respectively. All incubations were terminated by rapid vacuum filtration over PEI soaked glass fiber filter papers using Skatron cell harvester followed by two washes with 50 mM Tris buffer (pH 7.5 at 25 °C). Receptor-bound radioactivity was quantified by liquid scintillation counting using Packard LS counter.

For the competition assay, compounds were diluted in 96 well polypropylene plates as 4-point dilutions in semi-log format. All dilutions were performed in DMSO first and then transferred into 50 mM Tris buffer (pH 7.5 at 25 °C) containing 1 mM MgCl₂, 10 mM KCl so that the final DMSO concentration became equal to 1%. Compounds were dispensed in triplicate in assay plates (4 µl). Total binding and nonspecific binding wells were set up in 6 wells as vehicle and 10 µM dofetilide at final concentration, respectively. The radioligand was prepared at 5.6x final concentration and this solution was added to each well (38 µl). The assay was initiated by addition of YBI poly-L-lysine SPA beads (50 µl, 1 mg/well) and membranes (110 µl, 20 µg/well). Incubation was continued for 90 min at room temperature. Plates were incubated for a further 3 hours at room temperature for beads to settle. Receptor-bound radioactivity was quantified by counting Wallac MicroBeta plate counter.

Gene assay

HEK 293 cells which stably express the HERG potassium channel were used for electrophysiological study. The methodology for stable transfection of this channel in HEK cells can be found elsewhere (Z.Zhou et al., 1998, Biophysical Journal, 74, pp230-241). Before the day of experimentation, the cells were harvested from culture flasks and plated onto glass coverslips in a standard MEM medium with 10% FCS. The plated cells were stored in an incubator at 37°C maintained in an atmosphere of 95%O₂/5%CO₂. Cells were studied between 15-28hrs after harvest.

HERG currents were studied using standard patch clamp techniques in the whole-cell mode. During the experiment the cells were superfused with a standard external solution of the following composition (mM): NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucose, 10; HEPES, 5; pH 7.4 with NaOH.

Whole-cell recordings was made using a patch clamp amplifier and patch pipettes which have a

resistance of 1-3M Ω when filled with the standard internal solution of the following composition (mM): KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7.2 with KOH. Only those cells with access resistances below 15M Ω and seal resistances >1G Ω was accepted for further experimentation. Series resistance compensation was applied up to a maximum of 80%. No leak subtraction was done.

5 However, acceptable access resistance depended on the size of the recorded currents and the level of series resistance compensation that can safely be used. Following the achievement of whole cell configuration and sufficient time for cell dialysis with pipette solution (>5min), a standard voltage protocol was applied to the cell to evoke membrane currents. The voltage protocol is as follows. The membrane was depolarized from a holding potential of -80mV to +40mV for 1000ms. This was followed

10 by a descending voltage ramp (rate 0.5mV msec⁻¹) back to the holding potential. The voltage protocol was applied to a cell continuously throughout the experiment every 4 seconds (0.25Hz). The amplitude of the peak current elicited around -40mV during the ramp was measured. Once stable evoked current responses were obtained in the external solution, vehicle (0.5% DMSO in the standard external solution) was applied for 10-20 min by a peristaltic pump. Provided there were minimal changes in the amplitude

15 of the evoked current response in the vehicle control condition, the test compound of either 0.3, 1, 3, 10 μ M was applied for a 10 min period. The 10 min period included the time which supplying solution was passing through the tube from solution reservoir to the recording chamber via the pump. Exposing time of cells to the compound solution was more than 5min after the drug concentration in the chamber well reached the attempting concentration. There was a subsequent wash period of a 10-20min to assess reversibility. Finally, the cells was exposed to high dose of dofetilide (5 μ M), a specific IKr blocker, to evaluate the insensitive endogenous current.

20

All experiments were performed at room temperature (23 $\pm$ 1°C). Evoked membrane currents were recorded on-line on a computer, filtered at 500-1KHz (Bessel -3dB) and sampled at 1-2KHz using the patch clamp amplifier and a specific data analyzing software. Peak current amplitude, which

25 occurred at around -40mV, was measured off line on the computer.

The arithmetic mean of the ten values of amplitude was calculated under vehicle control conditions and in the presence of drug. Percent decrease of I_h in each experiment was obtained by the normalized current value using the following formula: $I_h = (1 - I_p/I_c) \times 100$, where I_p is the mean current value in the presence of drug and I_c is the mean current value under control conditions. Separate

30 experiments were performed for each drug concentration or time-matched control, and arithmetic mean in each experiment is defined as the result of the study.

Drug-drug interaction assay

This method essentially involves determining the percent inhibition of product formation from

35 fluorescence probe at 3 μ M of the each compound.

More specifically, the assay is carried out as follows. The compounds were pre-incubated with recombinant CYPs, 100 mM potassium phosphate buffer and fluorescence probe as substrate for 5min. Reaction was started by adding a warmed NADPH generating system, which consist of 0.5 mM NADP⁺ (except; for 2D6 0.03 mM), 10 mM MgCl₂, 8.2 mM DL-isocitric acid and 0.5 U/ml isocitric Dehydrogenase

40 (ICD). The assay plate was incubated at 37°C (except; for 1A2 and 3A4 at 30°C) and taking fluoresce

reading every minutes over 20 to 30min.

Data calculations were preceded as follows;

1. The slope (Time vs. Fluorescence units) was calculated at the linear region
2. The percentage of inhibition in compounds was calculated by the equation

$$5 \quad \{(v_0 - v_1) / v_0\} \times 100 = \% \text{ inhibition}$$

Wherein

v_0 = rate of control reaction (no inhibitor)

v_1 = rate of reaction in the presence of compounds.

10 Table 1. Condition for drug-drug interaction assay.

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Substrate	Vivid blue (Aurora)	MFC (Gentest)	Vivid blue (Aurora)	AMMC (Gentest)	Vivid red (Aurora)
Substrate (μ M)	10	30	10	1	2
Enzyme (μ mol)	50	50	5	50	5
EX/Em(λ)	408/485	408/535	408/485	400/485	530/595

Half-life in human liver microsomes (HLM)

15 Test compounds (1 μ M) were incubated with 3.3 mM $MgCl_2$ and 0.78 mg/mL HLM (HL101) in 100 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C on the 96-deep well plate. The reaction mixture was split into two groups, a non-P450 and a P450 group. NADPH was only added to the reaction mixture of the P450 group. An aliquot of samples of P450 group was collected at 0, 10, 30, and 60 min time point, where 0 min time point indicated the time when NADPH was added into the reaction mixture of P450 group. An aliquot of samples of non-P450 group was collected at -10 and 65 min time point. Collected aliquots were extracted with acetonitrile solution containing an internal standard. The precipitated protein was spun down in centrifuge (2000 rpm, 15 min). The compound concentration in supernatant was measured by LCMS/MS system.

20 The half-life value was obtained by plotting the natural logarithm of the peak area ratio of compounds/ internal standard versus time. The slope of the line of best fit through the points yields the rate of metabolism (k). This was converted to a half-life value using following equations:

$$25 \quad \text{Half-life} = \ln 2 / k$$

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

30 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, camesylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate,

succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminum, 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).

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.

10 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.

15 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).

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

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).

25 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 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 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

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

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

40 (i) where the compound of formula (I) contains a carboxylic acid functionality, $-\text{COOH}$, an ester thereof, for example, replacement of the hydrogen with $(\text{C}_1-\text{C}_n)\text{alkyl}$;

(II) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and

(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.

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).

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, tautomeric isomerism ("tautomerism") can occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

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

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

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

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, 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 ^3H and ^2H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{125}I and ^{131}I , nitrogen, such as ^{15}N and ^{13}N , oxygen, such as ^{18}O , ^{17}O and ^{16}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulfur, 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.

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.

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 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 reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvents in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O , d_4 -acetone, d_6 -DMSO.

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, or spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

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.

The compounds of the invention may be administered in combination, separately, simultaneously or sequentially, with one or more other pharmacologically active agents. Suitable agents, particularly for the treatment of pain, include:

- (I) opioid analgesics, *e.g.* morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalbuphine, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine and pentazocine;
- (II) nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), *e.g.* aspirin, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbuten, tenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, phenylbutazone, pirodicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, and their pharmaceutically acceptable salts;
- (III) barbiturate sedatives, *e.g.* amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mephobarbital, methohexital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, thearmytal, thiopental

- and their pharmaceutically acceptable salts;
- (iv) benzodiazepines having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam and their pharmaceutically acceptable salts,
- 5 (v) H₁ antagonists having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine, chlorcyclizine and their pharmaceutically acceptable salts;
- (vi) miscellaneous sedatives such as glutethimide, meprobamate, methaqualone, dichloralphenazone and their pharmaceutically acceptable salts;
- (vii) skeletal muscle relaxants, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine,
- 10 methocarbamol, orphenadrine and their pharmaceutically acceptable salts,
- (viii) alpha-2-delta ligands, e.g. gabapentin and pregabalin;
- (ix) alpha-adrenergic active compounds, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine and 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;
- (x) tricyclic antidepressants, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline and nortriptyline;
- 15 (xi) anticonvulsants, e.g. carbamazepine and valproate;
- (xii) serotonin reuptake inhibitors, e.g. fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline;
- (xiii) mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. milnacipran, venlafaxine and duloxetine;
- (xiv) noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. reboxetine;
- (xv) Tachykinin (NK) antagonists, particularly NK-3, NK-2 and NK-1 antagonists, e.g. (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]
- 20 -8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocine[2,1-g][1,7]naphthridine-6-13-dione (TAK-637), 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), lanepitant, depitant and 3-[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino-2-phenyl-piperidine (26,36)
- (xvi) Muscarinic antagonists, e.g. oxybutyn, tolterodine, propiverine, trospium chloride and darifenacin;
- (xvii) COX-2 inhibitors, e.g. celecoxib, rofecoxib and valdecoxib;
- (xviii) Non-selective COX inhibitors (preferably with GI protection), e.g. nitrofuribuprofen (HCT-1026);
- (xix) coal-tar analgesics, in particular, paracetamol;
- (xx) neuroleptics, such as droperidol;
- 30 (xxi) Vanilloid receptor agonists, e.g. resiniferatoxin;
- (xxii) Beta-adrenergic compounds such as propranolol;
- (xxiii) Local anesthetics, such as mepivastine;
- (xxiv) Corticosteroids, such as dexamethasone
- (xxv) serotonin receptor agonists and antagonists;
- 35 (xxvi) cholinergic (nicotinic) analgesics; and
- (xxvii) miscellaneous analgesic agents, such as Tramadol®.
- (xxviii) NMDA receptor antagonists, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) and its metabolite dextrorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrrolidine quinone and cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid and their pharmaceutically acceptable salts;
- 40

(xxx) PDEV inhibitors, such as sildenafil, vardenafil or tadalafil.

Thus, the invention further provides a combination comprising a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, and a compound or class of compounds selected from the group (i)-(xxx), above. There is also provided a pharmaceutical composition comprising such a combination, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier, particularly for the treatment of a disease for which an EP4 antagonist is indicated.

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

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.

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.

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.

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), 661-666 by Liang and Chen (2001).

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 80 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, 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.

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

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

5 Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 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.

10 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.

15 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).

20 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified controlled 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. 6,108,864. 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 00/36298.

PARENTERAL ADMINISTRATION

30 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 needles (including microneedles) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

35 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 powdered or 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.

40

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 use with needle-free injection administration comprise a compound of the invention in powdered form in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified controlled 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 PLGA microspheres.

10 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 to 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, 68 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1989).

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

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

INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

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

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

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure 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 Hecolna, 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 atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg 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 flavors, 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 controlled 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 10mg 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/INTRAVAGINAL ADMINISTRATION

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

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

OCULAR/AURAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, 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 polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulose 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.

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

5

OTHER TECHNOLOGIES

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

10

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

15

KIT-OF-PARTS

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

30

DOSAGE

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 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 mg, preferably from 0.1mg to 300mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

35

40

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg.

50
32

The physician will readily be able to determine doses for subjects whose 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.

5

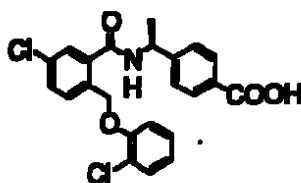
EXAMPLES

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 were monitored by thin layer chromatography (TLC); melting points (mp) given are uncorrected; 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 or Merck NH₂ gel (an amine coated silica gel) F₂₅₄ precoated TLC plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectra (NMR), infrared absorption spectra (IR) or microanalysis. Yields are given for illustrative purposes only. Workup with a cation-exchange column was carried out using SCX cartridge (Varian BondElute), which was preconditioned with methanol. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (63-200 µm), Wako silica gel 300HG (40-60 µm), Fuji Silysia NH gel (an amine coated silica gel) (30-50 µm), Biotage KP-SiL (32-63 µm) or Biotage AMINOSILICA (an amine coated silica gel) (40-75 µm). Preparative TLC was carried out using Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated TLC plates (0.5 or 1.0 mm thickness). Low-resolution mass spectral data (EI) were obtained on an 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), 300 MHz (JEOL JNM-LA300 spectrometer) or 600 MHz (Bruker AVANCE 600 spectrometer) using deuterated chloroform (99.9% 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

4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((2-CHLOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID

35



57
53**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoate**

A mixture of methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (100 mg, 0.38 mmol), 2-chlorophenol (49 μ L, 0.42 mmol) and potassium carbonate (105 mg, 0.76 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) was stirred at room temperature for 3 h and at 50°C for 4 hours. Water (5 mL) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (15 mL x 2). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried (sodium sulfate). After removal of solvent, the residue was purified by pTLC eluting with hexane/ethyl acetate (9/1) to afford 103 mg (87%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04-8.03 (1H, m), 7.91-7.87 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.02-6.90 (2H, m), 5.53 (2H, s), 3.93 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoic acid

To a solution of methyl 5-chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoate (step 1, 103 mg, 0.33 mmol) in methanol (4 mL) and tetrahydrofuran (4 mL) was 2 N sodium hydroxide (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After removal of solvent, the residue was diluted with water (5 mL) and the solution was acidified with 2 N hydrochloric acid. Precipitate was collected by filtration, washed with water and dried in vacuo to afford 85 mg (86%) of the title compound:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.92 (1H, br.s), 7.33 (2H, br.s), 7.48-7.45 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 7.15-7.12 (1H, m), 7.02-6.98 (1H, m), 5.52 (2H, s). A peak of COOH was not observed; MS (ESI) *m/z* 285 (M - H)⁺.

STEP 3. 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 hour. The mixture was diluted with dichloromethane (500 mL) and washed with 1 M 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 (86%) of the title compound as white solids:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.47-7.42 (2H, m), 7.16 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.30 (2H, br.s), 1.41 (12H, br.s)

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

A mixture of *tert*-butyl [(1S)-1-(4-bromophenyl)ethyl]carbamate (step 3, 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 (500 mL) and washed with water (500 mL x 5). 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 compound 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 5. Methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride

Methyl 4-[(1S)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]benzoate (step 4, 12.83 g, 45.9 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (100 mL) and dichloromethane (100 mL) at room temperature for 16 hours. 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 ethylacetate to give 9.40 g (95%) of the title compound as white solids:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.87 (2H, br.s), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.48 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.87 (3H, s), 1.58 (3H, d, J = 6.9 Hz)

STEP 6. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate

A mixture of 5-chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoic acid (step 2, 85 mg, 0.28 mmol), methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5, 78 mg, 0.84 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (107 mg, 0.56 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT) (76 mg, 0.56 mmol) and triethylamine (117 μL, 0.84 mmol) in dichloromethane (3 mL) was stirred at room temperature for 19 hours. Water (5 mL) was added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (10 mL x 2) and the combined organic extracts were dried (sodium sulfate). After removal of solvent, the residue was purified by pTLC eluting with hexane/ethyl acetate (2/1) to afford 105 mg (82%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.87 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50-7.81 (5H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 6.97-6.87 (3H, m), 5.38-5.25 (1H, m), 5.06 (2H, dd, J = 18.8, 11.2 Hz), 3.91 (3H, s), 1.27 (3H, d, J = 7.3 Hz);

MS (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 458 (M - H)⁻.

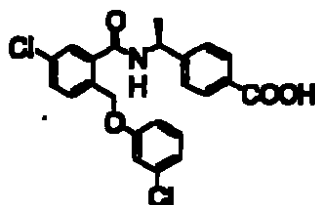
STEP 7. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

To a stirred solution of methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate (step 6, 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 (84%) of the title compound as white solids:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.10-8.07 (1H, m), 7.87-7.84 (2H, m), 7.67-7.59 (3H, m), 7.48-7.42 (3H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 7.03-6.94 (2H, m), 5.23 (1H, s), 5.17-5.06 (1H, m), 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz). A peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

EXAMPLE 2**4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[(2-CHLOROPHENOXY)METHYL]BENZOYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**

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

- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 3-chlorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.00-6.85 (3H, m), 5.44 (2H, s), 3.92 (3H, s).

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.90-7.89 (1H, m), 7.70-7.62 (2H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.06-6.74 (3H, m), 5.44 (2H, s), a peak of COOH was not observed;

- 15 MS (ESI) m/z 295 (M + H)⁺.

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93-7.90 (2H, m), 7.81 (1H, br.s), 7.46-7.44 (2H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 6.85-6.84 (1H, m), 6.77-6.73 (1H, m), 6.66-6.63 (1H, m), 5.34-5.23 (1H, m), 5.02 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 7.0 Hz);

MS (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

25

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 3):

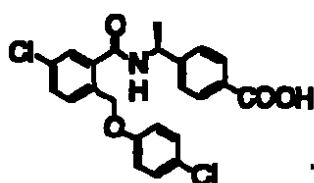
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.05-8.02 (1H, m), 7.82-7.85 (2H, m), 7.81-7.65 (3H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 7.01-6.94 (2H, m), 6.83-6.79 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.15-5.05 (1H, m), 1.42 (3H, d, J = 7.3 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

30

EXAMPLE 3**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((3-CHLOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

35

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 4-chlorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.28-7.22 (2H, m), 6.94-6.88 (2H, m), 5.43 (2H, s), 3.91 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)benzoic acid

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.88-7.88 (1H, m), 7.89-7.81 (2H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 7.08-6.97 (2H, m), 5.42 (2H, s). A peak of COOH was not observed;
MS (ESI) m/z 285 (M - H)⁻.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91-7.88 (2H, m), 7.82 (1H, br.s), 7.44 (2H, br.s), 7.37-7.19 (4H, m), 6.82-6.74 (2H, m), 6.67-6.59 (1H, m), 5.34-5.23 (1H, m), 5.00 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 6.8 Hz);
MS (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

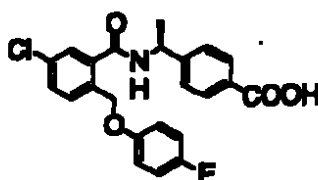
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.07-9.04 (1H, m), 7.87-7.84 (2H, m), 7.80-7.54 (3H, m), 7.48-7.45 (2H, m), 7.29-7.26 (2H, m), 6.87-6.84 (2H, m), 5.17-5.05 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

EXAMPLE 4**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((4-FLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 4-fluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.02-6.89 (4H, m), 5.42 (2H, s), 3.91 (3H, s).

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.90-7.89 (1H, m), 7.71-7.63 (2H, m), 7.17-7.10 (2H, m), 7.01-6.98 (2H, m), 5.40 (2H, s), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 279 (M - H)⁻.

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91-7.88 (2H, m), 7.63 (1H, br.s), 7.47-7.40 (2H, m), 7.32-7.29 (2H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 5.33-5.23 (1H, m), 4.98 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz);

MS (ESI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻.

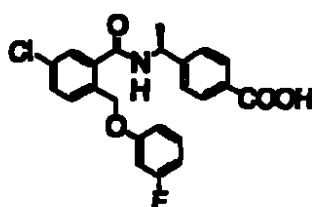
STEP 4. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.07-8.04 (1H, m), 7.86-7.83 (2H, m), 7.61-7.54 (3H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.10-7.03 (2H, m), 6.88-6.82 (2H, m), 5.13-5.05 (3H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.8 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 428 (M - H)⁻.

EXAMPLE 5**4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[(3-FLUOROPHENOXY)METHYL]BENZOYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((3-fluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 3-fluorophenol

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.28-7.19 (1H, m), 6.78-6.65 (3H, m), 5.45 (2H, s), 3.92 (3H, s).

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.91-7.89 (1H, m), 7.71-7.63 (2H, m), 7.38-7.29 (1H, m), 6.69-6.76 (3H, m), 5.44 (2H, s), a peak of COOH was not observed.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-fluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((3-fluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83-7.90 (2H, m), 7.61 (1H, br.s), 7.46 (2H, br.s), 7.33-7.18 (3H, m), 6.75-6.54 (4H, m), 5.31-5.26 (1H, m), 5.03 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.43 (3H, d, J = 7.1 Hz);
MS (ESI) m/z 442 (M + H)⁺.

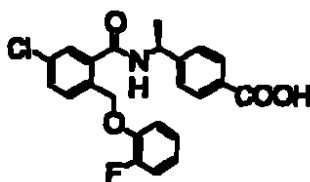
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((3-fluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-fluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.08-8.05 (1H, m), 7.87-7.84 (2H, m), 7.61-7.56 (3H, m), 7.48-7.46 (2H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.79-6.67 (3H, m), 5.20-5.06 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 426 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻.

EXAMPLE 6**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((3-FLUOROPHENOXYMETHYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

57
59**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((2-fluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 2-fluorophenol: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80-7.77 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.15-6.89 (4H, m), 5.52 (2H, s), 3.92 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((2-fluorophenoxy)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((2-fluorophenoxy)methyl)benzoate (step 1):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.91-7.90 (1H, m), 7.74-7.66 (2H, m), 7.28-7.09 (3H, m), 7.01-6.93 (1H, m), 5.49 (2H, s), a peak of COOH was not observed.

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((2-fluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, br.s), 7.42 (2H, br.s), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11-6.89 (5H, m), 5.35-5.24 (1H, m), 5.15-5.05 (2H, m), 3.91 (3H, s), 1.50 (3H, d, J = 6.9 Hz);

MS (ESI) m/z 442 (M + H)⁺.

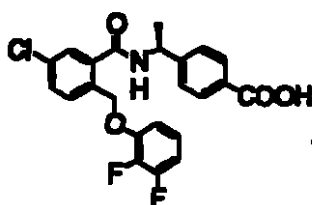
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((2-fluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2-fluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.11-8.08 (1H, m), 7.86-7.83 (2H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 7.11-7.03 (2H, m), 6.96-6.90 (1H, m), 5.21-5.05 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻.

EXAMPLE 7**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((2,3-DIFLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 2,3-difluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.02-6.92 (1H, m), 6.84-6.75 (2H, m), 5.53 (2H, s), 3.93 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoate (step 1):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.82-7.91 (1H, m), 7.74-7.85 (2H, m), 7.19-7.10 (1H, m), 7.06-6.97 (2H, m), 5.53 (2H, s), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 297 (M - H)⁻.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.94-7.91 (2H, m), 7.59 (1H, br.s), 7.45 (2H, br.s), 7.39-7.35 (2H, m), 7.00-6.84 (4H, m), 5.35-5.24 (1H, m), 5.18-5.08 (2H, m), 3.91 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.1 Hz);

MS (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

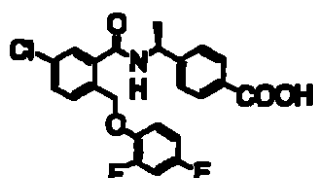
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,3-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.10-9.07 (1H, m), 7.85-7.82 (2H, m), 7.83 (3H, br.s), 7.47-7.44 (2H, m), 7.09-6.90 (3H, m), 5.30-5.05 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EXAMPLE 2**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((2,4-DIFLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((2,4-difluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 2,4-difluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.76-7.76 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.01-6.73 (3H, m), 5.48 (2H, s), 3.82 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((2,4-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.91-7.90 (1H, m), 7.74-7.65 (2H, m), 7.38-7.27 (1H, m), 7.24-7.15 (1H, m), 7.06-6.97 (1H, m), 5.47 (2H, s), a peak of COOH was not observed; MS (ESI) m/z 287 (M - H)⁻.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,4-difluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((2,4-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminooethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.94-7.91 (2H, m), 7.61 (1H, br.s), 7.42 (2H, br.s), 7.39-7.36 (2H, m), 6.93-6.73 (4H, m), 5.35-5.25 (1H, m), 5.07 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.9 Hz); MS (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

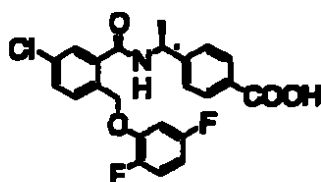
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((2,4-difluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,4-difluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.10-9.07 (1H, m), 7.85-7.82 (2H, m), 7.59 (3H, br.s), 7.48-7.45 (2H, m), 7.30-7.21 (1H, m), 7.12-7.03 (1H, m), 6.98-6.90 (1H, m), 5.26-5.05 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EXAMPLE 8**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((2,5-DIFLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 2,5-difluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.10-7.01 (1H, m), 6.60-6.73 (1H, m), 6.65-6.57 (1H, m), 5.50 (2H, s), 3.93 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoate (step 1):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.89-7.88 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 6.88-6.75 (1H, m), 5.48 (2H, s), a peak of COOH was not observed.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95-7.92 (2H, m), 7.69 (1H, br.s), 7.48-7.42 (2H, m), 7.39-7.36 (2H, m), 7.05-6.98 (1H, m), 6.72-6.58 (3H, m), 5.38-5.25 (1H, m), 5.14-5.04 (2H, m), 3.91 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.1 Hz); MS (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

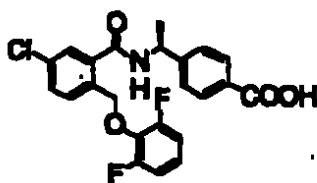
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,5-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.11-8.09 (1H, m), 7.84-7.81 (2H, m), 7.60 (3H, br.s), 7.48-7.45 (2H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 7.09-7.01 (1H, m), 6.80-6.72 (1H, m), 5.23 (2H, s), 5.15-5.05 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EXAMPLE 19**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((2,5-DIFLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 2,6-difluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.03-6.84 (3H, m), 5.55 (2H, s), 3.90 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoate (step 1):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.88-7.87 (1H, m), 7.77-7.69 (2H, m), 7.16-7.12 (3H, m), 5.53 (2H, s), a peak of COOH was not observed.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.03-8.00 (2H, m), 7.85-7.84 (1H, m), 7.46-7.46 (2H, m), 7.34-7.21 (4H, m), 7.03-6.86 (2H, m), 5.42-5.18 (3H, m), 3.91 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz);
MS (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

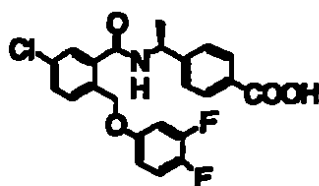
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((2,6-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.06-9.04 (1H, m), 7.89-7.86 (2H, m), 7.69-7.59 (3H, m), 7.46-7.46 (2H, m), 7.19-7.09 (3H, m), 5.39-5.23 (2H, m), 5.15-5.05 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EXAMPLE 11**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((3,4-DIFLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((3,4-difluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 3,4-difluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.13-7.02 (1H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 6.71-6.65 (1H, m), 5.41 (2H, s), 3.92 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((3,4-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.88-7.87 (1H, m), 7.69-7.61 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.82-6.77 (1H, m), 5.59 (2H, s), a peak of COOH was not observed.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3,4-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((3,4-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.93-7.90 (2H, m), 7.59 (1H, br.s), 7.45-7.44 (2H, m), 7.36-7.32 (2H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 6.69-6.60 (1H, m), 6.58-6.50 (2H, m), 5.34-5.24 (1H, m), 5.04-4.95 (2H, m), 3.92 (3H, s), 1.52 (3H, d, J = 6.9 Hz);

MS (ESI) m/z 480 (M + H)⁺.

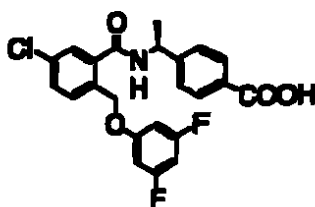
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((3,4-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3,4-difluorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.06-9.05 (1H, m), 7.87-7.82 (2H, m), 7.57 (3H, br.s), 7.48-7.45 (2H, m), 7.35-7.23 (1H, m), 6.99-6.90 (1H, m), 6.68-6.64 (1H, m), 5.16-5.06 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EXAMPLE 12**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((3,5-DIFLUOROPHENOXY)METHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate and 3,5-difluorophenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.04-8.03 (1H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 7.56-7.52 (1H, m), 6.59-6.40 (3H, m), 5.43 (2H, s), 3.92 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoate (step 1):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.88 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.69-7.60 (2H, m), 6.64-6.74 (3H, m), 6.42 (2H, s), a peak of COOH was not observed.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96-7.93 (2H, m), 7.57 (1H, br.s), 7.45-7.44 (2H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 6.49-6.33 (4H, m), 5.35-5.24 (1H, m), 5.04 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.83 (3H, d, J = 6.9 Hz);
MS (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

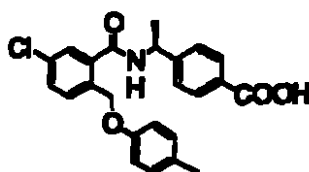
STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3,5-difluorophenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.09-9.06 (1H, m), 7.88-7.83 (2H, m), 7.58 (3H, br.s), 7.49-7.46 (2H, m), 6.60-6.71 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 5.22-5.05 (3H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 448 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EXAMPLE 12**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((4-METHYLPHENOXY)METHYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**

6A
66**STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((4-methylphenoxy)methyl)benzoate**

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 4-methylphenol:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.10-7.07 (2H, m), 6.89-6.85 (2H, m), 5.43 (2H, s), 3.91 (3H, s), 2.29 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((4-methylphenoxy)methyl)benzoic acid

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.85 (1H, m), 7.85-7.59 (2H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 6.85-6.82 (2H, m), 5.37 (2H, s), 2.21 (3H, s), a peak of COOH was not observed.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((4-methylphenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate

15 The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((4-methylphenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

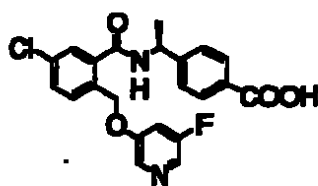
20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.89-7.88 (2H, m), 7.88 (1H, br.s), 7.45-7.39 (2H, m), 7.29-7.28 (2H, m), 7.10-7.07 (2H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 6.75-6.75 (2H, m), 5.23-5.22 (1H, m), 5.02-4.93 (2H, m), 3.91 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz);
MS (ESI) m/z 436 (M + H)⁺, 436 (M - H)⁻.

STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((4-methylphenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoic acid

25 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((4-methylphenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate (step 3):

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.07-9.04 (1H, m), 7.86-7.83 (2H, m), 7.80-7.53 (3H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.05-7.02 (2H, m), 6.74-6.71 (2H, m), 5.15-5.03 (3H, m), 2.22 (3H, s), 1.43 (3H, d, J = 7.3 Hz), a peak of COOH was not observed;
MS (ESI) m/z 424 (M + H)⁺, 422 (M - H)⁻.

EXAMPLE 14**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((5-FLUOROPYRIDIN-3-****YLOXYMETHYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID**



STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methylbenzoate

To a solution of 3-fluoro-5-hydroxypyridine (34 mg, 0.30 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was added sodium hydride (80% dispersion in mineral oil, 12 mg, 0.30 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. To the mixture was added methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (100 mg, 0.4 mmol) in dimethylformamide and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford 47 mg (53%) of the title compound: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.10-7.00 (1H, m), 5.51 (2H, s), 3.93 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methylbenzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methylbenzoate (step 1). The title compound was used in the next step without further purification:
MS (ESI) m/z 280 (M - H)⁻.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methyl)benzoyl)amino)ethylbenzoate

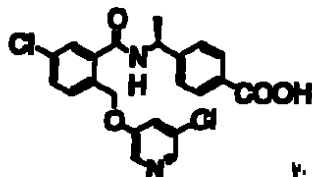
The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methylbenzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.18-8.10 (2H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.80-7.43 (3H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 10.0, 2.4 Hz), 6.49-6.42 (1H, m), 5.37-5.22 (1H, m), 5.16 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.55 (3H, d, J = 7.0 Hz);
MS (ESI) m/z 449 (M + H)⁺.

STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methyl)benzoyl)amino)ethylbenzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methyl)benzoyl)amino)ethylbenzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23-8.09 (2H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.60-7.50 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38-7.28 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.10 (1H, dq, J = 8.1, 6.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.9 Hz);
MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EXAMPLE 18**4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[(5-CHLOROPYRIDIN-3-YLOXY)METHYL]BENZOYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID****STEP 1. Methyl 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methylbenzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 3-chloro-5-hydroxypyridine:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.35-7.25 (1H, m), 5.50 (2H, s), 3.92 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methylbenzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methylbenzoate (step 1): MS (ESI) m/z 286 (M - H)⁺.

STEP 3. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methyl]benzoyl)amino]ethylbenzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methylbenzoic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.23-8.15 (2H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.48 (2H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.45-6.35 (1H, m), 5.35-5.22 (1H, m), 5.15 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz);

MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺.

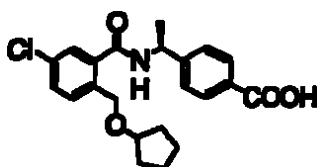
STEP 4. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methyl]benzoyl)amino]ethylbenzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy]methyl]benzoyl)amino]ethylbenzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.23-8.15 (2H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (3H, br.s), 7.50-7.40 (3H, m), 5.84-5.20 (2H, m), 5.19-5.00 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.9 Hz);

MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁺.

EXAMPLE 19**4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[(CYCLOPENTYLOXY)METHYL]BENZOYL)AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**

**STEP 1. 5-Chloro-2-((cyclopentyl)oxy)methylbenzoic acid**

A mixture of methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (200 mg, 0.80 mmol), cyclopentanol (379 mg 4.4 mmol), and potassium tert-butoxide (448 mg, 4.0 mmol) in tetrahydrofuran (8 mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was acidified with 2 N hydrochloric acid and the acidic aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1/1) to afford 100 mg (49%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 4.78 (2H, s), 4.15-4.05 (1H, m), 1.80-1.50 (8H, m);
MS (ESI) m/z 269 (M - H)⁺.

STEP 2. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((cyclopentyl)oxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate

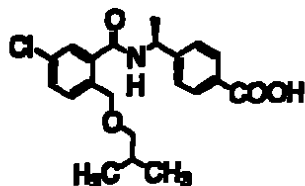
The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((cyclopentyl)oxy)methylbenzoic acid (step 1) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.17-8.07 (1H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.45-5.30 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.98-3.87 (4H, m), 1.80-1.40 (11H, m);
MS (ESI) m/z 416 (M + H)⁺, 414 (M - H)⁻.

STEP 3. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((cyclopentyl)oxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((cyclopentyl)oxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoate (step 2):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.80-7.40 (8H, m), 5.22-5.04 (1H, m), 4.42 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, br), 1.70-1.35 (11H, m);
MS (ESI) m/z 402 (M + H)⁺, 400 (M - H)⁻.

EXAMPLE 17**4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-(ISOBUTOXYMETHYL)BENZOYL)AMINO)ETHYL)BENZOIC ACID****STEP 1. 5-Chloro-2-(isobutoxymethyl)benzoic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 18 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 2-methylpropan-1-ol

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.82 (2H, s), 3.36 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.05-1.88 (1H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz);

5 MS (ESI) m/z 241 (M - H)⁺.

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-(isobutoxymethyl)benzoic acid (step 1) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

10 MS (ESI) m/z 404 (M + H)⁺, 402 (M - H)⁺.

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-(isobutoxymethyl)benzoyl)amino]ethyl]benzoate (step 2):

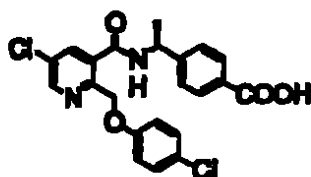
15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.55-7.45 (5H, m), 5.12 (1H, dq, J = 8.1, 7.0 Hz), 4.49 (1H, d, J = 13.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.09 (2H, d, J = 6.2 Hz), 1.80-1.85 (1H, m), 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz) 0.82 (3H, d, J = 6.8 Hz);

MS (ESI) m/z 390 (M + H)⁺, 388 (M - H)⁺.

20

EXAMPLE 18

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



25 STEP 1. 3-Chloro-4-(3,4-bispyridin-5(7H)-one

A mixture of crude methyl 5-chloro-2-methylnicotinate 1-oxide (Organic letters, 2001, 3, 209, 2.29 mmol) and trifluoroacetic acid (453 μL, 3.21 mmol) in dichloromethane (20 mL) was stirred at room temperature for 2 days and heated at 45 °C for 1 hour. The mixture was partitioned between sat. aqueous sodium hydrogen carbonate (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1/1) to afford 225 mg of the title compound.

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.34 (2H, s).

35 STEP 2. 5-Chloro-2-[(4-chlorophenoxy)methyl]nicotinic acid

A mixture of 3-chloro-4-(3,4-bispyridin-5(7H)-one (step 1, 110 mg, 0.85 mmol) and 4-chloro

phenol (416 mg, 3.24 mmol) was heated to 130 °C under N₂, then sodium methoxide (28% methanol solution, 250 mg, 1.30 mmol) was added dropwise to the mixture at 130 °C. The mixture was heated at the same temperature for 4 hours. After cooling, to the mixture was added 10% aqueous citric acid and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were dried over sodium sulfate and
 5 evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford 113 mg of the title compound:
 MS (ESI) m/z 298 (M + H)⁺, 298 (M - H)⁻.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)pyridine (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):
 MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻

STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonylamino)ethyl)benzoic acid

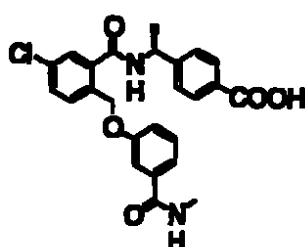
The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((4-chlorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonylamino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.72 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.83 (2H, d, J = 7.5 Hz), 5.23 (1H, d, J = 11.9 Hz), 5.18 (1H, d, J = 11.9 Hz), 5.13-5.15 (1H, m), 1.41 (3H, d, J = 7.3 Hz);
 MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

EXAMPLE 1B

4-((1S)-1-((5-CHLORO-2-((3-

((METHYLAMINO)CARBOXYL)PHENOXYMETHYL)BENZOYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID



STEP 1. Methyl 5-chloro-2-((3-((methylamino)carboxyl)phenoxy)methyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 1 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 3-hydroxy-N-methylbenzamide (WO 2003018588):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.43-7.29 (3H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 5.49 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.01 (3H, d, J = 4.9 Hz), a peak of NH was not

observed;

MS (ESI) m/z 334 ($M + H$)⁺.

STEP 2. 5-Chloro-2-((3-((methylamino)carbonyl)phenoxy)methyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-((3-((methylamino)carbonyl)phenoxy)methyl)benzoate (step 1):

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.43-8.41 (1H, m), 7.89 (1H, br.s), 7.70-7.63 (2H, m), 7.42-7.33 (3H, m), 7.12-7.09 (1H, m), 5.45 (2H, s), 2.75 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 320 ($M + H$)⁺, 318 ($M - H$)⁻.

STEP 3. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-((methylamino)carbonyl)phenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((3-((methylamino)carbonyl)phenoxy)methyl)benzoic acid (step 2) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 3 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.40-8.39 (1H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61-7.54 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.42-7.38 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.97-6.94 (1H, m), 6.21-6.04 (3H, m), 3.81 (3H, s), 2.75 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), 1.41 (3H, d, $J = 7.1$ Hz);

MS (ESI) m/z 481 ($M + H$)⁺, 479 ($M - H$)⁻.

STEP 4. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((3-((methylamino)carbonyl)phenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-

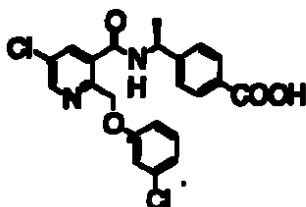
((methylamino)carbonyl)phenoxy)methyl)benzoylamino)ethyl)benzoate (step 3):

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.97-8.94 (1H, m), 8.31-8.29 (1H, m), 7.76-7.73 (2H, m), 7.47-7.14 (8H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 5.09-4.94 (3H, m), 2.65 (3H, d, $J = 4.3$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), a peak of COOH was not observed;

MS (ESI) m/z 487 ($M + H$)⁺, 485 ($M - H$)⁻.

EXAMPLE 20

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



STEP 1. 5-Chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18

21
73

from 3-chloro-4-(3,4-bipyridin-5(7H)-one (Organic letters, 2001, 3, 209.) and 3-chloro phenol :
MS (ESI) m/z 298 (M + H)⁺, 298 (M - H)⁻

STEP 2. Methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonylamino)ethyl)benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from 5-chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)nicotinic acid (step 1) and methyl 4-((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):
MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻

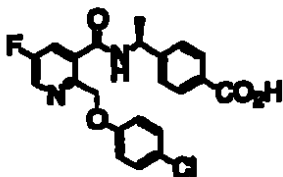
STEP 3. 4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonylamino)ethyl)benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 1 from methyl 4-((1S)-1-((5-chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonylamino)ethyl)benzoate (step 2):

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.73 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (1H, s), 6.85-6.75 (1H, m), 5.29-5.22 (2H, m), 5.20-5.00 (1H, m), 1.42 (3H, d, J = 7.2 Hz);
MS (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

EXAMPLE 21

4-((1S)-1-((2-((4-CHLOROPHENOXYMETHYL)-5-FLUOROPYRIDIN-3-YL)CARBOXYLAMINO)ETHYL)BENZOIC ACID



STEP 1. Methyl 2-chloro-5-fluoronicotinate

To a solution of 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (5.2 g, 30 mmol) in methanol (20 ml) was added conc. sulfuric acid (0.5 ml) and the reaction mixture was stirred at reflux for 30 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 0.5 N sodium hydroxide solution was added to the mixture. The whole was extracted with diethylether. The organic phase was washed with brine, dried (sodium sulfate), and concentrated to afford 3.2 g (25%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 3.0, 7.6 Hz), 3.93 (3H, s).

STEP 2. Methyl 5-fluoro-2-methylnicotinate

A mixture of methyl 2-chloro-5-fluoronicotinate (step 1, 1.5 g, 7.91 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (814 mg, 0.79 mmol), methylboronic acid (521 mg, 8.70 mmol) and potassium carbonate (3.28 g, 23.7 mmol) in 1,4-dioxane (20 ml) was heated at 110 °C for 20 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (Celite(trademark))

(diatomaceous earth)) and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (20/1 to 4/1) to afford 836 mg (64%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.48 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 3.0, 8.7 Hz), 8.94 (3H, s), 2.81 (3H, s).

5

STEP 3. Methyl 5-fluoro-2-methylnicotinate 1-oxide

To a cooled (0 °C) solution of methyl 5-fluoro-2-methylnicotinate (step 2, 836 mg, 5.53 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added 3-chlorobenzeneboronperoxide acid (2.38 g, 18.8 mmol) and the reaction suspension was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by the addition of sat. sodium thiosulfate solution and sat. sodium bicarbonate solution was added. The whole mixture was extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated to afford 1.12 g (quant.) of title compound:

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.40-8.03 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 2.8, 7.7 Hz), 3.96 (3H, s), 2.73 (3H, s).

15 **STEP 4. 3-Fluoropyridin-3,4-bisoxido-5(7H)-one**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 18 from methyl 5-fluoro-2-methylnicotinate 1-oxide (step 3):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.80-8.74 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 5.35 (2H, s).

20 **STEP 5. 2-[(4-Chlorophenoxy)methyl]-5-fluoronicotinic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from 3-fluoropyridin-3,4-bisoxido-5(7H)-one (step 4) and 4-chlorophenol:

MS (ESI) m/z 282 (M + H)⁺, 260 (M - H)⁻.

25 **STEP 6. Methyl 4-[(1S)-1-[(2-[(4-Chlorophenoxy)methyl]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonylamino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 2-[(4-chlorophenoxy)methyl]-5-fluoronicotinic acid (step 5) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

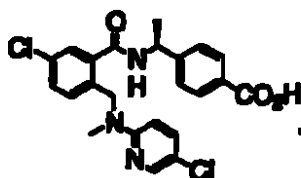
30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 2.8, 8.2 Hz), 7.35-7.20 (5H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.36-5.23 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.93 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 6.9 Hz).

STEP 7. 4-[(1S)-1-[(2-[(4-Chlorophenoxy)methyl]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonylamino]ethyl]benzoic acid

35 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-[(2-[(4-chlorophenoxy)methyl]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonylamino]ethyl]benzoate (step 6):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 2.9, 8.1 Hz), 7.38-7.20 (5H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 5.36-5.25 (1H, m), 5.22-5.10 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 6.9 Hz);

40 MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EXAMPLE 22**4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid****STEP 1. Methyl 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoate**

To a suspension of sodium hydride (80% dispersion in mineral oil, 48 mg, 1.1 mmol) in tetrahydrofuran (4 ml) was added 5-chloro-N-methylpyridin-2-amine (128 mg, 1.14 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) at room temperature and stirred for 30 min. The mixture was added methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (250 mg, 0.95 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) at room temperature and stirred at 80 °C for 8 hr. After cooling to room temperature, the mixture was added water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (10/1) to afford 102 mg (33%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.43-7.33 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.07 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.11 (3H, s).

STEP 2. 5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoate (step 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02-7.87 (1H, m), 7.93-7.89 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.98-4.89 (2H, br.s), 3.89 (3H, s).

STEP 3. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoic acid (step 2) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.42-5.27 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.69 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.80 (3H, s), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz).

STEP 4. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

2A
76

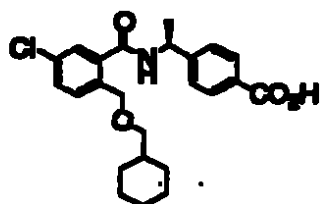
The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-[(5-chloropyridin-2-yl)(methyl)amino]methyl]benzoyl]amino]ethyl]benzoate (step 3):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.54-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2.8, 8.1 Hz), 7.31-7.25 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.43-5.30 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.71 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.21 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz);

MS (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 458 (M - H)⁻.

10 EXAMPLE 23

4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-[(cyclohexylmethoxy)methyl]benzoyl]amino]ethyl]benzoic acid



15 STEP 1. Methyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-[(cyclohexylmethoxy)methyl]benzoyl]amino]ethyl]benzoate

To a solution of potassium *tert*-butoxide (533 mg, 4.75 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added cyclohexylmethanol (594 mg, 5.20 mmol) in tetrahydrofuran (2.5 ml), methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate (250 mg, 0.95 mmol) in tetrahydrofuran (2.5 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The resulting solution was acidified with 2 N hydrochloric acid solution (pH ca. 2) at 0 °C. It was extracted with dichloromethane, the organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated to afford 302 mg of crude 5-chloro-2-[(cyclohexylmethoxy)methyl]benzoic acid. This carboxylic acid was converted into 132 mg (31%) of the title compound according to the procedure described in step 6 of Example 1:

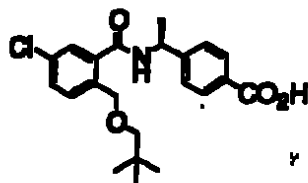
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13-8.03 (1H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.46-5.29 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.91 (3H, s), 3.28-3.10 (2H, m), 1.75-1.54 (6H, m), 1.59 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.50-1.35 (1H, m), 1.23-1.05 (2H, m), 0.93-0.73 (2H, m).

30 STEP 2. 4-[(1*S*)-1-[(5-Chloro-2-[(cyclohexylmethoxy)methyl]benzoyl]amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1*S*)-1-[(5-chloro-2-[(cyclohexylmethoxy)methyl]benzoyl]amino]ethyl]benzoate (step 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.46-5.33 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.46 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.29-3.12 (2H, m), 1.74-1.58 (6H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.53-1.39 (1H, m), 1.26-1.08 (2H, m), 0.93-0.78 (2H, m);

MS (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 458 (M - H)⁻.

EXAMPLE 24**4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(2,2-dimethylpropoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid****STEP 1. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(2,2-dimethylpropoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 23 from methyl 2-(bromoethyl)-5-chlorobenzoate via 5-chloro-2-[(2,2-dimethylpropoxy)methyl]benzoic acid as an intermediate:

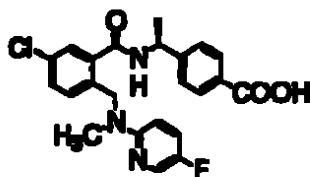
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.12-8.00 (1H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.46-5.33 (1H, m), 4.53 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.59 (3H, d, J = 7.1 Hz), 0.84 (9H, s).

STEP 2. 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(2,2-dimethylpropoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(2,2-dimethylpropoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate (step 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13-8.05 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.49-5.34 (1H, m), 4.55 (2H, s), 3.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.61 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.84 (9H, s);

MS (ESI) m/z 404 (M + H)⁺, 402 (M - H)⁻.

EXAMPLE 25**4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methyl)amino]methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid****STEP 1. 5-Fluoro-N-methylpyridin-2-amine**

To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 117.8 mg, 4.91 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml) was added a solution of 5-fluoropyridin-2-amine (500 mg, 4.46 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml) at room temperature and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 30 min. Then to the reaction mixture was added methyl iodide (698.9 mg, 4.91 mmol) at -40 °C and the resulting mixture was stand at room temperature overnight with stirring. The reaction was quenched by the

addition of water and whole mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were 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 129 mg (23%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.97 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.26-7.17 (1H, m), 6.34 (1H, dd, J = 3.5, 9.1 Hz), 2.80 (3H, d, J = 5.1 Hz).

STEP 2. Methyl 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 22 from methyl 2-(bromomethyl)-5-chlorobenzoate and 5-fluoro-N-methylpyridin-2-amine (step 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.26-7.16 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.37 (1H, dd, J = 3.3, 9.2 Hz), 5.05 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.11 (3H, s).

STEP 3. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 and 6 of Example 1 from methyl 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoate (step 2) via 5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoic acid as an intermediate:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.19 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 3.3, 9.4 Hz), 5.43-5.25 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.67 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.90 (3H, s), 3.17 (3H, s), 1.57 (3H, d, J = 7.2 Hz).

STEP 4. 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid

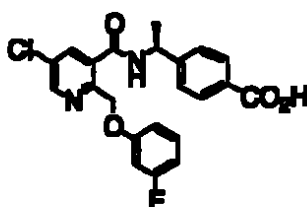
The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(5-fluoropyridin-2-yl)(methylamino)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoate (step 3):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.35 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 8.3 Hz), 7.33-7.21 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.3, 9.4 Hz), 5.42-5.32 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.69 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.19 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.2 Hz);

MS (ESI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻.

EXAMPLE 22

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

22
79**STEP 1. Ethyl 2,5-dichloronicotinate**

To a solution of 2,5-dichloronicotinic acid (30 g, 0.16 mol) in toluene (100 ml) was added ethanol (50 ml) and conc. sulfuric acid (1 ml). The reaction mixture was heated at 130 °C for 3 days with stirring. Then the reaction mixture was cooled and poured into sat. sodium bicarbonate solution. The whole mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried (sodium sulfate), and concentrated to afford 34 g (quant.) of title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.44 (2H, dd, J = 7.1, 14.3 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

STEP 2. Ethyl 5-chloro-2-methylnicotinate

A mixture of ethyl 2,5-dichloronicotinate (step 1, 10 g, 0.045 mol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5.2 g, 4.5 mmol), trimethylboroxine (5.65 g, 0.045 mmol) and potassium carbonate (18.68 g, 0.16 mmol) in 1,4-dioxane (contain 10% water, 100 ml) was refluxed for 7 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into water. The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (50/1 to 20/1) to afford 3.41 g (36%) of the title compound:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.39 (2H, dd, J = 7.1, 14.2 Hz), 2.81 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz).

STEP 3. Ethyl 5-chloro-2-methylnicotinate 1-oxide

The title compound was prepared according to the procedure described in step 3 of Example 21 from ethyl 5-chloro-2-methylnicotinate (step 2):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.42 (2H, dd, J = 7.1, 14.2 Hz), 2.75 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz).

STEP 4. Ethyl 5-chloro-2-(hydroxymethyl)nicotinate

To a solution of ethyl 5-chloro-2-methylnicotinate 1-oxide (step 3, 4.1 g, 19 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added trifluoromethane acetic acid anhydride (4 ml) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 3 days. The reaction mixture was added 2 N hydrochloric acid solution (30 ml) with stirring. After 30 min, the whole mixture was extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with water and 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 4/1) to afford 840 mg (20%) of the title compound:

28
80

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.06 (2H, s), 4.42 (2H, dd, J = 7.1, 14.9 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

STEP 5. Ethyl 5-chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]nicotinate

- 5 To a mixture of ethyl 5-chloro-2-(hydroxymethyl)nicotinate (step 4, 340 mg, 1.58 mmol), 3-fluorophenol (325 mg, 2.90 mmol), and triphenylphosphine (761 mg, 2.9 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added 40% solution of diethylazodicarboxylate in toluene (508 mg, 2.9 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. To the reaction mixture was added water and the whole mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and
- 10 evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (4/1) to afford 300 mg (59%) of the title compound:
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.27-7.15 (1H, m), 6.80-6.63 (3H, m), 5.49 (2H, s), 4.37 (2H, dd, J = 7.1, 14.2 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz).

STEP 6. 5-Chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]nicotinic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from ethyl 5-chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]nicotinate (step 5):

MS (ESI) m/z 282 (M + H)⁺, 280 (M - H)⁻.

STEP 7. Methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 8 of Example 1 from 5-chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]nicotinic acid (step 6) and methyl 4-[(1S)-1-aminoethyl]benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34-7.14 (4H, m), 6.76-6.65 (2H, m), 6.65-6.56 (1H, m), 5.34-5.20 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.91 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz).

STEP 8. 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid

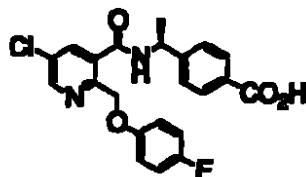
- 30 The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoate (step 7):

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.19 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.1, 15.8 Hz), 6.83-6.60 (3H, m), 5.24 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.18 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.16-5.03 (1H, m), 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz);
- 35 MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EXAMPLE 27

4-[(1S)-1-[(5-CHLORO-2-[(4-FLUOROPHENOXY)METHYL]PYRIDIN-3-YL)CARBONYL]

- 40 **AMINO]ETHYL]BENZOIC ACID**

**STEP 1. 5-Chloro-2-((4-fluorophenoxy)methyl)nicotinic acid**

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 18 from 3-chloro-4-(3,4-bispyridin-5(7H)-one (step 1 of Example 18) and 4-fluorophenol:
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.73-8.62 (1H, brs), 8.30-8.18 (1H, brs), 8.00-8.00 (4H, m), 5.47 (2H, s).

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 6 of Example 1 from 5-chloro-2-((4-fluorophenoxy)methyl)nicotinic acid (step 1) and methyl 4-(((1S)-1-aminoethyl)benzoate hydrochloride (step 5 of Example 1):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34-7.27 (3H, m), 7.02-6.91 (2H, m), 6.87-6.78 (2H, m), 5.34-5.22 (1H, m), 5.14 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.10 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.82 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz).

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

The title compound was prepared according to the procedure described in step 7 of Example 1 from methyl 4-(((1S)-1-((5-chloro-2-((4-fluorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoate (step 2):

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.38 (3H, m), 7.03-6.94 (2H, m), 6.82-6.83 (2H, m), 5.37-5.24 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.3 Hz), 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz);

MS (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

Experimental Example

cAMP assay in human EP₄ transfectant were conducted using the method described above. The results of these studies are summarized in Table 1.

Table 1. Results of cAMP assay in human EP₄ transfectant

Compound			cAMP IC ₅₀ (nM)
EXAMPLE 1;	4-(((1S)-1-((5-Chloro-2-((2-chlorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid		19
EXAMPLE 2;	4-(((1S)-1-((5-Chloro-2-((3-chlorophenoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid		11

benzoic acid	
EXAMPLE 3; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	7.5
EXAMPLE 4; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	15
EXAMPLE 5; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	23
EXAMPLE 6; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	30
EXAMPLE 7; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,3-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	15
EXAMPLE 8; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,4-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	17
EXAMPLE 9; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,5-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	41
EXAMPLE 10; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,6-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	24
EXAMPLE 11; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3,4-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	16
EXAMPLE 12; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3,5-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	22
EXAMPLE 13; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-methylphenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	8.3
EXAMPLE 14; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-fluoropyridin-3-yl)oxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	380
EXAMPLE 15; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(5-chloropyridin-3-yl)oxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	160
EXAMPLE 16; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(cyclopentyl)oxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	470
EXAMPLE 17; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(isobutoxymethyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	160
EXAMPLE 18; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-chlorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid	22
EXAMPLE 19; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-[(methylamino)carbonyl]phenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid	220
EXAMPLE 20; 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-chlorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid	17
EXAMPLE 21; 4-[(1S)-1-[(2-[(4-Chlorophenoxy)methyl]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid	48

31
83

EXAMPLE 22;	4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((5-chloropyridin-2-yl)(methyl)amino)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid	68
EXAMPLE 23;	4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((cyclohexylmethoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid	10
EXAMPLE 24;	4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((2,2-dimethylpropoxy)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid	120
EXAMPLE 25;	4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((5-fluoropyridin-2-yl)(methyl)amino)methyl)benzoyl)amino)ethyl)benzoic acid	230
EXAMPLE 26;	4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoic acid	58
EXAMPLE 27;	4-((1S)-1-((5-Chloro-2-((4-fluorophenoxy)methyl)pyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl)benzoic acid	91

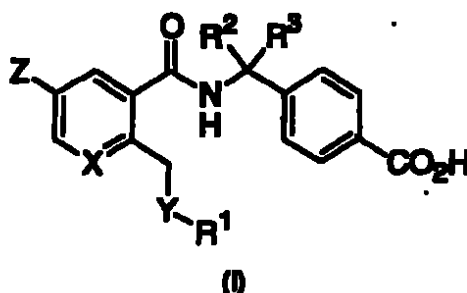
IC₅₀: the concentration of the individual compound required to reduce the amount of ligand by 50%.

82
84

64

CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



wherein

X represents -CH- or a nitrogen atom;

Y represents -NR⁴, an oxygen atom or a sulfur atom;

R⁴ represents a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms;

Z represents a hydrogen atom or a halogen atom;

R¹ represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms optionally substituted with an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms or a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms; a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms; a phenyl group optionally substituted with one or more substituents α ; or a group

Het¹ optionally substituted with one or more substituents α ;

Het¹ represents a heterocyclic group having from 4 to 7 ring atoms which contains either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or from 0 to 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring heteroatom;

R² and R³ independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms; or R² and R³ groups together form an alkylene chain having from 3 to 6 carbon atoms; and

said substituent α is selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, hydroxy groups, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, hydroxy alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in alkoxy and alkyl groups, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkanoyl groups having from 2 to 5 carbon atoms, alkenyl groups having from 2 to 4 carbon atoms, alkynyl groups having from 2 to 4 carbon atoms, alkylthio groups having from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, amino groups, mono- or di-alkylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, aminosulfonyl groups, alkoxy carbonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkylsulfonylamino groups having from 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl groups having from 3 to 7 carbon atoms and a mono- or di-alkylaminocarbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms;

or a pharmaceutically acceptable ester of such compound;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to Claim 1, wherein:

X represents a nitrogen atom.

3. A compound according to Claims 1, wherein

23
85

X represents -CH-.

4. A compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein
Y represents NR^4 or an oxygen atom; and
 R^4 represents an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms.

5. A compound according to any one of Claims 1 to 4, wherein
Y represents an oxygen atom.

6. A compound according to any one of Claims 1 to 5, wherein
Z represents a halogen atom.

7. A compound according to any one of Claims 1 to 6, wherein
 R^1 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms; a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, a phenyl group optionally substituted with one or more substituents α ; or a group Het^1 optionally substituted with one or more substituents α ;
 Het^1 represents a heterocycle group having from 5 to 6 ring atoms which contains either from 1 to 2 ring nitrogen heteroatoms or from 0 to 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring heteroatom;

said substituents α are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, hydroxy groups, alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, haloalkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms, cyano groups, hydroxy alkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl groups having from 1 to 4 carbon atoms in alkoxy and alkyl groups, alkylsulfonyl groups having from 1 to 4 carbon atoms and alkanoyl groups having from 2 to 5 carbon atoms.

8. A compound according to any one of Claims 1 to 7, wherein
 R^1 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 4 to 6 carbon atoms, a phenyl group, a pyridyl group, an oxazolyl group, a pyrazolyl group, a thiazolyl group, a tetrahydrofuranyl group or a tetrahydropyranyl group;

said phenyl group, pyridyl group, oxazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, tetrahydrofuranyl group and tetrahydropyranyl group referred to in the definitions of R^1 are unsubstituted or are substituted by at least one substituent selected from the group consisting of substituents $\square$;

said substituents $\square$ are selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 2 carbon atoms and cyano groups.

9. A compound according to any one of Claims 1 to 8, wherein

R^1 represents a phenyl group, optionally substituted by 1 to 2 groups independently selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a methyl group.

10. A compound according to any one of Claims 1 to 9, wherein

R^2 and R^3 independently represent a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms.

11. A compound according to any one of Claims 1 to 10, wherein

R^2 represents a hydrogen atom; and R^3 represents a methyl group.

12. A compound according to Claim 1 selected from:

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

34
86

4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-methylphenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(4-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,3-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 5 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3,4-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,4-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-chlorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3,5-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 10 4-[(1S)-1-[(5-chloro-2-[(4-chlorophenoxy)methyl]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(3-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,6-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2-fluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid;
 4-[(1S)-1-[(5-Chloro-2-[(2,5-difluorophenoxy)methyl]benzoyl)amino]ethyl]benzoic acid; and
 15 4-[(1S)-1-[(2-[(4-chlorophenoxy)methyl]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl]amino]ethyl]benzoic acid;
 or a pharmaceutically acceptable ester of such compound;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition, which comprises a compound according to any one of claims 1 to 12,
 or a pharmaceutically acceptable ester of such compound, or a pharmaceutically acceptable salt
 20 thereof, and a suitable pharmaceutically acceptable carrier.

14. A pharmaceutical composition for the treatment of disease conditions mediated by prostaglandin, in a
 mammalian subject, which comprises a therapeutically effective amount of a compound according to
 any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable ester of such compound, or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof, and a suitable pharmaceutically acceptable carrier.

25 15. A method for the treatment of disease conditions 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 12, or a pharmaceutically acceptable ester of such compound, or
 a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. Use of a compound according to any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable ester of
 30 such compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as a medicament.

17. Use of a compound according to any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable ester of
 such compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for
 the treatment of disease conditions mediated by prostaglandin in a mammalian subject.

18. A combination of a compound of the formula (I), as defined in any one of claims 1 to 12, and another
 35 pharmacologically active agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB2005/001134

25
87

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C235/42 C07D213/89 A61K31/166 A61K31/4412 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 C07C C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/20371 A (MERCK FROSST CANADA & CO; BELLEY, MICHEL; LACHANCE, NICHOLAS; LABELLE,) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application claim 1-18; page 37, line 6 - page 40, line 9	1-18
A	EP 0 947 500 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 6 October 1999 (1999-10-06) claim 1; example 2(y); page 31, lines 10-12	1-18

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2005

Date of mailing of the international search report

12/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Gramsenoudt, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/001134

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 15,16 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 6.4(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/IB2005/001134

2A
89

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0020371 A	13-04-2000	AU 753067 B2	10-10-2002
		AU 6072999 A	26-04-2000
		CA 2346443 A1	13-04-2000
		EP 1119542 A1	01-08-2001
		JP 2002526517 T	20-08-2002
EP 0947500 A	06-10-1999	AU 733493 B2	17-05-2001
		AU 5411598 A	15-07-1998
		CA 2274954 A1	25-06-1998
		CN 1247529 A	15-03-2000
		WO 9827053 A1	26-06-1998
		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 6448290 B1	10-09-2002

COMPUESTOS DE METIL-ARIL O HETEROARIL-AMIDA SUSTITUIDA**Campo Técnico**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituida. Estos compuestos son útiles como antagonistas del receptor de prostaglandinas E₂, y por lo tanto son útiles para tratar o aliviar el dolor y la inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

Antecedentes de la técnica

Las prostaglandinas son mediadores del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con la inflamación. La prostaglandina E₂ (PGE₂) es el eicosanoide predominante detectado en los estados inflamatorios. Además, también está implicado en diferentes estados fisiológicos y/o patológicos tales como hiperalgesia, contracción uterina, peristalsis digestiva, despertar, supresión de la secreción de ácido gástrico, presión arterial, función plaquetaria, metabolismo óseo, angiogénesis o similares.

Se han clonado cuatro subtipos de receptores de PGE₂ (EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄) que presentan diferentes propiedades farmacológicas. El subtipo EP₄, un receptor acoplado a Gs, estimula la producción de cAMP, y está distribuido en una amplia variedad de tejidos, sugiriendo un papel principal en los sucesos biológicos mediados por la PGE₂.

Los documentos WO 03/016254 y WO 00/20371 describen compuestos de ácidos carboxílicos como antagonistas del receptor de prostaglandinas.

Aunque se describen compuestos de metilbenzamida sustituida en el documento WO 03/030937, se refieren a antagonistas del receptor de benzodiazepina mitocondrial. Además, los documentos WO 98/45268 y EP1229034 describen compuestos de nicotinamida sustituida, sin embargo, se refieren a inhibidores de las isozimas fosfodiesterasas 4. Sería conveniente que se pudiera proporcionar un nuevo agonista selectivo de EP₄ con una potente actividad de unión, por administración sistémica, y tanto con potente actividad de unión al receptor EP₄ como con estabilidad metabólica.

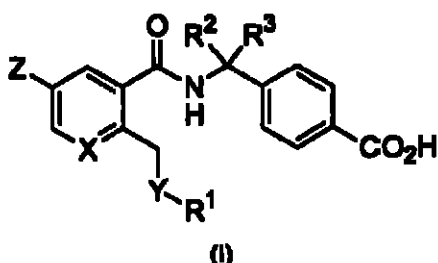
Breve descripción de la Invención

Ahora se ha encontrado que algunos compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituida son antagonistas selectivos del receptor EP₄ con actividad analgésica por administración sistémica.

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menos interacción fármaco-fármaco, una menor actividad inhibidora en el canal HERG

y una buena estabilidad metabólica. En particular, los compuestos de la presente invención presentan una mejor semivida.

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



5

en la que

X representa -CH- o un átomo de nitrógeno;

Y representa -NR⁴, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α; o un grupo Het¹ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α;

20 Het¹ representa un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo que contiene de 1 a 4 heteroátomos nitrógeno en el anillo o de 0 a 2 heteroátomos nitrógeno en el anillo y 1 heteroátomo oxígeno o 1 azufre en el anillo; R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; o los grupos R² y R³ juntos forman una cadena de alquileo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y dicho sustituyente en α se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxi, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos clano, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi y alquilo, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanilo que tienen de 2 a 5 átomos de

30

- carbono, grupos alquenoilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, grupos alquinoilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos mono o dialquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfonilo, grupos alcoxdicarbonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono y grupos mono o dialquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;
- o un éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 Los compuestos de metil-arilo o heteroaril-amida sustituida de esta invención tienen una acción antagonista frente a la prostaglandina y por lo tanto son útiles en productos terapéuticos, particularmente para tratar un trastorno o estado seleccionado del grupo que consiste en dolor, dolor neuropático, fiebre o inflamación asociada con fiebre reumática, infecciones por influenza u otros virus, resfriado común, dolor de
- 15 espalda y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dismenorrea, cefalea, migraña, 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 o productos químicos corrosivos, quemaduras
- 20 solares, dolor después de procedimientos quirúrgicos y dentales, fractura ósea, enfermedades inmunes y autoinmunes; transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastático; retinopatía diabética, angiogénesis tumoral; contracción del músculo liso inducida por prostanoide asociada con dismenorrea, parto prematuro, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos, hiperinmunoglobulinemia, enfermedad de Castleman, mieloma;
- 25 enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, trastornos endocrinos; glaucoma; promoción de la formación ósea; citoprotección en úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis u otras lesiones gastrointestinales; hemorragia GI y pacientes que se someten a quimioterapia; trastornos de coagulación
- 30 seleccionados de hipoprotrombinemia, hemofilia, y otros problemas hemorrágicos; trombosis; enfermedad vascular oclusiva; precirugía; y anticoagulación; dolor mantenido simpáticamente; dolor que resulta de amputación, estados de la piel (p. ej. eczema, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda del tejido ocular (p. ej. conjuntivitis); trastornos
- 35 pulmonares (p. ej. bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, EPOC); trastornos del

tracto gastrointestinal (p. ej. úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca, ileitis regional, síndrome del Intestino Irritable, enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órgano; otros estados con un componente inflamatorio

5 tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, tendinitis, bursitis, y síndrome de Sjogren; función plaquetaria anómala (p. ej. enfermedad vascular oclusiva); acción

10 diurética; impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por el metabolismo o resorción ósea anómalo tales como osteoporosis, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteólisis, hipercalcemia maligna con o sin metástasis ósea; artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis),

15 carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; los efectos secundarios hemodinámicos de los AINE e inhibidores de COX-2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y estados de choque asociados con una notable bajada de la presión arterial (p. ej. choque séptico); enfermedades

20 neurodegenerativas y neurodegeneración tales 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 neuronal motora); demencia vascular (incluyendo demencia por multiinfarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan

25 espacio intracraneal; trauma; infecciones y estados relacionados (incluyendo infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente deterioro de la memoria asociado con la edad; neuroprotección, neurodegeneración después de ataque de apoplejía, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión en la médula

30 espinal; tinitus, complicaciones de la diabetes de tipo 1 (p. ej. microangiopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis; disfunción renal (p. ej., nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción

35 gastrointestinal (diarrea), cirrosis alcohólica, amiloidosis, arterosclerosis, enfermedad cardíaca, esclerosis, reacciones al trasplante de órgano, osteoporosis inducida por

glucocorticoides, pérdida dental, fracturas óseas, mieloma múltiple, diferentes edemas, hipertensión, tensión premenstrual, cálculos urinarios, oliguria, hiperfosfaturia, prurito por urticaria, dermatitis de tipo contacto, dermatitis por plantas del género rhus, polaquiuria, discapacidad de aprendizaje, gingivitis, periodontitis, lesión pulmonar, 5 lesión hepática, y estreñimiento, o similares en mamíferos, especialmente seres humanos.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para prevenir o reducir la dependencia, o prevenir o reducir la tolerancia o invertir la tolerancia a un agente que induce dependencia. Entre los ejemplos de agentes que inducen dependencia se 10 incluyen opiáceos (p. ej. morfina), depresivos del SNC (p. ej. etanol), psicoestimulantes (p. ej. cocaína) y nicotina.

Los compuestos de fórmula (I) también tienen actividad diurética con diferentes características tales como una actividad callurética menor respecto al efecto naturético, y una mayor excreción de fósforo.

15 Preferiblemente, los compuestos de metil-arilo o heteroaril-amida sustituida de esta invención tienen una acción antagonista frente a la prostaglandina y por lo tanto son útiles como productos terapéuticos, particularmente para tratar un trastorno o estado seleccionado del grupo que consiste en dolor o inflamación asociada con fiebre reumática, infecciones por influenza u otros virus, resfriado común, dolor de espalda y 20 dolor de cuello, dolor esquelético, dismenorrea, cefalea, migraña, 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 o productos químicos corrosivos, quemaduras solares, dolor después de 25 procedimientos quirúrgicos y dentales, fractura ósea, enfermedades inmunes y autoinmunes; transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastático; retinopatía diabética, angiogénesis tumoral; contracción del músculo liso inducida por prostanoides asociada con dismenorrea, parto prematuro, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos; estados de la piel 30 (p. ej. eczema, psoriasis); trastornos pulmonares (p. ej. bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (p. ej. úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatorio, 35 enfermedad de reflujo gastrointestinal); acción diurética; enfermedad ósea caracterizada por el metabolismo o resorción ósea anómalo tales como osteoporosis,

hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteolisis, hipercalcemia maligna con o sin metástasis ósea; artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia y caquexia por cáncer.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento general del dolor, particularmente dolor inflamatorio o neuropático. El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno externo. El sistema funciona por un grupo específico de neuronas sensoriales primarias, y es activado exclusivamente por estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periféricos (Millan 1999 *Prog. Neurobio.* 57: 1-164, para una revisión Integradora). Estas fibras sensoriales se llaman nociceptores y se caracterizan por axones de pequeño diámetro con velocidades de conducción pequeñas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y en virtud de su proyección organizada topográficamente hacia la médula espinal, la localización de los estímulos. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la contribución nociceptora es transferida después de un complejo procesamiento en el asta dorsal, directamente o por los núcleos de transmisión del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor agudo intenso y dolor crónico pueden implicar las mismas rutas dirigidas por procesos fisiopatológicos y como tales dejan de proporcionar un mecanismo protector y en su lugar contribuyen a debilitar los síntomas asociados con una amplia variedad de estados patológicos. El dolor es una característica de muchos traumas y estados patológicos. Cuando se produce una lesión sustancial del tejido del cuerpo, por enfermedad o trauma, las características de la activación nociceptora son alteradas. Hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Esto conduce a la hipersensibilidad en el sitio del daño y en los tejidos normales cercanos. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles y permiten que se produzcan los procesos de reparación, y la hipersensibilidad vuelve a la normalidad una vez que se ha curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad sobrepasa mucho el proceso de curación y normalmente se debe a la lesión del sistema nervioso. Esta lesión con frecuencia conduce a la maladaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 *Science* 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando entre los síntomas del pacientes se encuentran la molestia y sensibilidad

anómala. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diferentes síntomas de dolor. Hay una serie de subtipos de dolor típicos: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, de ardor o punzante; 2) las respuestas de dolor a estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor es producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer et al., 1994 *Textbook of Pain* 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolor por artritis, trauma en el SNC, o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes, y por lo tanto pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor se puede dividir en una serie de áreas diferentes debido a la diferente fisiopatología, incluyendo éstas, el dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático etc. Hay que indicar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías, y por lo tanto se pueden clasificar en más de un área, p. ej., el dolor de espalda, y dolor por cáncer, tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

El dolor nociceptivo es inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de producir lesión. El dolor por vía aferente es activado por la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de la lesión y sensibiliza la médula espinal a nivel de su terminación. Después, éste es transferido hacia arriba por los tractos espinales al cerebro donde el dolor es percibido (Meyer et al., 1994 *Textbook of Pain* 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten el dolor sordo. El dolor nociceptivo de moderado a grave agudo es una característica destacada, pero no se limita al dolor de las torceduras/esguinces, dolor posoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda, y cólico renal. También están los síndromes de dolor agudo relacionados con el cáncer, normalmente debidos a interacciones terapéuticas tales como toxicidad de la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo de moderado a grave agudo es una característica destacada, pero no se limita, al dolor por cáncer que puede ser dolor relacionado con tumor (p. ej., dolor óseo, cefalea y dolor facial, dolor visceral) o asociado con la terapia del cáncer (p. ej. síndromes posteriores a la quimioterapia, síndromes de dolor crónico posquirúrgico, síndromes posteriores a la radiación), dolor de espalda que se puede deber a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones de la carilla vertebral lumbar, articulaciones sacroiliacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior.

El dolor neuropático se define como dolor que empieza o es producido por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso (definición de IASP, *Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor*). El daño nervioso se puede producir por trauma y enfermedad, y por lo tanto la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con etiologías diversas. Éstas incluyen, pero no se limitan, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia del trigémino, uremia, o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene un papel protector. Con frecuencia está presente después de que la causa original se haya disipado, y normalmente dura años, disminuyendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf and Mannion 1999 *Lancet* 353: 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que con frecuencia son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999 *Pain Supp.* 6: S141-S147; Woolf and Mannion 1999 *Lancet* 353: 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, o dolor paroxístico y provocado anómalo, tal como la hiperalgesia (mayor sensibilidad a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares activados como respuesta a la lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado el hinchamiento y dolor (Levine and Taiwo 1994: *Textbook of Pain* 45-56). El dolor artrítico constituye la mayoría de la población con dolor inflamatorio. La enfermedad reumatoide es uno de los estados inflamatorios crónicos más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la AR no se conoce, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson 1994 *Textbook of Pain* 397-407). Se ha calculado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis (OA) sintomática) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que aumente a 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo que esto sea un problema de salud pública de una gran magnitud (Houge & Mersfelder 2002 *Ann. Pharmacoter.* 36: 679-686; McCarty et al., 1994 *Textbook of Pain* 387-395). 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 que conduce a la discapacidad en la edad madura. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen, pero no se limitan,

enfermedades inflamatorias del intestino (EII).

Otros tipos de dolor incluyen, pero no se limitan:

- Trastornos músculo-esqueléticos incluyendo, pero sin limitar, mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, plomiositis.
- Dolor central o "dolor talámico" definido como dolor causado por lesión o disfunción del sistema nervioso incluyendo, pero sin limitar, dolor central después de ataque de apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia.
- Dolor cardíaco y vascular incluyendo, pero sin limitar, angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleredema, 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 se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) que normalmente se encuentran incluyen trastornos funcionales del intestino (TFI) y enfermedades inflamatorias del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados patológicos que actualmente sólo son controlados moderadamente, incluyendo, para los TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y para la EII, enfermedad de Crohn, ileítis, y colitis ulcerativa, los cuales producen todos frecuentemente 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 limitar, migraña, migraña con aura, migraña sin aura, grupos de cefaleas, cefalea de tipo tensional.
- Dolor orofacial incluyendo, pero sin limitar, dolor dental, dolor miofacial temporomandibular.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de estados patológicos mediados por prostaglandinas, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Además, la presente invención también proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de metil-aril o heteroaril-amida sustituida de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre ellos, la composición

preferiblemente es para el tratamiento de la enfermedad antes definida.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como medicamento.

5 Además, la presente invención proporciona un método para tratar los estados patológicos antes definidos, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Además, la presente invención proporciona un método para tratar los estados patológicos antes definidos en un mamífero, preferiblemente ser humano, que
10 comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Además también, la presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los estados patológicos antes definidos.

15 **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en esta memoria, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor o cloro.

Como se usa en esta memoria, el término "alquilo" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitar, metilo, etilo, n-propilo,
20 isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario.

Como se usa en esta memoria, el término "alquileno", como se usa en esta memoria, significa un hidrocarburo saturado (cadena lineal o ramificada) en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales tales como metileno, etileno, metilétileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno y similares.

25 Como se usa en esta memoria, el término "alquenilo" significa un radical hidrocarbonado que tiene al menos un doble enlace incluyendo, pero sin limitar, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

Como se usa en esta memoria, el término "alquinilo" significa un radical hidrocarbonado que tiene al menos un triple enlace incluyendo, pero sin limitar, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares.
30

Como se usa en esta memoria, el término "alcoxi" significa alquil-O-, incluyendo, pero sin limitar, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario.

Como se usa en esta memoria, el término "cicloalquilo" significa un anillo radical carbocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitar,
35 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

Como se usa en esta memoria, el término "alcanoilo" significa un grupo que tiene carbonilo tal como $R'-C(O)-$ en el que R' es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-4} . Incluyendo, pero sin limitar, formilo, acetilo, etil- $C(O)-$, n-propil- $C(O)-$, isopropil- $C(O)-$, n-butil- $C(O)-$, iso-butil- $C(O)-$, (*butil secundario*)- $C(O)-$, (*butil terciario*)- $C(O)-$, ciclopropil- $C(O)-$, ciclobutil- $C(O)-$ y similares.

Como se usa en esta memoria, el término "halógenoalquilo", significa un radical alquilo que está sustituido con un átomo de halógeno como se ha definido antes incluyendo, pero sin limitar, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo, y similares.

Como se usa en esta memoria, el término "halógenoalcoxi", como se usa en esta memoria, significa halógenoalquil-O-. Incluyendo, pero sin limitar, grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi y bromometoxi, y similares.

Como se usa en esta memoria, el término "heterocíclico" significa un anillo heteromonocíclico aromático, parcialmente saturado o completamente saturado, de 4 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos nitrógeno en el anillo, o de 0 a 2 heteroátomos nitrógeno en el anillo y 1 heteroátomo oxígeno o 1 azufre en el anillo. Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limita, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, piridazinilo, isooxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, piperidilo, piperidino, pirrolidinilo, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino o tetrahidropiranilo.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen grupos hidroxí, pueden formar ésteres. Los ejemplos de dichos ésteres incluyen ésteres con un grupo hidroxí y ésteres con un grupo carboxí. El resto éster puede ser un grupo protector habitual o un grupo protector que se puede escindir in vivo por un método biológico tal como hidrólisis.

El término "ésteres" significa un grupo protector que puede ser escindido in vivo por un método biológico tal como hidrólisis y forma un ácido libre o su sal. Si un compuesto es un derivado de estos o no, se puede determinar administrándolo por inyección intravenosa a un animal experimental, tal como una rata o ratón, y después estudiando los fluidos corporales del animal para determinar si se puede detectar o no el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos preferidos de grupos para un éster de un grupo carboxilo o un

grupo hidroxilo, incluyen: (1) grupos alcanilo alifáticos, por ejemplo: grupos alcanilo tales como los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, 5 tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo y heneicosanoilo; grupos alquilcarbonilo halogenados tales como grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, y trifluoroacetilo; grupos alcoxicanilo tales como el 10 grupo metoxiacetilo; y grupos alcanilo insaturados tales como los grupos acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonilo, isocrotonilo y (E)-2-metil-2-butenilo; (2) grupos alcanilo aromáticos, por ejemplo: grupos arilcarbonilo tales como los grupos benzoilo, grupos α -naftilo y β -naftilo; grupos arilcarbonilo halogenados tales como los grupos 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo; grupos arilcarbonilo alquilados tales como los 15 grupos 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluilo; grupos arilcarbonilo alcoxlados tales como el grupo 4-anisilo; grupos arilcarbonilo nitrados tales como los grupos 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo; grupos arilcarbonilo alcoxicarbonilados tales como el grupo 2-(metoxycarbonil)benzoilo; y grupos arilcarbonilo arilados tales como el grupo 4-fenilbenzoilo; (3) grupos alcoxicarbonilo, por ejemplo: grupos alcoxicarbonilo tales 20 como los grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo sustituidos con halógeno o tri(alquil)silo tales como los grupos 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-trimetilsilyletoxycarbonilo; grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano tales como: grupos tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2- 25 ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo tales como: grupos tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran- 2-ilo; (5) grupos sililo, por ejemplo: grupos tri(alquil)silo tales como trimetilsililo, dietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildilisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y trisopropilsililo; y grupos sililo sustituidos con uno o más grupos 30 arilo y alquilo, tales como los grupos difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildilisopropilsililo; (6) grupos alcoximetilo, por ejemplo: grupos alcoximetilo tales como los grupos metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo; grupos alcoximetilo alcoxlados tales como el grupo 2-metoxietoximetilo; y grupos halógeno(alcoxi)metilo tales como los 35 grupos 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis (2-cloroetoxi)metilo; (7) grupos etilo sustituidos, por ejemplo: grupos etilo alcoxlados tales como los grupos 1-etoxietilo y 1-

(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenados tales como el grupo 2,2,2-tricloroetilo; (8) grupos aralquilo, por ejemplo: grupos alquilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo tales como los grupos bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo; grupos alquilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo sustituidos, donde uno o más de los grupos arilo están sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo, alcoxi, nitro, halógeno o clano, tales como los grupos 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-clanobencilo; grupos alqueniloxycarbonilo tales como el viniloxycarbonilo; grupos ariloxycarbonilo tales como fenoxycarbonilo; y grupos aralquiloxyoxycarbonilo en los que el anillo arilo puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alcoxi o nitro, tales como los grupos benciloxyoxycarbonilo, 4-metoxibenciloxyoxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxyoxycarbonilo, 2-nitrobenciloxyoxycarbonilo y 4-nitrobenciloxyoxycarbonilo.

El término "tratar", como se usa en esta memoria, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir el trastorno o estado al cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. El término "tratamiento", como se usa en esta memoria, se refiere al acto de tratar, como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Un compuesto de fórmula (I) preferido de esta invención es aquel en el que Y representa NR^4 o un átomo de oxígeno; y R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Más preferiblemente, Y representa NCH_3 o un átomo de oxígeno. Más preferiblemente Y representa un átomo de oxígeno.

Un compuesto de fórmula (I) preferido de esta invención es aquel en el que Z representa un átomo de halógeno. Más preferiblemente, Z representa un átomo de cloro o un átomo de flúor.

Un compuesto de fórmula (I) preferido de esta invención, es aquel en el que R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α ; o un grupo Het^1 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α ;

Het^1 representa un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo, que contiene de 1 a 2 heteroátomos nitrógeno en el anillo, o de 0 a 2 heteroátomos nitrógeno en el anillo y 1 heteroátomo oxígeno o 1 azufre en el anillo; dichos sustituyentes en α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4

átomos de carbono, grupos halógenoalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupo ciano, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi y alquilo, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alcanilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo oxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahydropiranilo; dicho grupo fenilo, grupo piridilo, grupo oxazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo tetrahydrofuranilo y grupo tetrahydropiranilo a los que se ha hecho referencia en las definiciones de R¹, no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes en α; dichos sustituyentes en α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 2 átomos de carbono y grupos ciano. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo butilo, un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo oxazolilo, un grupo pirazolilo o un grupo tiazolilo; dicho grupo fenilo, grupo piridilo, grupo oxazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo a los que se ha hecho referencia en las definiciones de R¹, no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes en α; dichos sustituyentes en α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 2 átomos de carbono. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo.

Un compuesto de fórmula (I) preferido de esta invención, es aquel en el que R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Más preferiblemente, R² representa un átomo de hidrógeno; y R³ representa un grupo metilo.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable en la Fórmula (I) se selecciona de los grupos preferidos para cada variable. Los compuestos incluso más preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable en la Fórmula (I) se selecciona de los grupos más preferidos para cada variable.

Un compuesto individual preferido de esta invención se selecciona de:

ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico;
ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico;

101
104

- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 5 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 10 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 15 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
 y ácido 4-[(1S)-1-[(2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico;

o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 Síntesis general

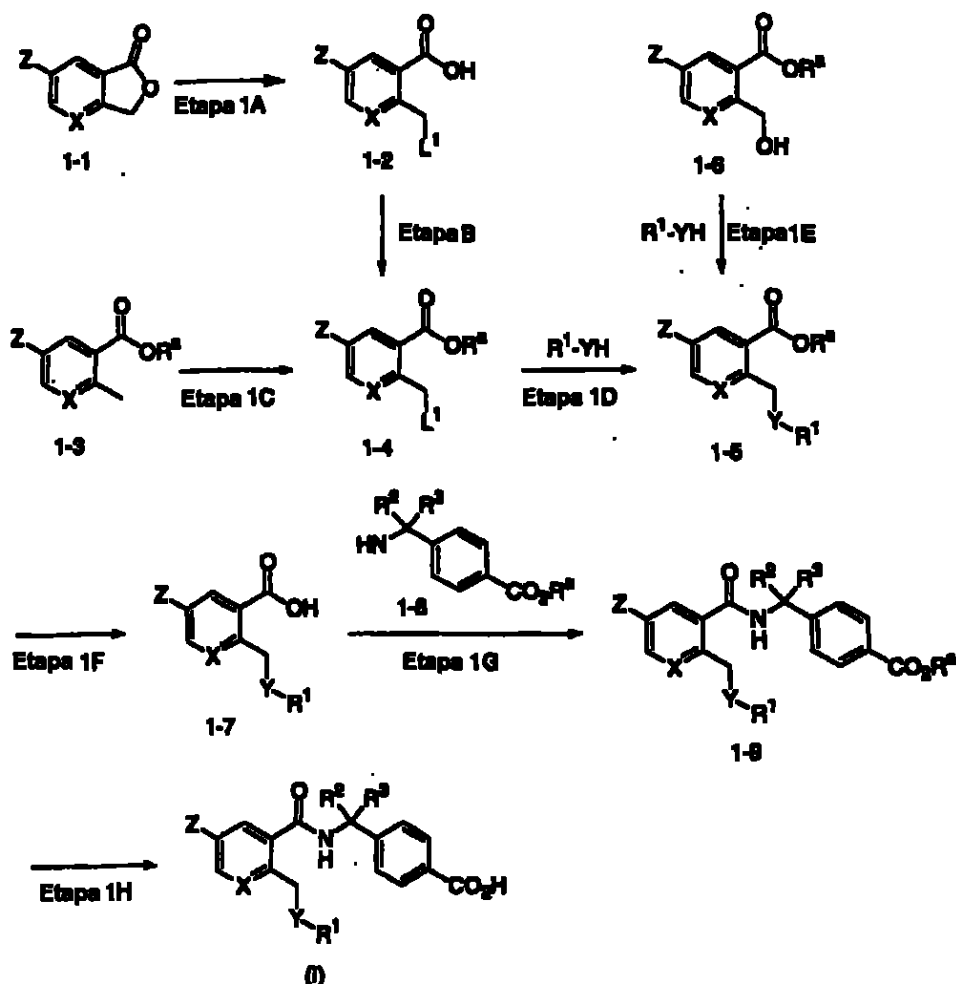
Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos de preparación conocidos, o los procedimientos generales o métodos de preparación ilustrados en los siguientes esquemas de reacción. Salvo que se indique lo contrario, R¹ a R³ y X, Y y Z en los siguientes esquemas de reacción y
 25 discusión se definen como antes. La expresión "grupo protector", como se usa en lo sucesivo, significa un grupo protector de hidroxil o amino que se selecciona de grupos protectores de hidroxil o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999);

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de compuestos de
 30 fórmula (I).

Esquema 1

Éste ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 1



En la fórmula anterior, R^a representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. L¹ representa un grupo lábil. Los ejemplos de grupos lábiles adecuados incluyen: átomos de halógeno, tales como cloro, bromo y yodo; ésteres sulfónicos tales como TfO (triflatos), MsO (mesilatos), TsO (tosilatos); y similares.

Etapa 1 A

En esta etapa, un compuesto de fórmula 1-2 en el que L¹ representa un átomo de halógeno, se puede preparar por halogenación del compuesto de fórmula 1-1 en condiciones de halogenación con un reactivo de halogenación en un disolvente inerte para la reacción.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: ácido acético, agua, acetonitrilo, y diclorometano. Los agentes de halogenación preferidos incluyen: agente de cloración; tales como cloruro de hidrógeno, cloro, y cloruro de acetilo, agentes de

bromación, tales como bromuro de hidrógeno, bromo y tribromuro de boro, agentes de yodación; yoduro de hidrógeno, yoduro de trimetilsililo, yoduro sódico-tribromuro de boro. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 20°C a 120°C. En general, los tiempos de reacción son de 5 minutos a 24 horas, más preferiblemente normalmente será suficiente de 30 minutos a 10 horas.

Etapas 1 B

En esta etapa, un compuesto éster de fórmula 1-4 se puede preparar por esterificación del compuesto ácido de fórmula 1-2.

10 La esterificación se puede llevar a cabo por una serie de procedimientos patrón conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third edition. ed. T.W.Green and P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience., pp 373 - 377). La esterificación típica se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido, p. e. ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido bencenosulfónico, en un disolvente adecuado inerte para la reacción, p. ej. metanol o etanol. La esterificación típica también se puede llevar a cabo con un haluro de alquilo C₁₋₄ o haluro de bencilo adecuados en presencia de una base, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃ y DBU, en un disolvente adecuado inerte para la reacción, p. ej. éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, DMF, DMSO, R'OH y 1,4-dioxano. La esterificación también se puede llevar a cabo con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado inerte para la reacción, p. ej. metanol, benceno y tolueno. La esterificación también se puede llevar a cabo con diazometano en un disolvente adecuado inerte para la reacción, p. ej., éter dietílico. Alternativamente, la esterificación se puede llevar a cabo con R'OH en presencia de un agente de acoplamiento, p. ej. DCC, WSC, diisopropilcianofosfonato (DIPC), BOPCl y cloruro del ácido 2,4,6-triclorobenzolco y una amina terciaria, p. ej., i-Pr₂Net o Et₃N, en un disolvente adecuado, p. ej. DMF, THF, éter dietílico, DME, diclorometano y DCE.

Etapas 1 C

30 Alternativamente, en esta etapa un compuesto de fórmula 1-4 en el que L1 representa un átomo de halógeno, también se puede preparar por halogenación del compuesto de fórmula 1-3 en condiciones de halogenación, con un reactivo de halogenación en un disolvente inerte para la reacción.

35 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético. Los reactivos de halogenación adecuados

incluyen, por ejemplo, bromo, cloro, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, tribromuro de bis(dimetilacetamida)hidrógeno, tribromuro de tetrabutlamonio, bromuro de bromodimetilsulfonio, bromuro de hidrógeno-peróxido de hidrógeno, nitrodibromoacetanitrilo o bromuro de cobre (II). La
5 reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 20°C a 120°C. En general, los tiempos de reacción son de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente normalmente será suficiente de 30 minutos a 24 horas.

Etapas 1 D

10 En esta etapa, un compuesto de fórmula 1-5 se puede preparar por la alquilación del compuesto de fórmula 1-4 con un compuesto de fórmula R¹-YH en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico, tolueno, generalmente dimetiléter del etilenglicol o 1,4-
15 dioxano. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: alquil-litios tales como n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio; aril-litios tales como fenil-litio o naftaleno de litio; amidos metálicos tales como amido sódico o diisopropilamido de litio; y metales alcalinos tales como hidruro potásico o hidruro sódico. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -50°C a 200°C, normalmente de 0°C a 80°C,
20 durante 5 minutos a 72 horas, normalmente 30 minutos a 24 horas.

Etapas 1 E

Alternativamente, en esta etapa, el compuesto de fórmula 1-5 también se puede preparar por reacción de Mitsunobu de un compuesto de fórmula 1-6 con un compuesto de fórmula R¹-YH en presencia de azodicarboxilato de dialquilo en un
25 disolvente inerte para la reacción. El compuesto de fórmula 1-6 se puede tratar con un compuesto de fórmula R¹-YH en presencia de azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y reactivo de fosfina tal como trifenilfosfina. Preferiblemente, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción. Los disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen, pero no se
30 limitan, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, dimetilformamida (DMF), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano (DME), o sus mezclas. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -50°C a 200°C, normalmente de 0°C a 80°C, durante 5 minutos a 72 horas, normalmente 30 minutos a 24 horas.

Etapas 1 F

35 En esta etapa, un compuesto ácido de fórmula 1-7 se puede preparar por

hidrólisis del compuesto éster de fórmula 1-5 en un disolvente.

La hidrólisis se puede llevar a cabo por procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se lleva a cabo 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 tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfortriamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20°C a 100°C, normalmente de 20°C a 75°C, durante 30 minutos a 48 horas, normalmente 60 minutos a 30 horas.

La hidrólisis se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridinio; y ácidos carboxílicos, 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 tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), y 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfortriamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20°C a 100°C, normalmente de 0°C a 65°C, durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

Etapas 1G

En esta etapa, un compuesto amida de fórmula 1-9 se puede preparar por la reacción de acoplamiento de un compuesto amina de fórmula 1-8 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 se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona, nitrometano, NN-dimetilformamida (DMF), sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), 2-butanona, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroforno; y éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de -20°C a 100°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a 60°C, durante 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente normalmente será suficiente de 30 minutos

a 24 horas. Los reactivos de acoplamiento adecuados son los usados típicamente en la síntesis de péptidos, incluyendo, por ejemplo, diimidias (p. ej., dicitclohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida soluble en agua (WSC)), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio (HBTU), 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, cianofosfato de dietilo, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, N, N'-carbonyldiimidazol, dietilfosfato de benzotriazol-1-il-oxi, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 4-(dimetilamino)piridina y trietilamina. El compuesto amida de fórmula (I) se puede formar por una haluro de acilo, que se puede obtener por reacción con agentes de halogenación tales como cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo y cloruro de tionilo. El haluro de acilo resultante se puede convertir en el correspondiente compuesto amida por tratamiento con el compuesto amina de fórmula 1-13 en condiciones similares a las descritas en esta etapa.

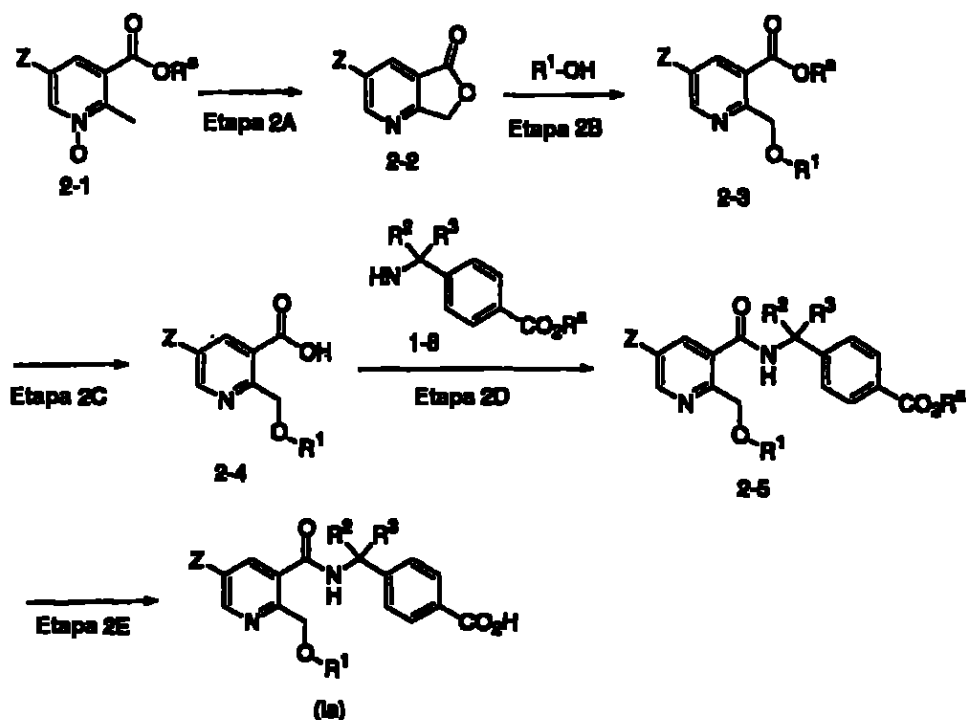
Etapas 1H

En esta etapa, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar por hidrólisis del compuesto éster de fórmula 1-9. Esta reacción es esencialmente la misma y se puede llevar a cabo de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción de la Etapa 1F en el Esquema 1.

Esquema 2

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ia) en los que X representa un átomo de nitrógeno; e Y representa un átomo de oxígeno.

Esquema 2



En la fórmula anterior, y R^2 es como se ha definido en el Esquema 1.

5

Etapa 2 A

En esta etapa, un compuesto lactona de fórmula 2-2 se puede preparar por transposición de un compuesto de fórmula 2-1 seguido de ciclación en un disolvente inerte para la reacción.

Primero, se puede tratar el compuesto 2-1 con un reactivo en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tales como diclorometano y dimetilformamida. Los ejemplos de reactivos adecuados incluyen: reactivos tales como anhídrido trifluoroacético y anhídrido acético. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de $-50^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$, más preferiblemente de $0^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente normalmente será suficiente de 30 minutos a 24 horas.

Segundo, el compuesto alcohol obtenido se puede tratar con una base o un ácido en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: disolventes tales como metanol, benceno, tolueno, y ácido acético. Los ejemplos de dichas bases incluyen: un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico,

20

metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen: haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridinio; y ácidos carboxílicos, tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C, más preferiblemente de temperatura ambiente a 100°C. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente normalmente será suficiente de 30 minutos a 24 horas.

Etapas 2 B

En esta etapa, un compuesto de fórmula 2-3 se puede preparar por la reacción del compuesto lactona de fórmula 2-2 con un compuesto alcohol de fórmula R¹-OH en ausencia o presencia de una base en un disolvente inerte.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético. hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, xileno, nitrobenceno, y piridina; 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. Los ejemplos de dichas bases incluyen: un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte para la reacción.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -100°C a 250°C, más preferiblemente de 0°C a la temperatura de reflujo. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente de 20 minutos a 5 días, y normalmente será suficiente de 1 minuto a un día, preferiblemente de 1 hora a 10 horas.

Etapas 2 C

En esta etapa, un compuesto ácido de fórmula 2-4 se puede preparar por hidrólisis del compuesto de fórmula 2-3. Esta reacción es esencialmente la misma y se puede llevar a cabo de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de

reacción que en la Etapa 1F en el Esquema 1.

Etapa 2 D

5 En esta Etapa, el compuesto de fórmula 2-5 se puede preparar por la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula 2-4 con el compuesto de fórmula 1-8 en un disolvente inerte.

Esta reacción es esencialmente la misma y se puede llevar a cabo de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1G en el Esquema 1.

Etapa 2 E

10 En esta etapa, el compuesto de fórmula (Ia) se puede preparar por hidrólisis del compuesto éster de fórmula 2-5.

Esta reacción es esencialmente la misma y se puede llevar a cabo de la misma forma y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que en la Etapa 1F en el Esquema 1.

15 En los Esquemas 1 y 2 anteriores, los ejemplos de disolventes adecuados incluyen una mezcla de cualesquiera dos o más de los disolventes descritos en cada etapa.

20 Los materiales de partida en la síntesis general antes mencionada están disponibles en el comercio o se pueden obtener por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I), y los productos intermedios de los métodos de preparación antes mencionados, se pueden aislar y purificar por procedimientos convencionales, tales como purificación por recristalización o cromatográfica.

25 Los diferentes métodos generales antes descritos pueden ser útiles para introducir los grupos deseados en cualquier etapa en la formación por etapas del compuesto requerido, y se observará que estos métodos generales se pueden combinar de diferentes formas en tales procedimientos de múltiples etapas. La secuencia de las reacciones en procedimientos de múltiples etapas se puede elegir, por supuesto, de forma que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos en la molécula que se desean en el producto final.

30 (a) Método para evaluar las actividades biológicas:

Ensayos in vitro

Ensayo de unión al receptor EP humano de membrana celular:

35 ***Expresión estable de los receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos en la línea de células de riñón embrionario humano (HEK293)***

Los clones de ADNc de los receptores EP 1, 2, 3 y 4 humanos se obtienen por

110
113

la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de bibliotecas de ADNc de riñón o corazón de rata (Clontech).

Las células de riñón embrionarias humanas (HEK 293) son transfectadas establemente con vectores de expresión para los receptores EP 1, 2, 3 y 4 humanos de acuerdo con el método descrito en el artículo; *The Journal of Biological Chemistry* vol.271 No.39, pp23842-23845.

Preparación de la fracción de membrana:

Los transfectantes de EP1, 2, 3 y 4 se hacen crecer en medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10%, penicilina 50 U/ml, estreptomycin 50 µg/ml, y G418 500 µg/ml (medio de selección) a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire. Para la preparación de membrana, las células se recogen con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugan a 400 x g durante 5 min. El sedimento se suspende en PBS frío (4°C) que contiene 1/100 volúmenes de cóctel de 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 14 µM). Las células se lisan con un disruptor de células de ultrasonidos durante 60 s de ultrasonidos. Después las mezclas de células se centrifugan a 1.000 x g durante 10 minutos. El líquido sobrenadante se centrifuga a 160.000 x g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento se vuelve a suspender en tampón de ensayo (ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES)-KOH 10 mM, ácido etilendiaminotetra-acético 1 mM (EDTA), MgCl₂ 10 mM, pH 6,0), y la concentración de proteínas se determina por el método Bradford (Ensayo Bio-Rad). Esta preparación de membrana se almacena a -80°C en el congelador hasta que se usa para el ensayo de unión.

Ensayo de unión

Ensayo de unión a membrana

Los ensayos de unión a membrana de [³H]-PGE₂ se llevan a cabo en la mezcla de reacción de MES/KOH (pH 6,0) 10 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, [³H]-PGE₂ 1 nM (Amersham TRK431, 164 Ci/mmol), 2-10 µg de proteínas de la fracción de membrana (transfectantes de EP 1, 2, 3 y 4 humano/HEK293) y compuesto de ensayo (el volumen total es 0,1 ml en placa de polipropileno de 96 pocillos). La incubación se lleva a cabo durante 60 min a temperatura ambiente antes de separar el radioligando unido y libre por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Printed Filtermat B, 1205-404, fibra de vidrio, doble grosor, tamaño 102 x 258 mm, Wallac inc., previamente sumergidos en polietilenimina al 0,2%). Los filtros se lavan con tampón de ensayo y el [³H]-PGE₂ residual unido al filtro se determina por recuento de centelleo de líquidos

(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 de cAMP en transfectantes de EP₄ humanos

Células HEK293 que expresan receptores de EP₄ humanos (células hEP₄) se
5 mantienen en DMEM que contiene FBS al 10% y geneticina 500 µg/ml. Para recoger
las células hEP₄, se aspira el medio de cultivo y las células en matraces de 75 cm² se
lavan con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se añaden otros 10
ml de PBS a las células y se incuban durante 20 min a temperatura ambiente. Las
células EP₄ humanas se recogen mediante pipeta y se centrifugan a 300 x g durante
10 4min. Las células se vuelven a suspender en DMEM, sin rojo neutro con una densidad
de 7 x10⁵ células/ml, que contiene IBMX 0,2 mM (inhibidor de PDE), PGE₂ 1 nM y
compuestos de ensayo en tubos para PCR, y se incuban a 37°C durante 10 min. La
reacción se para calentando a 100°C durante 10 min con un ciclador térmico. La
concentración de cAMP en las mezclas de reacción se determina con el kit de cAMP
15 SPA (Amersham) o cAMP Screen® (Applied Biosystems) de acuerdo con las
instrucciones del fabricante.

Referencia : *Eur. J. Pharmacol.* 340 (1997) 227-241.

Ensayos in vivo

Hiperalgesia mecánica inducida por carragenina en ratas:

20 Ratas SD macho de 4 semanas de edad se dejaron en ayunas durante la
noche. La hiperalgesia se indujo por inyección intraplantar de λ-carragenina (0,1 ml de
suspensión en solución salina al 1% en peso/vol, Zushikagaku). Los compuestos de
ensayo (1 ml de metilcelulosa al 0,1% /100g de peso corporal) se administraron por vía
oral 5,5 horas después de la inyección de carragenina. Se midió el umbral de dolor
25 mecánico mediante un medidor de analgesia (Ugo Basile) a las 4; 5; 6,5 y 7,5 horas
después de la inyección de carragenina y se calculó el cambio de umbral del dolor.
Referencia : Randall L.O. & Selitto I.J., *Arch. Int. Pharmacodyn.* 111, 409-419, 1957.

Hiperalgesia térmica inducida por la prostaglandina E₂ (PGE₂) en ratas:

Ratas SD macho de 4 semanas de edad se dejaron en ayunas durante la
30 noche. La hiperalgesia se indujo mediante inyección intraplantar de 100 ng de PGE₂ en
etanol/solución salina al 0,05% (100 µl) en la pata trasera derecha de las ratas. A los
animales se les administró por vía oral o intravenosa vehículo (po: metil-celulosa al
0,1%, iv: DMSO/solución salina al 10%) o un compuesto de ensayo antes de la
inyección de PGE₂, respectivamente. Las ratas se pusieron en jaulas del plástico del
35 aparato de ensayo plantar (Ugo Basile) y la fuente de calor radiante móvil se enfocó
sobre la pata trasera derecha de las ratas. Se midió la latencia de retirada de la pata

(s) 15 min después de la inyección de PGE₂. Referencia : Hargreaves K. et al., Pain 32, 77-88, 1988.

Deficiencias de relación de peso inducidas por CFA en ratas:

5 Ratas SD macho de 7 semanas de edad se dejaron en ayunas durante la noche. Se inyectó CFA (300 µg de *Mycobacterium Tuberculosis* H37 RA (Difco Laboratories) en 100 µl de parafina líquida (Wako)) en la almohadilla de la pata trasera derecha de las ratas. Dos días después de la administración de CFA, se midieron los cambios en la distribución de peso de las patas traseras entre las extremidades izquierdas (Ipsilateral) y las derechas (contralateral) como un índice de dolor usando un
10 dispositivo de ensayo de incapacidad Linton (Linton Instrumentation, Reino Unido). Los compuestos de ensayo suspendidos en MC al 0,1% (Wako) se administraron por vía oral en un volumen de 1 ml por 100 g de peso corporal. Cada animal se puso en el aparato y se midió la carga de peso ejercida por las patas traseras antes, y 1, 2 y 4 horas después de la administración de fármaco.

15 **Comportamiento de lamer/morder inducido por formalina en ratas:**

Ratas SD macho de 4 semanas de edad se dejaron en ayunas durante la noche. Los animales se habituaron a cámaras de observación durante al menos 15 min antes del ensayo. El comportamiento de lamer/morder se indujo por inyección intraplantar de formalina (0,05 ml de solución salina al 2% en peso/vol, solución de
20 formaldehído al 37%, Wako Chemicals). Los compuestos de ensayo (1 ml de metilcelulosa al 0,1% /100 g de peso corporal) se administraron por vía oral 1 hora antes de la inyección de formalina. Se registró el comportamiento de los animales después de la inyección de formalina durante 45 minutos usando una cámara de vídeo. Se contó el tiempo dedicado a lamer y morder la pata de la inyección mediante un
25 cronómetro y se contó en periodos de 5 minutos durante 45 minutos. Los resultados se expresan como el tiempo de lamer/morder para la fase inicial (0-10 min) y la fase final (10-45 min).

Comportamiento de lamer/morder inducido por formalina en ratones:

Se usaron ratones ddY macho de 4 semanas de edad. Los animales se
30 habituaron a cámaras de observación durante al menos 30 min antes del ensayo. El comportamiento de lamer/morder se indujo por inyección intraplantar de formalina (0,02 ml de solución salina al 2% en peso/vol, solución de formaldehído al 37%, Wako Chemicals). Los compuestos de ensayo (0,05 ml de metilcelulosa al 0,1% /10 g de peso corporal) se administraron por vía oral 1 hora antes de la inyección de formalina.
35 Se registró el comportamiento de los animales después de la inyección de formalina durante 45 minutos usando una cámara de vídeo. Se contó el tiempo dedicado a lamer

y morder la pata de la inyección mediante un cronómetro y se contó en periodos de 5 minutos durante 45 minutos. Los resultados se expresan como el tiempo de lamer/morder para la fase inicial (0-10 min) y la fase final (10-45 min).

La mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo presentados en lo sucesivo demuestran mayor afinidad por los receptores EP₄ que por los receptores EP₁, 2 y 3.

Permeabilidad de Caco-2

Se midió la permeabilidad de Caco-2 de acuerdo con el método descrito por Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Se hicieron crecer células Caco-2 sobre soportes de filtro (sistema de inserción de multipocillos Falcon HTS) durante 14 días. Se separó el medio de cultivo tanto del compartimento apical como del basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml de tampón apical y 1,0 ml de tampón basolateral previamente calentados, durante 0,75 horas a 37°C, en un baño de agua agitador a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón biológico MES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón biológico HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la incubación previa, se separó el medio y se añadió la solución de compuesto de ensayo (10 µM) en tampón al compartimento apical. Los insertos se sacaron de los pocillos que contenían tampón basolateral reciente y se incubaron durante 1 h. Se midió la concentración de fármaco en el tampón por análisis de CL/EM.

La velocidad de flujo (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la pendiente de la aparición acumulativa de sustrato en el lado receptor, y el coeficiente de permeabilidad aparente (P_{ap}) se calculó a partir de la siguiente ecuación.

$$P_{ap}(\text{cm/s}) = (F * VD) / (SA * MD)$$

donde SA es la superficie específica para el transporte (0,3 cm²), VD es el volumen donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donador en t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa se determinó por el transporte de amarillo Lucifer.

Unión de dofetilida humana

Se puede suspender pasta celular de células HEK-293 que expresan el producto HERG en un volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25°C con HCl 2 M que contiene MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM. Las células se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (a la potencia máxima durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se

volvió a suspender, se homogenizó y se centrifugó una vez más de la misma forma. El líquido sobrenadante resultante se descartó y el sedimento final se volvió a suspender (volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM) y se homogeneizó a la potencia máxima durante 20 segundos. El homogenizado de membrana se dividió en partes alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso. Una parte alícuota se usó para determinar la concentración de proteína usando un kit de ensayo rápido de proteína y un lector de placa ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, solución de almacenamiento y equipamiento se mantuvieron en hielo todo el tiempo. Para los ensayos de saturación, los experimentos se llevaron a cabo en un volumen total de 200 µl. La saturación se determinó por incubación de 20 µl de [³H]-dofetilida y 160 µl de homogeneizados de membrana (20-30 µg de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida con concentraciones finales 10 µM (20 µl) para la unión total o no específica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron por filtración rápida a vacío sobre papel de filtro de fibra de vidrio sumergido en PEI usando un cosechador de células Skatron, seguido de dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C). La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento de centelleo de líquidos usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competición, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones de 4 puntos en forma semi-logarítmica. Todas las diluciones se llevaron a cabo en DMSO primero y después se transfirieron a tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C) que contenía MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM de forma que la concentración final de DMSO era igual a 1%. Los compuestos se dispensaron por triplicado en las placas de ensayo (4 µl). Los pocillos de unión total y unión no específica se dispusieron en 6 pocillos como vehículo y dofetilida con concentración final 10 µM, respectivamente. El radioligando se preparó con una concentración final 5,6x y esta solución se añadió a cada pocillo (36 µl). El ensayo se inició por adición de perlas de poli-L-Lisina SPA YSI (50 µl, 1 mg/pocillo) y membranas (110 µl, 20 µg/pocillo). Se continuó la incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente para depositar las perlas. La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento en el contador de placa Wallac MicroBeta.

Ensayo de I_{HERG}

Se usaron células HEK 293 que expresan establemente el canal de potasio HERG para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK se puede encontrar en otro sitio (Z.Zhou et al., 1998, *Biophysical Journal*, 74, pp230-241). Antes del día del experimento, las células se

recogieron de los matraces de cultivo y se pusieron sobre cubreobjetos de vidrio en un medio MEM patrón con FCS al 10%. Las células cultivada en placa se almacenaron en un incubador a 37°C mantenidas en una atmósfera de O₂ 95%/CO₂ 5%. Las células se estudiaron entre 15-28 horas después de recogerlas.

- 5 Las corrientes de HERG se estudiaron usando técnicas de pinzamiento zonal de membrana patrón en la configuración de célula completa. Durante el experimento las células se superfundieron con una solución externa patrón de la siguiente composición (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. El registro de célula completa se hizo usando una amplificador de
- 10 pinzamiento zonal de membrana y pipetas de pinzamiento que tenían una resistencia de 1-3 MOhm cuando se cargaron con solución interna patrón de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptaron para la experimentación adicional las células con resistencias de acceso por debajo de 15 MΩ y resistencias de cierre >1 GΩ. Se aplicó una
- 15 compensación de la resistencia en serie hasta un máximo de 80%. No se hizo la sustracción de pérdida. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de la compensación de la resistencia en serie que se podía usar de forma segura. Después de lograr la configuración de célula completa y tiempo suficiente para la diálisis de las células con solución de pipeta
- 20 (>5 min), se aplicó un protocolo de voltaje patrón a la célula para provocar las corrientes de membrana. El protocolo del voltaje es el siguiente: La membrana de despolarizó desde un potencial de reposo de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. A esto le siguió una rampa de voltaje decreciente (velocidad 0,5 mV.ms⁻¹) para volver al potencial de reposo. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula continuamente
- 25 durante el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima provocada alrededor de -40 mV durante la rampa. Una vez que se obtuvieron respuestas de corrientes provocadas estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la solución externa patrón) durante 10-20 min mediante una bomba peristáltica. Con la condición de que hubiera cambios mínimos en la
- 30 amplitud de la respuesta de la corriente provocada en el estado de testigo de vehículo, se aplicó el compuesto de ensayo 0,3, 1,3, 10 M durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluía el tiempo durante el cual la solución que se suministraba estaba pasando por el tubo desde el depósito de solución a la cámara de registro por la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto fue más
- 35 de 5 min después de que la concentración de fármaco en el pocillo de la cámara alcanzara la concentración intentada. Hubo un periodo de lavado posterior de 10-20

116
119

min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una dosis alta de dofetilida (5 μ M), un bloqueador de IKr específico, para evaluar la corriente endógeno insensible.

Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente ($23 \pm 1^\circ\text{C}$).

- 5 Las corrientes de membrana provocadas se registraron con conexión a un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel-3dB) y se tomaron muestras a 1-2 KHz usando el amplificador de pinzamiento zonal de membrana y un software de análisis de datos específico. Se midió la amplitud de la corriente máxima, que se produjo alrededor de -40 mV, desconectado del ordenador.
- 10 Se calculó la media aritmética de los diez valores de la amplitud en condiciones de testigo de vehículo y en presencia de fármaco. Se obtuvo el porcentaje de disminución de I_N en cada experimento mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, donde I_D es el valor medio de la corriente en presencia de fármaco, e I_C es el valor medio de la corriente en las
- 15 condiciones de testigo. Se llevaron a cabo experimentos separados para cada concentración de fármaco o testigo de tiempo correspondiente, y se definió la media aritmética en cada experimento como el resultado del estudio.

Ensayo de Interacción fármaco-fármaco

- 20 Este método implica esencialmente determinar el porcentaje de inhibición de formación de producto a partir de una sonda de fluorescencia con una concentración 3 μ M de cada compuesto.

Más específicamente, el ensayo se lleva a cabo como sigue. Los compuestos se incubaron previamente con CYPs recombinante, tampón de fosfato potásico 100 mM y sonda de fluorescencia como sustrato durante 5 min. La reacción se inició por

25 adición de un sistema generador de NADPH caliente, que consistía en NADP 0,5 mM (supuesto; para 2D6 0,03 mM), MgCl_2 10 mM, ácido DL-Isocítrico 6,2 mM y isocítrico-deshidrogenasa 0,5 U/ml (ICD). La placa de ensayo se incubó a 37°C (supuesto; para 1A2 y 3A4 a 30°C) y se tomaron lecturas de fluorescencia aproximadamente cada 20 a 30 minutos.

- 30 Los cálculos de datos se llevaron a cabo como sigue;
1. Se calculó la pendiente (tiempo frente a unidades de fluorescencia) en la región lineal
 2. El porcentaje de inhibición en los compuestos se calculó por la ecuación $\{(v_o - v_i) / v_o\} \times 100 = \% \text{ de inhibición}$
- 35 En la que
- v_o = velocidad de la reacción testigo (sin inhibidor)

112
120

v_i = velocidad de la reacción en presencia de compuestos.

Tabla 1. Condiciones del ensayo de Interacción fármaco-fármaco.

	1A2	2C9	2C19	2D8	3A4
Sustrato	Azul intenso (Aurora)	MFC (Gentest)	Azul intenso (Aurora)	AMMC (Gentest)	Rojo intenso (Aurora)
Sustrato (μ M)	10	30	10	1	2
Enzima (pmol)	50	50	5	50	5
EX./Em(λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

Semivida en microsomas de hígado humano (HLM)

5 Los compuestos de ensayo (1 μ M) se incubaron con $MgCl_2$ 3,3 mM y HLM (HL101) 0,78 mg/ml en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en una placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P-450 y un grupo con P-450. Se añadió NADPH sólo a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una parte alícuota de muestras del grupo con P450 en
10 los tiempos de 0, 10, 30, y 60, donde el tiempo 0 min indicaba el momento en el que se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una parte alícuota de muestras del grupo sin P450 en los tiempos -10 y 65 minutos. Las partes alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se centrifugó en centrífuga (2000 rpm, 15 min). La
15 concentración de compuesto en el líquido sobrenadante se midió por el sistema de CL/EM.

El valor de la semivida se obtuvo por la representación gráfica del logaritmo natural de la relación de áreas de los picos de los compuestos (patrón interno frente al tiempo). La pendiente de la recta que mejor se ajustaba a los puntos dio la velocidad de metabolismo (k) Ésta se convirtió en un valor de semivida usando la siguiente
20 ecuación:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y base:

25 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edilsilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato,

lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

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

- 10 Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermut (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

- 15 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando entre sí soluciones del compuesto de fórmula (I) y del ácido o base deseado, según sea adecuado. La sal puede precipitar de la solución y ser recogida por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a prácticamente no ionizada.

- 20 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

- 25 Dentro del alcance de la invención están incluidos complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedante en los que a diferencia de los solvatos antes mencionados, el fármaco y el hospedante están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También están incluidos complejos del fármaco que contienen uno o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una
30 revisión de dichos complejos, véase *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

- 35 En lo sucesivo todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos y a los solvatos y complejos de sus sales. Los compuestos de la invención incluyen compuesto de fórmula (I) como se han definido en lo que antecede, polímeros, profármacos y sus isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definen en lo sucesivo y

compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados.

Como se ha expuesto, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en lo que antecede.

También están dentro del alcance de la invención los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, algunos derivados de compuestos de fórmula (I) que tienen poca o no tienen actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional del uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and 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 se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo grupos funcionales adecuados presentes en los compuestos de fórmula (I) por algunos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional ácido carboxílico (-COOH), uno de sus ésteres, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alquilo (C₁-C₈);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol (-OH), uno de sus éteres, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alcaniloximetilo (C₁-C₈); y

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una de sus amidas, por ejemplo, sustitución de uno o ambos hidrógeno por alcanilo (C₁-C₁₀).

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de los grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos precedentes y ejemplos de otros tipos de profármacos, en las referencias antes mencionadas.

Finalmente, algunos compuestos de fórmula (I) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquénico o alquénico, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, se puede producir isomería tautómera

("tautomería"). Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

5 Dentro del alcance de la presente invención están incluidos todas los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de ellos. También están incluidas las sales de adición de ácido o de base en las que el contralón es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

10 Los isómeros cis/trans se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

15 Las técnicas convencionales para preparar/aislar enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado), usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

20 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se pueden hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, con un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla de diastereoisómeros resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o ambos de los diastereoisómeros se puede convertir en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s), por medios conocidos por un experto en la técnica.

25 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener enriquecidos en uno de los enantiómeros usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol de 0 a 50%, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

30 Los conglomerados de estereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Ellul (Wiley, New York, 1984). La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables, en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra normalmente

35

121
124

en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir 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, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Algunos compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y medio fácil de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunas circunstancias pueden ser preferidos.

La sustitución por isótopos que emitan positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados en general se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos, usando reactivos isotópicamente marcados adecuados en lugar de los reactivos no marcados previamente usados.

Los disolventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización pueda estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_4 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de tampones sólidos, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, o secado por atomización, o secado por evaporación. Para este propósito se puede usar secado por frecuencia de microondas o radio.

Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos distintos de la invención o combinados con uno o más fármacos distintos (o en cualquiera de sus combinaciones). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El

término "excipiente" se usa en esta memoria para describir cualquier ingrediente distinto del(los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar combinados, por separado, simultáneamente, o secuencialmente, con uno o más agentes farmacológicamente activos distintos. Los agentes adecuados, particularmente para el tratamiento del dolor, incluyen:

(i) analgésicos opiáceos, p. ej., morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, 10 dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;

(ii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), p. ej. aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, 15 ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina, zomepirac, y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(iii) sedantes barbituratos, p. ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, 20 talbutal, teamilal, tiopental y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(iv) benzodiazepinas que tienen una acción sedante, p. ej., clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(v) antagonistas de H₁ que tienen una acción sedante, p. ej., 25 difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina, clorciclizina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(vi) sedantes variados tales como glutetimida, meprobarbato, metacualona, dicloralfenazona y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(vii) relajantes del músculo esquelético, p. ej., baclofeno, carisoprodol, 30 clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables,

(viii) ligandos alfa-2-delta, p. ej., gabapentina y pregabalina;

(ix) compuestos activos alfa-adrenérgicos, p. ej., doxazosina, tamsulosina, clonidina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2- 35 il)-5-(2-piridil) quinazolina;

(x) antidepresivos tricíclicos, p. ej., desipramina, imipramina, amitriptilina y

123
126

- nortriptilina;
- (xi) anticonvulsivos, p. ej., carbamazepina y valproato;
 - (xii) inhibidores de la recaptación de serotonina, p. ej., fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina;
 - 5 (xiii) inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina mixtos, p. ej., milnacipran, venlafaxina y duloxetina;
 - (xiv) inhibidores de la recaptación de noradrenalina, p. ej., reboxetina;
 - (xv) antagonistas de taquiquilina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, p. ej. (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-
 - 10 metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S)
 - (xvi) antagonistas muscarínicos, p. ej., oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de
 - 15 tropisio y darifenacina;
 - (xvii) Inhibidores de COX-2, p. ej., celecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
 - (xviii) Inhibidores de COX no selectivos (preferiblemente con protección GI), p. ej., nitroflurbiprofeno (HCT-1026);
 - (xix) analgésicos con alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
 - 20 (xx) neurolépticos, tales como droperidol;
 - (xxi) agonistas del receptor vainilloide, p. ej., resiniferatoxina;
 - (xxii) compuestos beta-adrenérgicos tales como propranolol;
 - (xxiii) anestésicos locales, tales como mexiletina;
 - (xxiv) corticosteroides, tales como dexametasona
 - 25 (xxv) agonistas y antagonistas del receptor de serotonina;
 - (xxvi) analgésicos colinérgicos (nicotínicos); y
 - (xxvii) agentes analgésicos variados, tales como Tramadol®.
 - (xxviii) antagonistas del receptor de NMDA, p. ej. dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) y su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano),
 - 30 ketamina, memantina, piroloquinolina-quinona y ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - (xxix) inhibidores de PDEV, tales como sildenafil, vardenafil o tadalafil.

Por lo tanto, la invención proporciona además una combinación que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos o profármacos

35 farmacéuticamente aceptable, y un compuesto o clase de compuestos seleccionado de los grupos (i)-(xxix), anteriores. También se proporciona una composición farmacéutica

que comprende dicha combinación, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, particularmente para el tratamiento de una enfermedad en la cual está implicado un antagonista de EP₄.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

- 10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede usar la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

- 15 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluye formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas (incluyendo llenas de líquido), gomas de mascar, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco-adhesivo), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

- 20 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura, y típicamente comprenden 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 se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

- 25 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución, rápida disgregación tales como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 by Llang and Chen (2001).

- Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede representar de 1% en peso a 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, generalmente los comprimidos contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón-glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el
- 35 disgregante constituirá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso

a 20% en peso de la forma de dosificación.

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

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

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil-fumarato de sodio, y mezclas de estearato magnésico con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden 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 antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos de ejemplos contienen 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 los comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de los comprimidos pueden ser alternativamente granuladas en húmedo, seco, o por fusión, congeladas en fundido o extruídas antes de formar el comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; puede incluso ser encapsulada.

La formulación de comprimidos se estudia en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980

126
129

(ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para la liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención están descritas en la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuada tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferiblemente, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma seca en polvo 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, se puede llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas patrón conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para usar con la administración por inyección sin aguja, comprenden un compuesto de la invención en forma de polvo junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación

227
130

modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents revestidos con fármacos y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica en la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, vendajes, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración, véase por ejemplo, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (October 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (p. ej., Powderject®, Bioject®, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente en partículas mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, o como un pulverizador de aerosol de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla 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 uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del(los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para

dispersar, solubilizar, o prolongar la liberación del producto activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

5 Antes de usarlo en un polvo seco o formulación en suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para suministrar por Inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede lograr por cualquier método de molienda adecuado, tales como molienda por chorro espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por atomización.

10 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísters y cartuchos para usar como un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, 15 preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por pulsación y el volumen por pulsación puede variar de 1 20 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir agentes de sabor adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones 25 de la invención dirigidas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser de uso de liberación inmediata y/o controlada modificada, por ejemplo, con ácido poli(DL-láctico-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

30 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contienen de 1 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 1 µg a 10 mg, que se puede administrar en 35 una sola dosis, o más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRA VAGINAL

729
B2

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, pero se pueden usar diferentes alternativas, según sea adecuado.

- 5 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

- 10 Los compuestos de la invención se pueden administrar directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada o solución en solución salina estéril, de pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (p. ej. esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (p. ej. 15 silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, o metil-celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelana, junto con un conservante tal como 20 cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden suministrar por iontoforesis.

- Las formulaciones para administración ocular/ótica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o 25 programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

- Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad 30 de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados.

- Por ejemplo, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina en general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. 35 Como alternativa para dirigir la formación de complejo con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o

solubilizante. Las usadas más habitualmente para este propósito son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, de las cuales se pueden encontrar ejemplos en las solicitudes de patente internacional n° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

KIT DE PIEZAS

5 En la medida en que puede ser conveniente administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o estado particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, una de las cuales al menos contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit
10 adecuado para la coadministración de las composiciones.

Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida, o paquete de lámina dividida.

15 Un ejemplo de dicho kit es el paquete de blíster corriente para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las
20 composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la observancia, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración, y puede estar provisto de lo que se llama una ayuda para recordar.

DOSIFICACIÓN

Para administrar a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos
25 de la invención típicamente está en el intervalo de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 300 mg. La dosis
30 diaria total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que pesa aproximadamente 65 kg a 70 kg.

El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyos pesos están fuera de este intervalo, tales como niños y personas mayores.

35 Para evitar dudas, las referencias en esta memoria al "tratamiento" incluyen las referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

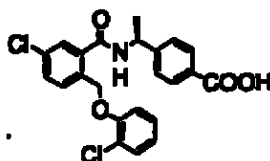
EJEMPLOS

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales salvo que se exponga lo contrario: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un rotavapor a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (TLC); los puntos de fusión (p.f.) dados no están corregidos; la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC revestidas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de TLC revestidas de gel de NH₂ (un gel de sílice revestido con amina) F_{254a} de Merck), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dan sólo con propósitos ilustrativos. El tratamiento con una columna de intercambio catiónico se llevó a cabo usando cartucho SCX (Varian BondElute), que se acondicionó previamente con metanol. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (63-200 µm), gel de sílice 300HG de Wako (40-60 µm), gel de NH de Fuji Silysia (un gel de sílice revestido con amina) (30-50 µm), Biotage KP-SIL (32-63 µm) o amino-sílice de Biotage (un gel de sílice revestido con amina) (40-75 µm). La TLC preparativa se llevó a cabo usando placas de TLC prerrevestidas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck (grosor de 0,5 ó 1,0 mm). Los datos de espectros de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas integrado (Waters). Los datos de espectros de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270), 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) o 600 MHz (espectrómetro Bruker AVANCE 600) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolventes salvo que se indique lo contrario, respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, q = quintete, m = multiplete, an. = ancho, etc. Los espectros de IR se midieron con un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol(moles), mmol (millimoles), eq. (equivalente(s)), cuant. (rendimiento cuantitativo).

EJEMPLO 1

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2-CLOROFENOXI)METILBENZOIL]AMINO)-ETILBENZOICO]

131
134



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Una mezcla de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo (100 mg, 0,38 mmoles), 2-clorofenol (43 µl, 0,42 mmoles) y carbonato potásico (105 mg, 0,76 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a 50°C durante 4 horas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (sulfato sódico). Después de separar el disolvente, el residuo se purificó por TLC eluyendo con hexano/acetato de etilo (9/1) para dar 103 mg (87%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04-8,03 (1H, m), 7,91-7,87 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 7,02-6,90 (2H, m), 5,53 (2H, s), 3,93 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoico

A una solución de 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1, 103 mg, 0,33 mmoles) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió hidróxido sódico 2 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de separar el disolvente, el residuo se diluyó con agua (5 ml) y la solución se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 85 mg (86%) del compuesto del título:

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,92 (1H, s an.), 7,33 (2H, s an.), 7,48-7,45 (1H, m), 7,35-7,28 (1H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 7,02-6,96 (1H, m), 5,52 (2H, s), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 295 (M - H)⁻.

ETAPA 3. [(1S)-1-(4-Bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]amina (10,00 g, 50,0 mmoles) y carbonato de di-terc-butilo (11,45 g, 52,5 mmoles), y trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmoles) 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 M (300 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico (300 ml), y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano frío para proporcionar 14,73 g (98%) del compuesto del título en forma de sólido blanco:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,47-7,42 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,30 (2H, s an.),

1,41 (12H, s an.)

ETAPA 4. 4-[(1S)-1-[(Terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo (etapa 3, 14,73 g, 49,1 mmoles), 1,3-bis (difenilfosfino)-propano (2,03 g, 4,91 mmoles), acetato de paladio (II) (1,10 g, 4,91 mmoles), trietilamina (20,5 ml, 147 mmoles), N,N-dimetilformamida (120 ml) y metanol (180 ml) se agitó a 80°C durante 16 h en atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter etílico (800 ml) y se lavó con agua (500 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1) para dar 12,83 g (94%) del compuesto del título en forma de sólido blanco:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02-7,99 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,83 (2H, s an.), 3,91 (3H, s an.), 1,46-1,42 (12H, m)

ETAPA 5. Hidrocloruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo

Se trató el 4-[(1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 4, 12,83 g, 45,9 mmoles) con ácido trifluoroacético (100 ml) y diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de separar el disolvente, el residuo se diluyó con solución de cloruro de hidrógeno en metanol al 10% (100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar 9,40 g (95%) del compuesto del título en forma de sólido blanco:

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,67 (2H, s an.), 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)

ETAPA 6. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino) etil]benzoato de metilo

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2, 85 mg, 0,28 mmoles), hidrocloruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5, 73 mg, 0,34 mmoles), hidrocloruro de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (107 mg, 0,56 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (76 mg, 0,56 mmoles) y trietilamina (117 µl, 0,84 mmoles) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua (5 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico). Después de separar el disolvente, el residuo se purificó por TLC eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) para dar 105 mg (82%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90-7,87 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,50-7,31 (5H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 6,97-6,87 (3H, m), 5,36-5,25 (1H, m), 5,06 (2H, dd, J = 19,6,

11,2 Hz), 3,91 (3H, s), 1,27 (3H, d, J = 7,3 Hz);

EM (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

ETAPA 7. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoilamino)etil]benzoato de metilo]

5 A una solución agitada de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoilamino)etil]benzoato de metilo (etapa 6, 407 mg, 1,02 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2 N

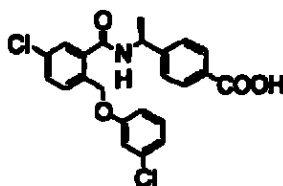
10 (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron. Los sólidos residuales se recrystalizaron en acetato de etilo para dar 248 mg (64%) del compuesto del título en forma de sólido blanco:

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,10-9,07 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,67-7,59 (3H, m), 7,48-7,42 (3H, m), 7,29-7,23 (1H, m), 7,03-6,94 (2H, m), 5,23 (1H, s), 5,17-5,06 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

EJEMPLO 2

20 **ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3-CLOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO**



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-clorofenol:

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,00-6,85 (3H, m), 5,44 (2H, s), 3,92 (3H, s).

30 **ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

135
138

(etapa 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,90-7,89 (1H, m), 7,70-7,62 (2H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,08-6,74 (3H, m), 5,44 (2H, s), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 295 (M - H)⁻.

5 **ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil]amino)etil]-benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del

10 Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,93-7,90 (2H, m), 7,61 (1H, s an.), 7,45-7,44 (2H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 6,99-6,96 (1H, m), 6,85-6,84 (1H, m), 6,77-6,73 (1H, m), 6,66-6,63 (1H, m), 5,34-5,23 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz);

15 EM (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil]amino)etil]-benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

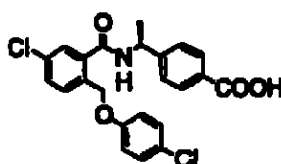
20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,05-9,02 (1H, m), 7,82-7,85 (2H, m), 7,61-7,55 (3H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,01-6,94 (2H, m), 6,83-6,79 (1H, m), 5,17 (2H, s), 5,15-5,05 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,3 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

25 **EJEMPLO 3**

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(4-CLOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]-ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 4-clorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,28-7,22 (2H, m), 6,94-6,88 (2H, m), 5,43 (2H, s), 3,91 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,89-7,88 (1H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,03-6,97 (2H, m), 5,42 (2H, s), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 295 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoil)amino) etil]-benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91-7,88 (2H, m), 7,62 (1H, s an.), 7,44 (2H, s an.), 7,37-7,19 (4H, m), 6,82-6,74 (2H, m), 6,67-6,39 (1H, m), 5,34-5,23 (1H, m), 5,00 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,8 Hz);

EM (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoil)amino)-etil]benzoico

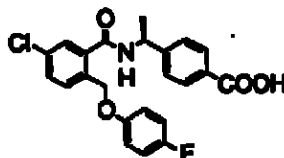
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,07-9,04 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,60-7,54 (3H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 6,87-6,84 (2H, m), 5,17-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

EJEMPLO 4

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(4-CLOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)-ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 4-fluorofenol:

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,02-6,89 (4H, m), 5,42 (2H, s), 3,91 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,90-7,89 (1H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 5,40 (2H, s), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 279 (M - H)⁻.

15 **ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]-benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91-7,88 (2H, m), 7,63 (1H, s an.), 7,47-7,40 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, m), 6,99-6,92 (2H, m), 6,81-6,75 (3H, m), 5,33-5,23 (1H, m), 4,98 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz);

EM (ESI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻.

25 **ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]-benzoico**

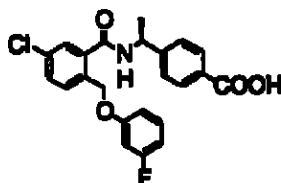
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,07-9,04 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,61-7,54 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,88-6,82 (2H, m), 5,13-5,05 (3H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻.

EJEMPLO 5

35 **ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3-FLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)-ETIL]BENZOICO**



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,28-7,19 (1H, m), 6,78-6,65 (3H, m), 5,45 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,91-7,89 (1H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,38-7,29 (1H, m), 6,89-6,75 (3H, m), 5,44 (2H, s), no se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,93-7,90 (2H, m), 7,61 (1H, s an.), 7,45 (2H, s an.), 7,33-7,18 (3H, m), 6,75-6,54 (4H, m), 5,31-5,26 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,91 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,1 Hz);

EM (ESI) m/z 442 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoico

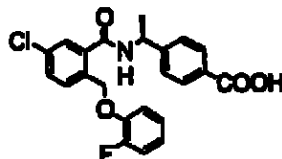
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,08-9,05 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,61-7,55 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,31-7,23 (1H, m), 6,79-6,67 (3H, m), 5,20-5,06 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻.

EJEMPLO 6

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2-FLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



5 ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2-fluorofenol:

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80-7,77 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,15-6,89 (4H, m), 5,52 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,91-7,90 (1H, m), 7,74-7,66 (2H, m), 7,28-7,09 (3H, m), 7,01-6,93 (1H, m), 5,49 (2H, s), no se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, s an.), 7,42 (2H, s an.), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11-6,89 (5H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,15-5,05 (2H, m), 3,91 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 442 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoico

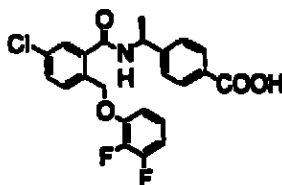
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,11-9,08 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,64-7,57 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,25-7,17 (1H, m), 7,11-7,03 (2H, m), 6,98 -6,90 (1H, m), 5,21-5,05

(3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;
EM (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻.

EJEMPLO 7

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,3-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)-
AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo y el 2,3-difluorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,02-6,92 (1H, m), 6,84-6,75 (2H, m), 5,53 (2H, s), 3,93 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,92-7,91 (1H, m), 7,74-7,65 (2H, m), 7,19-7,10 (1H, m), 7,06-6,97 (2H, m), 5,53 (2H, s), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 297 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoyl)amino]etil]-benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94-7,91 (2H, m), 7,59 (1H, s an.), 7,45 (2H, s an.), 7,39-7,35 (2H, m), 7,00-6,84 (4H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,18-5,08 (2H, m), 3,91 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 480 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoyl)amino]-etil]benzoico

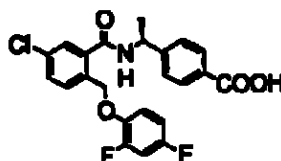
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en

la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,10-9,07 (1H, m), 7,85-7,82 (2H, m), 7,63 (3H, s an.), 7,47-7,44 (2H, m), 7,09-6,90 (3H, m), 5,30-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EJEMPLO 8

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,4-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)-AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y el 2,4-difluorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,78-7,75 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,01-6,73 (3H, m), 5,48 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,91-7,90 (1H, m), 7,74-7,65 (2H, m), 7,36-7,27 (1H, m), 7,24-7,15 (1H, m), 7,06-6,97 (1H, m), 5,47 (2H, s), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 297 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94-7,91 (2H, m), 7,61 (1H, s an.), 7,42 (2H, s an.), 7,39-7,36 (2H, m), 6,93-6,73 (4H, m), 5,35-5,25 (1H, m), 5,07 (2H, s), 3,91 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 480 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)-

etil]benzoico

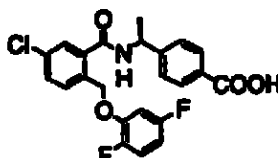
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,10-9,07 (1H, m), 7,85-7,82 (2H, m), 7,59 (3H, s an.), 7,48-7,45 (2H, m), 7,30-7,21 (1H, m), 7,12-7,03 (1H, m), 6,98-6,90 (1H, m), 5,28-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EJEMPLO 9

10 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,5-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)-AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2,5-difluorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,10-7,01 (1H, m), 6,80-6,73 (1H, m), 6,65-6,57 (1H, m), 5,50 (2H, s), 3,93 (3H, s).

20 ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,89-7,88 (1H, m), 7,71-7,62 (2H, m), 7,31-7,23 (1H, m), 7,15-7,09 (1H, m), 6,82-6,75 (1H, m), 5,48 (2H, s), no se observó un pico de COOH;

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocioruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95-7,92 (2H, m), 7,59 (1H, s an.), 7,48-7,42 (2H, m), 7,39-

7,36 (2H, m), 7,05-6,96 (1H, m), 6,72-6,58 (3H, m), 5,36-5,25 (1H, m), 5,14-5,04 (2H, m), 3,91 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico

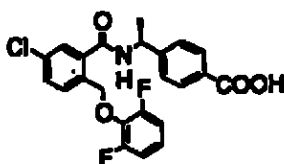
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,11-9,09 (1H, m), 7,84-7,81 (2H, m), 7,60 (3H, s an.), 7,48-7,45 (2H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 7,09-7,01 (1H, m), 6,80-6,72 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,15-5,05 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EJEMPLO 10

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,6-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)-AMINO]ETILIBENZOICO



15

ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y el 2,6-difluorofenol:

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,03-6,84 (3H, m), 5,55 (2H, s), 3,90 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,88-7,87 (1H, m), 7,77-7,69 (2H, m), 7,16-7,12 (3H, m), 5,53 (2H, s), no se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocioruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del

141
147

Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03-8,00 (2H, m), 7,65-7,64 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,34-7,21 (4H, m), 7,03-6,85 (2H, m), 5,42-5,18 (3H, m), 3,91 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz);

5 EM (ESI) m/z 480 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico

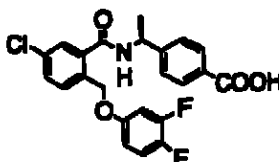
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)-metil]benzoi] amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,06-9,04 (1H, m), 7,89-7,86 (2H, m), 7,69-7,59 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,13-7,09 (3H, m), 5,33-5,23 (2H, m), 5,15-5,05 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

15 EJEMPLO 11

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3,4-DIFLUOROFENOXI)METILIBENZOIL]-AMINO)ETILIBENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y el 3,4-difluorofenol:

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,13-7,02 (1H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 6,71-6,65 (1H, m), 5,41 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,88-7,87 (1H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,40-7,30 (1H, m), 7,16-7,08 (1H, m), 6,82-6,77 (1H, m), 5,59 (2H, s), no se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]-

145
148

benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil] benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,93-7,90 (2H, m), 7,59 (1H, s an.), 7,45-7,44 (2H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,09-6,99 (1H, m), 6,68-6,60 (1H, m), 6,58-6,50 (2H, m), 5,34-5,24 (1H, m), 5,04-4,95 (2H, m), 3,92 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 480 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico

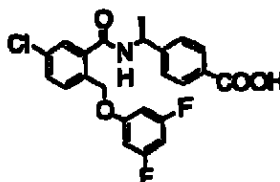
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil] amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,08-9,05 (1H, m), 7,87-7,82 (2H, m), 7,57 (3H, s an.), 7,48-7,45 (2H, m), 7,35-7,23 (1H, m), 6,98-6,90 (1H, m), 6,68-6,64 (1H, m), 5,16-5,06 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)

EJEMPLO 12

20 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3,5-DIFLUOROFENOXI)-METILIBENZOIL]-AMINO)ETILIBENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y el 3,5-difluorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04-8,03 (1H, m), 7,66-7,63 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 6,59-6,40 (3H, m), 5,43 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H(DMSO-d₆) δ 7,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69-7,60 (2H, m), 6,84-6,74 (3H, m), 5,42 (2H, s), no se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]-benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil] benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96-7,93 (2H, m), 7,57 (1H, s an.), 7,45-7,44 (2H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 6,49-6,33 (4H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,04 (2H, m), 3,92 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico

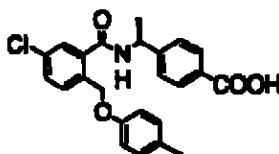
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)-metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,09-9,06 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,58 (3H, s an.), 7,49-7,46 (2H, m), 6,80-6,71 (1H, m), 6,64-6,57 (2H, m), 5,22-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

EJEMPLO 13

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(4-METILFENOXI)METILIBENZOILAMINO)-ETIL]BENZOICO



25

ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y el 4-metilfenol:

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,10-7,07 (2H, m), 6,89-6,85 (2H, m), 5,43 (2H, s), 3,91 (3H, s), 2,29 (3H, s).

147
150

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,85 (1H, m), 7,65-7,59 (2H, m), 7,09-7,08 (2H, m), 6,85-6,82 (2H, m), 5,37 (2H, s), 2,21 (3H, s), no se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-(5-Cloro-2-(4-metilfenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil] benzoico (etapa 2) y el hidrocloruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89-7,86 (2H, m), 7,68 (1H, s an.), 7,45-7,39 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,10-7,07 (2H, m), 7,01-6,99 (1H, m), 6,78-6,75 (2H, m), 5,33-5,22 (1H, m), 5,02-4,93 (2H, s), 3,91 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 438 (M + H)⁺, 436 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-(5-cloro-2-(4-metilfenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico

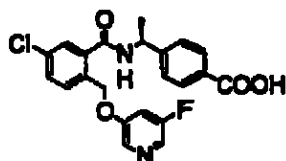
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-(5-cloro-2-(4-metilfenoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,07-9,04 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, s an.), 7,49-7,46 (2H, m), 7,05-7,02 (2H, m), 6,74-6,71 (2H, m), 5,15-5,03 (3H, m), 2,22 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 424 (M + H)⁺, 422 (M - H)⁻.

EJEMPLO 14

ÁCIDO 4-[(1S)-1-(5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)OXI]METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



30 **ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoato de metilo**

A una solución de 3-fluoro-5-hidroxipiridina (34 mg, 0,30 mmoles) en dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 80%,

12 mg, 0,30 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se añadió 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (100 mg, 0,4 mmoles) en dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 47 mg (53%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,10-7,00 (1H, m), 5,51 (2H, s), 3,93 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoato de metilo (etapa 1). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional:

EM (ESI) m/z 280 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil) amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,18-8,10 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,43 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,89 (1H, dt, J = 10,0, 2,4 Hz), 6,49-6,42 (1H, m), 5,37-5,22 (1H, m), 5,16 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 7,0 Hz);

EM (ESI) m/z 443 (M + H)⁺.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil) amino]etil]benzoico

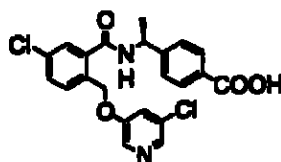
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23-8,09 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60-7,50 (3H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,28 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,10 (1H, dc, J = 8,1, 6,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 15

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXI]METIL]-BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-cloro-5-hidroxipiridina:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,35-7,25 (1H, m),
10 5,50 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoato de metilo (etapa 1). EM (ESI) m/z 298 (M - H)⁻.

15 ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)amino]etil]-benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,23-8,15 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57-7,54 (1H, m), 7,48 (2H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,15 (1H, t, J = 2,2Hz), 6,45-6,35 (1H, m), 5,35-5,22 (1H, m), 5,15 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz);

EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺.

25 ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)-amino]etil]benzoico

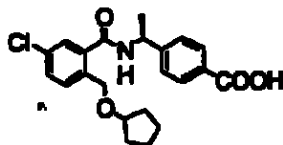
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,09 (1H, d, J 8,6 Hz), 8,23-8,15 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (3H, s ancho), 7,50-7,40 (3H, m), 5,34-5,20 (2H, m), 5,19-5,00 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz) ; EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

EJEMPLO 16

150
153

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(CICLOPENTILOXI)METIL]BEZOIL)AMINO]-
ETILIBENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoico

5 Una mezcla de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (200 mg, 0,80 mmoles), ciclopentanol (379 mg 4,4 mmol), y terc-butoxido potásico (448 mg, 4,0 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y la mezcla acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato
10 sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) para dar 100 mg (49%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 4,78 (2H, s), 4,15-4,05 (1H, m), 1,90-1,50 (8H, m); EM (ESI) m/z
15 253 (M - H)⁻.

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil] benzoico (etapa 1) y el hidrocloruro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del
20 Ejemplo 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,17-8,07 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,45-5,30 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,98-3,87
25 (4H, m), 1,80-1,40 (11H, m);

EM (ESI) m/z 416 (M + H)⁺, 414 (M - H)⁻.

ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoi] amino)etil]-benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]-benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2):

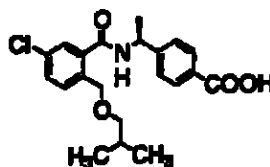
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,93 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,40 (5H, m), 5,22-5,04 (1H, m), 4,42 (2H, s), 3,90-3,80 (1H, an.), 1,70-1,35 (11H, m);

151
154

EM (ESI) m/z 402 ($M + H$)⁺, 400 ($M - H$)⁻.

EJEMPLO 17

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(ISOBUTOXIMETIL)BENZOILAMINO)ETIL)-
BENZOICO



5

ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 16, a partir del 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo y 2-metilpropan-1-ol:

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,82 (2H, s), 3,36 (2H, d, J = 6,4Hz), 2,05-1,88 (1H, m), 0,96 (6H, d, J = 6,8 Hz) ; EM (ESI) m/z 241 ($M - H$)⁻.

ETAPA 2. 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoilamino)etil)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoico (etapa 1) y el hidrocloreuro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

EM (ESI) m/z 404 ($M + H$)⁺, 402 ($M - H$)⁻.

ETAPA 3. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoilamino)etil)benzoico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoilamino)etil)benzoato de metilo (etapa 2):

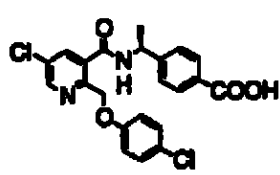
25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,55-7,45 (5H, m), 5,12 (1H, dc, J = 8,1, 7,0 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,09 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,80-1,65 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz) 0,82 (6H, d, J = 6,8 Hz);

EM (ESI) m/z 390 ($M + H$)⁺, 388 ($M - H$)⁻.

EJEMPLO 18

30 ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-(4-CLOROFENOXI)METIL)PIRIDIN-3-IL)-
CARBONILAMINO)ETIL)BENZOICO

152
153



ETAPA 1. 3-Clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona

Una mezcla del 1-óxido del 5-cloro-2-metilnicotinato de metilo (*Organic letters*, 2001, 3, 209, 2,29 mmoles) y ácido trifluoroacético (453 µl, 3,21 mmoles) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se calentó a 45°C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) para dar 225 mg del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,34 (2H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-((4-clorofenoxi)metil)nicotínico

Una mezcla de 3-clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (etapa 1, 110 mg, 0,65 mmoles) y 4-clorofenol (416 mg, 3,24 mmoles) se calentó a 130°C en atmósfera de N₂, y después se añadió gota a gota metóxido sódico (solución en metanol al 28%, 250 mg, 1,30 mmoles) a la mezcla de reacción a 130°C. La mezcla de reacción se calentó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió a la mezcla ácido cítrico acuoso al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 113 mg del compuesto del título:

EM (ESI) m/z 298 (M + H)⁺, 296 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((4-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil}benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 8 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-((4-clorofenoxi)metil)nicotínico (etapa 2) y el hidrocloruro del 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((4-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil}benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((4-clorofenoxi)metil)piridin-3-

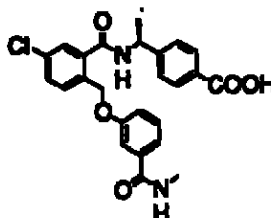
il)carbonil)amino}etil)benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,85 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,23 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,18 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,13-5,15 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,3 Hz);

EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

EJEMPLO 19

ÁCIDO 4-((1S)-1-(5-CLORO-2-((3-((METILAMINO)CARBONIL)FENOXI)METIL)BENZOIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoato de metilo

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y la 3-hidroxi-N-metilbenzamida (documento WO 2003018566):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,43-7,29 (3H, m), 7,12-7,08 (1H, m), 5,49 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,01 (3H, d, J = 4,9 Hz), no se observó un pico de NH;

EM (ESI) m/z 334 (M + H)⁺.

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,43-8,41 (1H, m), 7,89 (1H, s an.), 7,70-7,63 (2H, m), 7,42-7,33 (3H, m), 7,12-7,09 (1H, m), 5,45 (2H, s), 2,75 (3H, d, J = 4,5 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 320 (M + H)⁺, 318 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-((1S)-1-(5-Cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoyl)amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 1):

157

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,40-8,39 (1H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61-7,54 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42-7,38 (2H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,97-6,94 (1H, m), 5,21-5,04 (3H, m), 3,81 (3H, s), 2,75 (3H, d, J = 4,5 Hz), 1,41 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 481 (M + H)⁺, 479 (M - H)⁻.

5 **ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoilamino)etil)benzoico**

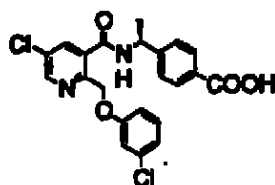
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)metil)benzoilamino)etil)benzoato de metilo (etapa 3):

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97-8,94 (1H, m), 8,31-8,29 (1H, m), 7,76-7,73 (2H, m), 7,47-7,14 (8H, m), 6,89-6,84 (1H, m), 5,08-4,94 (3H, m), 2,65 (3H, d, J = 4,3 Hz), 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 467 (M + H)⁺, 465 (M - H)⁻.

EJEMPLO 20

15 **ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-((3-CLOROFENOXI)METIL)PIRIDIN-3-IL)-CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO**



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-((3-clorofenoxi)etil)nicotínico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 18, a partir de la 3-clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (*Organic letters*, 2001, 3, 209.) y el 3-clorofenol: EM (ESI) m/z 298 (M + H)⁺, 296 (M - H)⁻.

ETAPA 2. 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-clorofenoxi)etil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo

25 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)etil)nicotínico (etapa 1) y el hidrocloruro del 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻.

30 **ETAPA 3. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-clorofenoxi)etil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en

155
158

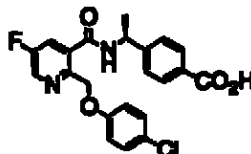
la etapa 3 del Ejemplo 1, a partir del 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo (etapa 2):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,73 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (1H, s), 6,85-6,75 (1H, m), 5,295,22 (2H, m), 5,20-5,00 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz);

EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

EJEMPLO 21

10 ÁCIDO 4-((1S)-1-((2-((4-CLOROFENOXI)METIL-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



Etapa 1. 2-Cloro-5-fluoronicotinato de metilo

A una solución de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (5,2 g, 30 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió ácido sulfúrico conc. (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió a la mezcla solución de hidróxido sódico 0,5 N. El conjunto se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar 3,2 g (25%) del compuesto del título:

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 3,0, 7,6 Hz), 3,98 (3H, s).

ETAPA 2. 5-Fluoro-2-metilnicotinato de metilo

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (etapa 1, 1,5 g, 7,91 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (914 mg, 0,79 mmoles), ácido metilborónico (521 mg, 8,70 mmoles) y carbonato potásico (3,28 g, 23,7 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 110°C durante 20 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita (Celite (marca registrada) (tierra de diatomeas)) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20/1 a 4/1) para proporcionar 936 mg (64%) del compuesto del título:

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,49 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 3,0, 8,7 Hz), 3,94 (3H, s), 2,81 (3H, s).

ETAPA 3. 1-Óxido del 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo

A una solución enfriada (0°C) de 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo (etapa 2, 936 mg, 5,53 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (2,38 g, 13,8 mmoles) y la suspensión de la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de solución saturada de tiosulfato sódico y se añadió solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla entera se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 1,12 g (cuant.) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40-8,03 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,3, 7,7 Hz), 3,96 (3H, s), 2,73 (3H, s).

ETAPA 4. 3-Fluorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 18, a partir del 1-óxido del 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,80-8,74 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 2,6, 6,6 Hz), 5,35 (2H, s).

ETAPA 5. Ácido 2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoronicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 18, a partir de la 3-fluorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (etapa 4) y 4-clorofenol:

EM (ESI) m/z 282 (M + H)⁺, 280 (M - H)⁻.

ETAPA 6. 4-[(1S)-1-[(2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoronicotínico (etapa 5) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 2,8, 8,2 Hz), 7,35-7,20 (5H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,1 Hz), 5,36-5,23 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,12 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,93 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 7. Ácido 4-[(1S)-1-[(2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 6):

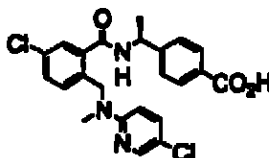
RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 2,9, 8,1 Hz), 7,38-7,20 (5H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 5,36-5,25 (1H, m),

157
160

5,22-5,10 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 22

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-2-IL)(METIL)AMINO]METIL)BENZOIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



5

ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoato de metilo

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%, 48 mg, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió 5-cloro-N-metilpiridin-2-amina (128 mg, 1,14 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se añadió al 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (250 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó a 80°C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílica eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) para proporcionar 102 mg (33%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,07 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,11 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02-7,97 (1H, m), 7,93-7,89 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,98-4,89 (2H, s an.), 3,29 (3H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil)-amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1, a partir del ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoico (etapa 2) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

30

158
161

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,6, 9,1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1, 8,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,42-5,27 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,69 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,92 (3H, s), 3,20 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]etil]benzoi]amino]etil]benzoico

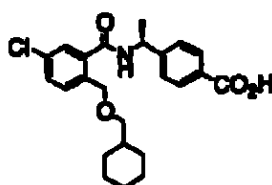
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]etil]benzoi]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,54-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 2,6, 9,1 Hz), 7,31-7,25 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,43-5,30 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,21 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)

EJEMPLO 23

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(CICLOHEXILMETOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoato de metilo

A una solución de terc-butoxido potásico (533 mg, 4,75 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se añadió ciclohexilmetanol (594 mg, 5,20 mmoles) en tetrahydrofurano (2,5 ml), 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (250 mg, 0,95 mmol) en tetrahydrofurano (2,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se acidificó con solución de ácido clorhídrico 2 N (pH aprox. 2) a 0°C. Se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 302 mg del ácido 5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoico bruto. Este ácido carboxílico se convirtió en 132 mg (31%) del compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,13-8,03 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J =

2,2 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,48-5,29 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,26-3,10 (2H, m), 1,75-1,54 (6H, m), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,50-1,35 (1H, m), 1,23-1,05 (2H, m), 0,93-0,73 (2H, m).

5 **ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico**

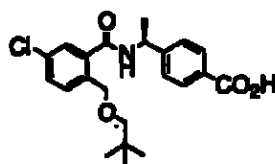
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1 a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1):

10 **RMN ¹H (CDCl₃)** δ 8,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,3, 8,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,48-5,33 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,29-3,12 (2H, m), 1,74-1,58 (6H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,531,33 (1H, m), 1,26-1,08 (2H, m), 0,93-0,78 (2H, m);

15 **EM (ESI) m/z** 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

EJEMPLO 24

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,2-DIMETILPROPOXI)METIL]BENZOIL)-AMINO)ETIL]BENZOICO



20 **ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 23 a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo, vía el ácido 5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoico como producto intermedio.

25 **RMN ¹H (CDCl₃)** δ 8,12-8,00 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,3, 8,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,46-5,33 (1H, m), 4,53 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz), 0,84 (9H, s).

30 **ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1):

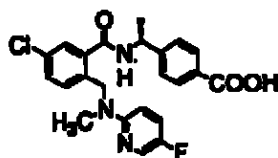
benzoi]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,13-8,05 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,49-5,34 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 1,81 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,84 (9H, s);

EM (ESI) m/z 404 (M + H)⁺, 402 (M - H)⁻.

EJEMPLO 25

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-FULUOROPIRIDIN-2-IL)(METIL)AMINO]METIL)BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Fluoro-N-metilpiridin-2-amina

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%, 117,8 mg, 4,91 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió una solución de 5-fluoropiridin-2-amina (500 mg, 4,46 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 30 min. Después a la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (696,9 mg, 4,91 mmoles) a -40°C, y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche con agitación. La mezcla se inactivó por adición de agua, y la mezcla entera se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para proporcionar 129 mg (23%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,28-7,17 (1H, m), 6,34 (1H, dd, J = 3,5, 9,1 Hz), 2,90 (3H, d, J = 5,1 Hz).

ETAPA 2. 5-Cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-yl)(metil)amino]metil]benzoato de metilo

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 22, a partir del 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y la 5-fluoro-N-metilpiridin-2-amina (etapa 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,25-7,16 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 3,3, 9,2 Hz), 5,05 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,11 (3H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-FULUOROPIRIDIN-2-IL)(METIL)AMINO]METIL)BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOATO DE METILO

162
164

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 y 6 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[[[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoato de metilo (etapa 2) vía el ácido 5-cloro-2-[[[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoico como producto intermedio.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31-7,19 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 3,3, 9,4 Hz), 5,43-5,25 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,90 (3H, s), 3,17 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,2 Hz).

10 ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[[[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil)amino]etil]benzoico

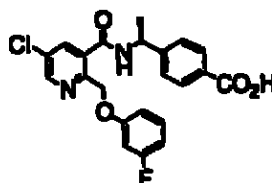
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[[[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 8,3 Hz), 7,33-7,21 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 3,3, 9,4 Hz), 5,42-5,32 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,69 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,19 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,2 Hz);

EM (ESI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻.

EJEMPLO 26

20 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3-FLUOROFENOXI)METIL]PIRIDIN-3-IL)-CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 2,5-Dicloronicotinato de etilo

25 A una solución de ácido 2,5-dicloronicotínico (30 g, 0,16 mmoles) en tolueno (100 ml) se añadió etanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 3 días con agitación. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla entera se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar 34 g (cuant.) del compuesto del título:

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,44 (2H, dd, J = 7,1, 14,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 2. 5-Cloro-2-metilnicotinato de etilo

162
165

Una mezcla de 2,5-dicloronicotinato de etilo (etapa 1, 10 g, 0,045 moles) tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5,2 g, 4,5 mmoles), trimetilboroxina (5,65 g, 0,045 mmoles) y carbonato potásico (18,66 g, 0,16 mmoles) en 1,4 dioxano (contiene 10% de agua, 100 ml) se calentó a reflujo durante 7 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (50/1 a 20/1) para proporcionar 3,41 g (38%) del compuesto del título:

10 RMN ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,5 Hz), 4,39 (2H, dd, J = 7,1, 14,2 Hz), 2,81 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 3. 1-Óxido del 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 21, a partir del 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo (etapa 2):

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,42 (2H, dd, J = 7,1, 14,2 Hz), 2,75 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 4. 5-Cloro-2-(hidroximetil)nicotinato de etilo

A una solución del 1-óxido del 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo (etapa 3, 4,1 g, 19 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió anhídrido del ácido trifluorometanoacético (30 ml) con agitación. A la mezcla de reacción se añadió solución de ácido clorhídrico 2 N (30 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 3 días. Después de 30 min, la mezcla entera se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20/1 a 4/1) para proporcionar 840 mg (20%) del compuesto del título:

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,06 (2H, s), 4,42 (2H, dd, J = 7,1, 14,9 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 5. 5-Cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotinato de etilo

30 A una mezcla de 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotinato de etilo (etapa 4, 340 mg, 1,59 mmoles), 3-fluorofenol (325 mg, 2,90 mmoles), y trifenilfosfina (761 mg, 2,9 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (506 mg, 2,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se añadió agua y la mezcla entera se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de

35

163
166

sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para proporcionar 300 mg (56%) del compuesto del título:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27-7,15 (1H, m), 6,80-6,63 (3H, m), 5,49 (2H, s), 4,37 (2H, dd, J = 7,1, 14,2 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 6. Ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotinato de metilo (etapa 5):

EM (ESI) m/z 282 (M + H)⁺, 280 (M - H)⁻.

ETAPA 7. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]-amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotínico (etapa 6) y el hidrocloreuro del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34-7,14 (4H, m), 6,76-6,65 (2H, m), 6,65-6,56 (1H, m), 5,34-5,20 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,12 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,91 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).

ETAPA 8. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]-amino]etil]benzoico

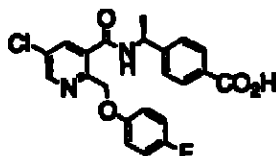
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1 a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 7):

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,1, 15,8 Hz), 6,83-6,60 (3H, m), 5,24 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,18 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,16-5,03 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 27

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(4-FLUOROFENOXI)METIL]PIRIDIN-3-IL)-CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO

167



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]nicotínico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 18, a partir de la 3-clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (etapa 1 del Ejemplo 18) y el 4-fluorofenol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,73-8,62 (1H, s an.), 8,30-8,19 (1H, s an.), 6,98-6,80 (4H, m), 5,47 (2H, s).

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir del ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]nicotínico (etapa 1) y el hidrocloreto del 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 1):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34-7,27 (3H, m), 7,02-6,91 (2H, m), 6,87-6,78 (2H, m), 5,34-5,22 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,10 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,92 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).

ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 7 del Ejemplo 1 a partir del 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2):

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,28 (3H, m), 7,03-6,94 (2H, m), 6,92-6,83 (2H, m), 5,37-5,24 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,12 (1H, d, J = 10,3 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,0 Hz);

EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

Ejemplo experimental

Se llevó a cabo el ensayo de cAMP en transfectante de EP₄ humano usando el método descrito a continuación. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 1.

15
168

Tabla 1. Resultados del ensayo de cAMP en EP₄ humano transfectado

Compuesto	cAMP Cl ₅₀ (nM)
EJEMPLO 1 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico	19
EJEMPLO 2 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	11
EJEMPLO 3 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	7'5
EJEMPLO 4 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico	15
EJEMPLO 5 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico	23
EJEMPLO 6 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico	30
EJEMPLO 7 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	15
EJEMPLO 8 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	17
EJEMPLO 9 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	41
EJEMPLO 10 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	24
EJEMPLO 11 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	16
EJEMPLO 12 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	22
EJEMPLO 13 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico	8.3
EJEMPLO 14 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoi]amino)etil]benzoico	380
EJEMPLO 15 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoi]amino)etil]benzoico	160
EJEMPLO 16 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoi]amino)-etil]benzoico	470
EJEMPLO 17 Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(isobutoximetil]benzoi]amino)-etil]benzoico	180

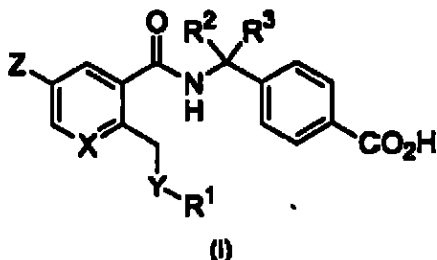
166
169

EJEMPLO 18 Ácido 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-((4-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)-carbonil)amino)etil)benzoico	22
EJEMPLO 19 Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-((3-((metilamino)carbonil)fenoxi)-metil) benzoi]amino)etil)benzoico	220
EJEMPLO 20 Ácido 4-((1S)-1-(((5-cloro-2-((3-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)-carbonil)amino)etil)benzoico	17
EJEMPLO 21 Ácido 4-((1S)-1-(((2-((4-clorofenoxi)metil)-5-fluoropiridin-3-il)-carbonil)amino)etil)benzoico	48
EJEMPLO 22 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((5-cloropiridin-2-il)(metil)amino)-metil)benzoi]amino)etil)benzoico	68
EJEMPLO 23 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((ciclohexilmetoxi)metil)benzoi]-amino)etil)benzoico	10
EJEMPLO 24 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((2,2-dimetilpropoxi)metil)benzoi]-amino)etil)benzoico	120
EJEMPLO 25 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino)-metil)benzoi]amino)etil)benzoico	230
EJEMPLO 26 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-fluorofenoxi)metil)piridin-3-il)-carbonil)amino)etil)benzoico	56
EJEMPLO 27 Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((4-fluorofenoxi)metil)piridin-3-il)-carbonil)amino)etil)benzoico	91

C₅₀: La concentración de los compuestos individuales necesaria para reducir la cantidad de ligando en 50%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 en la que

X representa -CH- o un átomo de nitrógeno;

Y representa -NR⁴, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

10 R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o
15 más sustituyentes en α; o un grupo Het¹ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α;

Het¹ representa un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo que contiene de 1 a 4 heteroátomos nitrógeno en el anillo o de 0 a 2 heteroátomos nitrógeno en el anillo y 1 heteroátomo oxígeno o 1 azufre en el anillo;

20 R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; o los grupos R² y R³ juntos forman una cadena de alqueno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y dicho sustituyente en α se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos
25 de carbono, grupos hidroxil, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcóxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi y alquilo, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcanilo que tienen de 2 a 5 átomos de
30 carbono, grupos alqueno que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, grupos alquino que

168
171

- 5 tienen de 2 a 4 átomos de carbono, grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos mono o dialquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos aminosulfonilo, grupos alcoxycarbonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono y grupos mono o dialquilaminocarbonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;
o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
X representa un átomo de nitrógeno;
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
X representa -CH-.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
Y representa NR⁴ o un átomo de oxígeno; y
R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:
Y representa un átomo de oxígeno.
- 25 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
Z representa un átomo de halógeno.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α ; o un grupo Het¹ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en α ;
- 35 Het¹ representa un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo, que contiene de 1 a 2 heteroátomos nitrógeno en el anillo, o de 0 a 2 heteroátomos

nitrógeno en el anillo y 1 heteroátomo oxígeno o 1 azufre en el anillo;

dichos sustituyentes en α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos halógenoalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupo ciano, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi y alquilo, grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alcanilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono.

10

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo oxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahydropyranilo;

dicho grupo fenilo, grupo piridilo, grupo oxazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo tetrahydrofuranilo y grupo tetrahydropyranilo a los que se ha hecho referencia en las definiciones de R^1 , no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes en α ; dichos sustituyentes en α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 2 átomos de carbono y grupos ciano.

20

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

25

R^1 representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo.

30

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que:

R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

35

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

R² representa un átomo de hidrógeno; y R³ representa un grupo metilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- 5 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- 10 ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoico
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino)etil]-
- 15 benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi]amino)etil]benzoico;
- 20 y ácido 4-[(1S)-1-[(2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]-
- benzoico;
- o un éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 14. Una composición farmacéutica para tratar estados patológicos mediados 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 12, o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente
- 35 aceptable.

171
174

15. Un método para tratar estados patológicos mediados 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 12, o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como un medicamento.

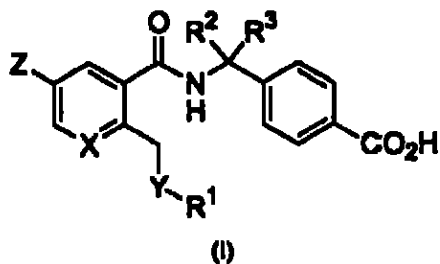
17. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un éster de dicho compuesto farmacéuticamente aceptable, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para tratar los estados patológicos mediados por la prostaglandina en un sujeto mamífero.

18. Una combinación de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y otro agente farmacológicamente activo.

122
175

RESUMEN

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):
en la que



5

X representa un átomo de carbono o similar. Y representa imino, o similar. R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o similar; R² y R³ independientemente representan un átomo de hidrógeno o similar. Estos compuestos son útiles para tratar estados patológicos mediados por prostaglandina tales como el dolor, o similar, en un mamífero. Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior.

10

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

123
176

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío (día/mes/año)	04.08.2008
---------------------------------	------------

Referencia del Solicitante o Agente	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE		
PC32241A			
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)	
PCT/IB2005/001134	22.04.2005	04.05.2004	
Solicitante PFIZER JAPAN INC.et al.			

- Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
- Una copia del Informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
- A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
- RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud Internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del IPEA	Funcionario Apoderado
Oficina de Patentes Europea Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. ++49 89 2369-0; Tx: 523639 sprmu d Fax: +49 89 2369-4465	Parriche, S. Tel: +49 89 2369-7880

Formulario PCT/IPEA/416 (enero 2004)

120
15
177

77

125
178

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
- ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el Informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este Informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1-63 presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1-18 presentadas originalmente

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.

3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:

- ☐ Descripción: páginas
- ☐ Reivindicaciones N°
- ☐ Ilustraciones: hoja/figura
- ☐ Listado de secuencias (especificar):
- ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el ámbito revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.

- ☐ Descripción: página
- ☐ Reivindicaciones N°:
- ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
- ☐ Listado de secuencias (especificar):
- ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

126
177

Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas acerca de si la invención reivindicada es considerada como novedosa, descansa en actividad inventiva (no obvio) o es aplicable industrialmente.

☐ La solicitud internacional completa

☒ Reivindicaciones Nos. 15, 16

Porque:

☒ La solicitud internacional completa o las reivindicaciones N° 15, 16 mencionadas anteriormente se refieren al objeto siguiente, para el cual no es necesario efectuar un Examen preliminar Internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*se ruega especificar detalladamente*) o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente son tan poco claras que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente están tan poco apoyadas por la descripción que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (*especificar*):

☐ no se realizó ningún Informe de Búsqueda Internacional para tales reivindicaciones N° (*en parte*).

☐ no se pudo formar ninguna opinión coherente sin los listados de secuencias; el solicitante, dentro de los límites prescriptos, omitió:

☐ suministrar un listado de secuencias en forma escrita para cumplir con el estándar previsto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, no estando disponible este listado para el Organismo de Búsqueda Internacional en una forma y manera aceptable para el mismo.

☐ suministrar un listado de secuencias en forma electrónica para cumplir con el estándar previsto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, no estando disponible este listado para el Organismo de Búsqueda Internacional en una forma y manera aceptable para el mismo.

☐ pagar la tasa requerida por la entrega tardía de un listado de secuencias, en respuesta una invitación según la regla 13ter.1a) o b) y 13ter.2.

☐ no se pudo formar ninguna opinión coherente sin los listados de secuencias; el solicitante, dentro de los límites prescriptos, omitió suministrar tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, no estando disponible este listado para el Organismo de Búsqueda Internacional en una forma y manera aceptable para el mismo.

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Para otras indicaciones, ver hoja adjunta

Campo Nº V

Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución
- | | | | |
|-------------------------------|----|-------------------|-----------------|
| Novedad (N) | SI | Reivindicaciones: | 1 – 18 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Actividad inventiva (IS) | SI | Reivindicaciones: | 1 – 18 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | SI | Reivindicaciones: | 1 – 14, 17 – 18 |
| | No | Reivindicaciones: | 15, 18 |
2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):
- ver hoja adjunta

Campo Nº VIII

Observaciones específicas a la solicitud internacional

Para aclarar las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones de la invención o la cuestión de si las reivindicaciones son apoyadas en todo su contenido por la descripción, se observa lo siguiente:

Ver hoja adjunta

SECCIÓN III

1. Las reivindicaciones 15 y 16 se relacionan con materia considerada cubierta por esta Autoridad mediante provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).
2. Para la evaluación de las reivindicaciones 15 y 16 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

SECCIÓN V

D1 = WO- A- 00/20371

1. La presente solicitud se relaciona con derivados de amida arilo o heteroarilo orto- sustituidos, su uso y composiciones que contienen los mismos.
2. La materia de las presentes reivindicaciones 1- 18 no está divulgada en el estado de la técnica y por lo tanto cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 33(2) del PCT.
3. El antecedente D1 citado en la descripción en la página 1, líneas 17- 18 es considerado en representar el estado de la técnica más cercano. El documento divulga compuestos representados por la fórmula II los cuales actúan como antagonistas de receptores de la prostaglandina E incluyendo receptores PGE₂ y los cuales son útiles para el tratamiento o alivio del dolor, inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación (ver D1, reivindicaciones 1- 27, página 37, línea 6 – página 40, línea 9). El problema a resolverse por la presente solicitud con respecto a este antecedente es el de proporcionar antagonistas PGE₂ adicionales.

Los compuestos de la fórmula I según la presente reivindicación 1 difieren de los derivados de carboxamida conocidos en que el grupo carboxílico sobre el anillo de fenilo está en la posición para con respecto al grupo enlazador, mientras que en D1, los grupos correspondientes están en configuración orto (compare con D1, reivindicación 1, líneas 14- 15). No existe sugerencia alguna en el estado de la técnica que hubiera instado a la persona experta en contemplar tal cambio estructural de los compuestos conocidos con el fin de producir más antagonistas PGE₂.

Por consiguiente, la materia de la reivindicación 1 (compuestos de la fórmula I) como también aquella de las reivindicaciones 13 y 14 (composiciones farmacéuticas que

comprenden compuestos de fórmula I), 15 (método para el tratamiento de mamíferos con compuestos de la fórmula I), 16 (uso de los compuestos de la fórmula I como un medicamento), 17 (uso de los compuestos de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones de enfermedades mediadas por la prostaglandina) y 18 (combinación que contiene compuestos de la fórmula), cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 33(3) del PCT.

4. Las reivindicaciones 2- 12 se relacionan con realizaciones en particular de la reivindicación 1. Por lo tanto, también cumplen con los criterios establecidos en el Artículo 33(3) del PCT.

SECCIÓN VIII

1. El término “aproximadamente” (*about*) en relación con rangos (página 28, líneas 10- 12) como también la frase “y similares” (página 27, línea 40) vuelven poco claro el alcance de la solicitud (Artículo 6 del PCT).

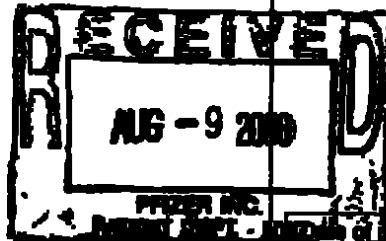
PATENT COOPERATION TREATY

130
183

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07850
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

(day/month/year)

04.08.2005

Applicant's or agent's file reference
PC32241A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2005/001134

International filing date (day/month/year)
22.04.2005

Priority date (day/month/year)
04.05.2004

Applicant
PFIZER JAPAN 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/801).

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-80299 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523655 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4466

Authorized Officer

Parriche, S

Tel. +49 89 2369-7800



181
184

PATENT COOPERATION TREATY

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 PC32241A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/IB2005/001134	International filing date (day/month/year) 22.04.2005	Priority date (day/month/year) 04.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C235/42 C07D213/69 A61K31/166 A61K31/4412 A61P29/00		
Applicant PFIZER JAPAN INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by the International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 6 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 electronic 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 report ☐ 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 20.08.2005	Date of completion of this report 04.08.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: 823650 apmu d Fax +49 89 2369 - 4455	Authorized officer Grammenoudi, S Telephone No. +49 89 2369-8324 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001134

182
185

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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-83 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 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/IB2005/001134

183
186

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. 15,16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15,16 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 (specify):

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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.

12A
187

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY.**

International application No.
PCT/B2005/001134

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	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14,17-18
	No: Claims	15,16

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

SECTION III

1. Claims 15 and 16 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].
2. For the assessment of present claims 15 and 16 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

SECTION V

D1= WO-A-00/20371

1. The present application relates to ortho substituted aryl or heteroaryl amide derivatives, their use and compositions comprising them.
2. The subject-matter of present claims 1-18 is not disclosed in the art and meets therefore the requirements of Art. 33(2) PCT.
3. Document D1 cited in the description on page 1, lines 17-18 is considered to represent the closest state of the art. It discloses compounds represented by formula II which act as antagonists of prostaglandin E receptors including PGE₂ receptors and are useful for the treatment or alleviation of pain inflammation, and other inflammation-associated disorders (see D1, claims 1-27, page 37, line 6 -page 40, line 9). The problem to be solved by the present application with respect to this prior art is to provide further PGE₂ antagonists.

The compounds of formula I according to present claim 1 differ from the known

carboxamide derivatives in that the carboxylic group on the phenyl ring is in the para position with respect to the linking group, whereas in D1 the corresponding groups are ortho configured (cf. D1, claim 1, lines 14-15). There is no suggestion in the art which would have prompted the skilled person to contemplate such a structural change of the known compounds in order to arrive at further PGE₂ antagonists.

Accordingly, the subject-matter of claim 1 (compounds of formula I) as well as that of claims 13 and 14 (pharmaceutical compositions comprising compounds of formula I), 15 (method for the treatment of mammals with compounds of formula I), 16 (use of compounds of formula I as medicament), 17 (use of compounds of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment of disease conditions mediated by prostaglandin) and 18 (combination containing compounds of formula I) meets the requirements of Article 33(3) PCT.

4. Claims 2-12 concern particular embodiments of claim 1. Thus, they also fulfil the criteria of Art. 33(3) PCT.

SECTION VIII

1. The term "about" in connection with ranges (cf. page 28, lines 10-12) as well as the phrase "and the like" (cf. page 27, line 40) render the scope of the application unclear (Art. 6 PCT).



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha 01 NOV. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

91

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 198

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 111355
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001134
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2004
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2224
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 DEC. 2008

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado