



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PCT
07-62887

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE PIRIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LAS PROSTAGLANDINAS

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, Inglaterra

AGL K 31/44

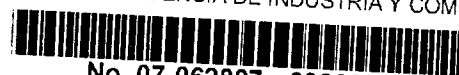
APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 21 de Junio de 2007

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062887- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:41:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000095

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley

Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT

☐

C.E. ☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PÁGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

PCT (86)

5

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/014061

Fecha Diciembre 22, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/066968

Fecha Junio 29, 2006

6

Título (54) COMPUESTOS DE PIRIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON LAS PROSTAGLANDINAS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/79, 213/80, 413/12, 401/04; A61K
31/44; A61P 29/00, 25/00, 9/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

GB

(32) Fecha

Diciembre 23, 2004

Abril 26, 2005

Diciembre 2, 2005

(31) Número de Solicitud

0428263.8

0508458.7

0524675.6

9

Comprobante de pago No. 07 - 49.156

Fecha 20 de junio de 2007

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.
- ☐ 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/014061

GERARD MARTIN PAUL GIBLIN

New Frontiers Science Park South

Third Ave

Harlow, Essex, CM19 5AW GB

Nacionalidad: Británica

ADRIAN HALL

New Frontiers Science Park South

Third Ave

Harlow, Essex, CM19 5AW GB

Nacionalidad: Británica

DAVID NIGEL HURST

New Frontiers Science Park South

Third Ave

Harlow, Essex, CM19 5AW GB

Nacionalidad: Británica

DEREK ANTHONY RAWLINGS

New Frontiers Science Park South

Third Ave

Harlow, Essex, CM19 5AW GB

Nacionalidad: Británica

TIZIANA SCOCCITTI

New Frontiers Science Park South

Third Ave

Harlow, Essex, CM19 5AW GB

Nacionalidad: Italiana

17
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062887- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:41:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,156
FECHA : JUNIO 20 DE 2007

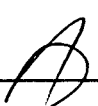
***** CONSIGNACION *****

CITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARITE RAISDECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	52331062	19/06/2007	3,603,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

CON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____ 

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

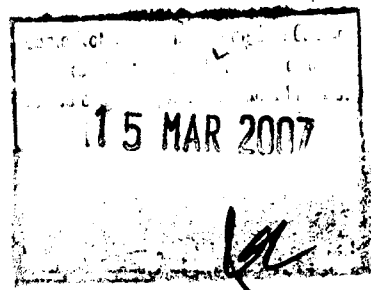
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público



CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

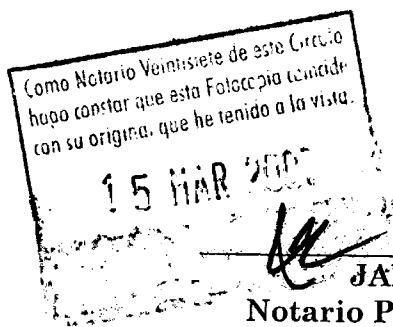
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



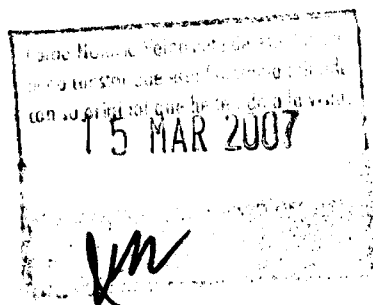
APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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



5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté the/le **14 August 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/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



A handwritten signature in dark ink, appearing to be "J. Garbrah", 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.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

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.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

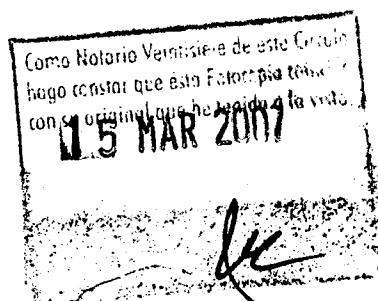
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, 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:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 June 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/066968 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/79 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(74) Agent: STEVENSON, Dian, Elizabeth; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/014061

(22) International Filing Date:

21 December 2005 (21.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(30) Priority Data:

0428263.8 23 December 2004 (23.12.2004) GB
0508458.7 26 April 2005 (26.04.2005) GB
0524675.6 2 December 2005 (02.12.2005) GB

(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, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GIBLIN, Gerard, Martin, Paul** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **HALL, Adrian** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **HURST, David, Nigel** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **RAWLINGS, Derek, Anthony** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **SCOCITTI, Tiziana** [IT/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

Declarations under Rule 4.17:

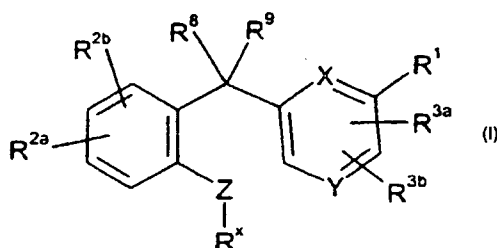
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

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

(54) Title: PYRIDINE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PROSTAGLANDIN MEDIATED DISEASES



(57) Abstract: Compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof: wherein X, Y, Z, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R⁸, R⁹, and R^x are as defined in the specification, a process for the preparation of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and the use of such compounds in medicine (EP,- receptor antagonists).

8

WO 2006/066968 A1

9

PYRIDINE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PROSTAGLANDIN MEDIATED DISEASES

This invention relates to pyridine compounds, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine, in particular
5 their use in the treatment of conditions mediated by the action of PGE₂ at the EP₁ receptor.

Prostaglandin receptors, including the EP₁₋₄, DP, FP IP and TP receptors are the effector proteins for the products (prostaglandins) downstream of COX-1/2 activation (PGE₂, PGD₂, PGF_{2a}, PGI₂ and thromboxane respectively). The NSAIDS (non-
10 steroidal anti-inflammatory drugs) are indiscriminate cyclooxygenase inhibitors and reduce the levels of these prostaglandins. This in turn reduces the action of the prostaglandins at their respective receptors. In view of the relatively large number of receptors affected, the pharmacology of the NSAIDS is complex.

15 The EP₁ receptor is a 7-transmembrane receptor and its natural ligand is the prostaglandin PGE₂. PGE₂ also has affinity for the other EP receptors (types EP₂, EP₃ and EP₄). The EP₁ receptor is associated with smooth muscle contraction, pain (in particular inflammatory, neuropathic and visceral), inflammation, allergic activities, renal regulation and gastric or enteric mucus secretion.

20

We have now found a novel group of compounds which bind with high affinity to the EP₁ receptor. These compounds are antagonists of the EP₁ receptor.

A number of review articles describe the characterization and therapeutic relevance of the
25 prostanoid receptors as well as the most commonly used selective agonists and antagonists: *Eicosanoids; From Biotechnology to Therapeutic Applications*, Folco, Samuelsson, Maclof, and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chap. 14, 137-154 and *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1996, 14, 83-87 and *Prostanoid Receptors, Structure, Properties and Function*, S. Narumiya et al, *Physiological Reviews* 1999, 79(4), 1193-126.

30 An article from *The British Journal of Pharmacology*, 1994, 112, 735- 740 suggests that Prostaglandin E₂ (PGE₂) exerts allodynia through the EP₁ receptor subtype and hyperalgesia through EP₂ and EP₃ receptors in the mouse spinal cord. Furthermore an article from *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107 (3), 325 shows that in the EP₁ knock-out mouse pain-sensitivity responses are reduced by approximately 50%. Two papers from *Anesthesia and Analgesia* have shown that (2001, 93, 1012-7) an EP₁ receptor antagonist (ONO-8711)
35 reduces hyperalgesia and allodynia in a rat model of chronic constriction injury, and that (2001, 92, 233-238) the same antagonist inhibits mechanical hyperalgesia in a rodent model of post-operative pain. S. Sarkar et al in *Gastroenterology*, 2003, 124(1), 18-25 demonstrate the efficacy of EP₁ receptor antagonists in the treatment of visceral pain in a human model of
40 hypersensitivity. In *The American Physiological Society* (1994, 267, R289-R-294), studies suggest that PGE₂-induced hyperthermia in the rat is mediated predominantly through the EP₁ receptor.

10

The TP (also known as TxA_2) receptor is a prostanoid receptor subtype stimulated by the endogenous mediator thromboxane. Activation of this receptor results in various physiological actions primarily incurred by its platelet aggregatory and smooth muscle constricting effects, thus opposing those of prostacyclin receptor activation.

TP receptors have been identified in human kidneys (G.P. Brown *et al*, *Prostaglandins and other lipid mediators*, 1999, 57, 179-188) in the glomerulus and extraglomerular vascular tissue. Activation of TP receptors constricts glomerular capillaries and suppresses glomerular filtration rates (M.D. Breyer *et al*, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2000, 9, 23-29), indicating that TP receptor antagonists could be useful for renal dysfunction in glomerulonephritis, diabetes mellitus and sepsis.

Activation of TP receptors induces bronchoconstriction, increase in microvascular permeability, formation of mucosal oedema and mucus secretion, typical characteristic features of bronchial asthma (T. Obata *et al*, *Clinical Review of Allergy*, 1994, 12(1), 79-93). TP antagonists have been investigated as potential asthma treatments resulting in, for example, orally active Seratrodast (AA-2414) (S. Terao *et al*, *Yakugaku Zasshi*, 1999, 119(5), 377-390). Ramatroban is another TP receptor antagonist currently undergoing phase III clinical trials as an anti-asthmatic compound.

Antagonists at the TP receptor have been shown to have a gastroprotective effect. In rats it has been shown that SQ 33961 and BM 13505 inhibit gastric lesions induced by taurocholate acid, aspirin or indomethacin (E.H. Ogletree *et al*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1992, 263(1), 374-380).

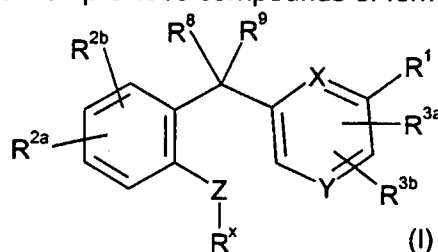
Certain compounds of the present invention also exhibit antagonism at the TP receptor and are therefore indicated to be useful in treating conditions mediated by the action of thromboxane at the TP receptor. Such conditions include those disclosed in WO 2004/039807 (Merck Frosst Canada & Co) which is incorporated herein by reference, and include respiratory diseases e.g. asthma, allergic diseases, male erectile dysfunction, thrombosis, renal disorders and gastric lesions.

WO 96/06822 (7 March 1996), WO 96/11902 (25 April 1996), EP 752421-A1 (8 January 1997), WO 01/19814 (22 March 2001), WO 03/084917 (16 October 2003), WO 03/101959 (11 December 2003), WO 2004/039753 (13 May 2004), WO 2004/083185 (30 September 2004), WO 2005/037786 (28 April 2005), WO 2005/037793 (28 April 2005), WO 2005/037794 (28 April 2005), WO 2005/040128 (6 May 2005), WO 2005/054191 (16 June 2005) and WO2005/108369 (17 November 2005) disclose compounds as being useful in the treatment of prostaglandin mediated diseases.

- P. Lacombe *et al* (220th National Meeting of The American Chemical Society, Washington D.C., USA, 20-24 August, 2000) disclosed 2,3-diarylthiophenes as ligands for the human EP₁ prostanoid receptor. Y. Ducharme *et al* (18th International Symposium on Medicinal Chemistry; Copenhagen, Denmark and Malmo, Sweden; 15th-19th August 2004) disclosed 2,3-diarylthiophenes as EP₁ receptor antagonists. Y. Ducharme *et al*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15(4): 1155 also discloses 2,3-diarylthiophenes as selective EP₁ receptor antagonists.

- DT 2602340 A1 discloses certain benzyl picolinic acid derivatives as hypotensive agents and dopamine β -hydroxylase inhibitors.

Accordingly the present invention provides compounds of formula (I):



wherein:

- X is N and Y is CH, or X is CH and Y is N;
Z is O, S, SO or SO₂;
R¹ is CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazole or CH₂tetrazole;
R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from hydrogen, halo, CN, SO₂alkyl, SR⁵, NO₂, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;
R^{3a} and R^{3b} are each independently selected from hydrogen, halo, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or NR¹⁰R¹¹;
R^x is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b-heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b-bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b-aryl;
R⁴ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;
R⁵ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;
R⁶ is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl;
R⁷ is optionally substituted alkyl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heterocycloxy or optionally substituted aryloxy;
R⁸ is hydrogen, fluorine or alkyl;
R⁹ is hydrogen, hydroxy, fluorine or alkyl;
or R⁸ and R⁹ together with the carbon to which they are attached form a cycloalkyl ring, optionally containing up to one heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl; or R⁸ and R⁹ together with the carbon to which they are attached form a carbonyl group;

12

Q^a and Q^b are each independently selected from hydrogen, CH₃ and fluorine;
R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from hydrogen or alkyl; or R¹⁰ and R¹¹
together with the nitrogen to which they are attached form an aliphatic heterocyclic ring,
optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl;
5 and derivatives thereof.

Optional substituents for alkyl, alkenyl or alkynyl groups include OH, CO₂R^y, NR^yR^z, (O), OC₁₋₆alkyl or halo, wherein R^y and R^z are independently selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl. An
alkyl group may be substituted by one or more optional substituents, for example up to 5, 4, 3,
10 or 2 optional substituents.

Optional substituents for aryl, heteroaryl or heterocyclyl moieties as a group or part of a group
are selected from optionally substituted C₁₋₆alkyl, optionally substituted C₁₋₆alkoxy and halogen.
15 Suitably Z is O.

Suitably R¹ is CO₂H, CONHSO₂R⁶ or tetrazole. In one aspect R¹ is CO₂H.

In one aspect R^{2a} and R^{2b} independently represents hydrogen, halo, optionally substituted
20 alkyl, optionally substituted alkoxy, CN, SO₂alkyl, SR⁵, or NO₂.

Suitably R^{2a} is hydrogen.

Suitably R^{2b} is selected from halogen e.g. Cl.
25

Preferably R^{2b} is positioned 1,4- relative to the Z substituent and 1,3- relative to the
methylene pyridyl moiety.

Suitably R^{3a} and R^{3b} are each independently selected from hydrogen, methyl or chloro. In
one aspect R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is hydrogen, chloro or methyl. In another aspect R^{3a}
30 and R^{3b} are each hydrogen.

In one embodiment in which X is N and Y is CH, R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is methyl, the
methyl group is not positioned ortho relative to the R¹ group.
35

When X or Y is CH, the hydrogen may be replaced by R^{3a} or R^{3b}.

In one embodiment, X is N and Y is CH.

40 In one aspect, when X is N and Y is CH then R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is hydrogen. In
another aspect, when X is N and Y is CH then R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is CH₃ and is
positioned on the carbon atom in the para position relative to the R¹ group. In another

13

aspect, when X is N and Y is CH then R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is chloro and is positioned on the carbon atom in the meta position relative to the R¹ group.

5 Suitably when R^x represents optionally substituted alkyl this group is C₃₋₈alkyl, for example 1-methylethyl, 2-methylpropyl, 2-ethylbutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethylene, cyclopentylmethylene, and cyclohexylmethylene. In one aspect the alkyl group is unsubstituted.

10 Suitably when R^x represents optionally substituted alkenyl this group is C₃₋₈alkenyl, for example 2-methyl-2-propen-1-yl. In one aspect the alkenyl group is unsubstituted.

Suitably when R^x represents optionally substituted alkynyl this group is C₃₋₈alkynyl.

15 When R^x represents optionally substituted CQ^aQ^b-heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b-bicyclic heterocyclyl or optionally substituted CQ^aQ^b-aryl, suitably R^x includes optionally substituted CH₂-heterocyclyl, optionally substituted CH₂-bicyclic heterocyclyl or optionally substituted CH₂-aryl e.g optionally substituted CH₂-phenyl. Optional substituents when R^x is CH₂-phenyl include one, two or three substituents each independently selected from Cl and F.

20

In one aspect R^x represents C₃₋₈alkyl, C₃₋₈alkenyl, or optionally substituted CH₂-phenyl.

Suitably R⁴ includes hydrogen and C₁₋₆alkyl. In one aspect R⁴ is hydrogen or C₁₋₃alkyl.

25 Suitably R⁵ includes hydrogen and C₁₋₆alkyl. In one aspect R⁵ is hydrogen and C₁₋₃alkyl.

Suitably R⁶ is optionally substituted C₁₋₆alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl. In one aspect R⁶ is optionally substituted C₁₋₄alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl.

30

When R⁶ is optionally substituted aryl, suitably it is optionally substituted phenyl.

Suitable optional substituents when R⁶ is phenyl include halogen, e.g. chloro and bromo, OC₁₋₄alkyl, and NHCOC₁₋₄alkyl.

35

When R⁶ is optionally substituted heterocyclyl in one aspect it is optionally substituted isoxazolyl, e.g. 3,5-dimethylisoxazol-4-yl.

Suitably R⁷ includes C₁₋₆alkyl, heteroaryl, heterocyclyl or phenyl.

40

Suitably R⁸ includes hydrogen.

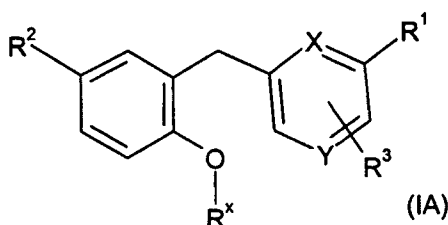
14

Suitably R^9 includes hydrogen.

Suitably Q^a is hydrogen.

5 Suitably Q^b is hydrogen.

In one aspect the compound of formula (I) is a compound of formula (IA):



10 wherein:

X is N and Y is CH, or X is CH and Y is N;

R^1 is CO_2H , $CONHSO_2R^6$, or tetrazole;

R^2 is halogen;

R^3 is hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl;

15 R^x is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b -heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b -bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b -aryl;

R^6 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl; and

20 Q^a and Q^b are each independently selected from hydrogen, CH_3 and fluorine; and derivatives thereof.

Optional substituents for alkyl, alkenyl or alkynyl groups include OH , CO_2R^y , NR^yR^z , (O) , $OC_{1-6}alkyl$ or halo, wherein R^y and R^z are independently selected from hydrogen and $C_{1-6}alkyl$. An alkyl group may be substituted by one or more optional substituents, for example up to 5, 4, 3, or 2 optional substituents.

25

Optional substituents for aryl, heteroaryl or heterocyclyl moieties as a group or part of a group are selected from optionally substituted $C_{1-6}alkyl$, optionally substituted $C_{1-6}alkoxy$ and halogen.

30

In one embodiment R^1 is CO_2H .

In one aspect R^2 is chlorine.

35 Suitably R^3 is hydrogen, chloro or methyl, particularly hydrogen.

In one embodiment in which X is N and Y is CH, R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is methyl, the methyl group is not positioned ortho relative to the R^1 group.

15

In one embodiment, X is N and Y is CH.

When X or Y is CH, the hydrogen may be replaced by R³.

5

In one aspect, when X is N and Y is CH then R³ is hydrogen. In another aspect, when X is N and Y is CH then R³ is CH₃ and is positioned on the carbon atom in the para position relative to the R¹ group. In yet another aspect, when X is N and Y is CH then R³ is chloro and is positioned on the carbon atom in the meta position relative to the R¹ group.

10

Suitably R^x is optionally substituted C₃₋₈alkyl, optionally substituted C₃₋₈alkenyl, optionally substituted C₃₋₈alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b-heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b-bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b-aryl. In one aspect R^x is optionally substituted C₃₋₈alkyl, optionally substituted C₃₋₈alkenyl, or optionally substituted CH₂-phenyl. In yet another aspect R^x is C₃₋₈alkyl, C₃₋₈alkenyl, or optionally substituted CH₂-phenyl. In a more particular aspect, R^x is optionally substituted CH₂-phenyl.

15

Optional substituents when R^x is substituted CH₂-phenyl include one, two or three substituents each independently selected from Cl and F. More particularly, when R^x is substituted CH₂-phenyl, the phenyl group may be optionally substituted at the 4-position relative to the methylene moiety with a chlorine atom and at the 2-position relative to the methylene moiety with a fluorine atom.

20

Suitably R⁶ is optionally substituted C₁₋₆alkyl, optionally substituted phenyl, or optionally substituted heterocyclyl. Suitable optional substituents when R⁶ is phenyl include halogen, e.g. chloro and bromo, OC₁₋₄alkyl, and NHCOC₁₋₄alkyl. When R⁶ is optionally substituted heterocyclyl in one aspect it is optionally substituted isoxazolyl, e.g. 3,5-dimethylisoxazol-4-yl.

25

Suitably Q^a and Q^b are each hydrogen.

30

In a more particular aspect, the compound of formula (I) is a compound of formula (IA) wherein:

X is N and Y is CH;

R¹ is CO₂H, CONHSO₂R⁶, or tetrazole;

35

R² is halogen;

R³ is hydrogen;

R^x is alkyl, alkenyl, or -CH₂-aryl, wherein said aryl group is optionally substituted by one or more halogen atoms;

R⁶ is alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl wherein the optional substituents on the aryl and heterocyclyl groups are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkoxy;

40

and derivatives thereof.

In one embodiment R¹ is CO₂H.

5 In another embodiment, R² is chlorine.

In a further embodiment, R^x represents -CH₂-aryl, wherein said aryl group is optionally substituted by one or more halogen atoms, particularly -CH₂-phenyl, wherein said phenyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms.

10

Even more particularly, R^x represents CH₂-phenyl substituted with one, two or three halogen atoms each independently selected from Cl and F. More particularly, when R^x is substituted CH₂-phenyl, the phenyl group may be optionally substituted at the 4-position relative to the methylene moiety with a chlorine atom and at the 2-position relative to the

15

Compounds of formula (I) include the compounds of examples 1 to 41 and derivatives thereof.

20

In one embodiment, compounds of the invention do not include:

5-[(5-chloro-2-[(2,6-difluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylic acid;

6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-[(3,5-dichlorophenyl)sulphonyl]-2-pyridinecarboxamide;

25

6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-[(4-methoxyphenyl)sulphonyl]-2-pyridine-carboxamide;

6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-methyl-2-pyridinecarboxylic acid; and/or

6-[(5-Chloro-2-[(1,1-dimethylethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid.

30

In a more particular embodiment, compounds of the invention do not include:

5-[(5-chloro-2-[(2,6-difluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylic acid;

6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-[(3,5-dichlorophenyl)sulphonyl]-2-pyridinecarboxamide; and/or

6-[(5-Chloro-2-[(1,1-dimethylethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid.

35

An example of a compound of formula (I) is 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid or a derivative thereof, particularly a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Pharmaceutically acceptable derivatives include salts formed with sodium, methanesulfonic acid or

40

tris(hydroxymethyl)aminomethane (trometamol).

Derivatives of the compound of formula (I) include salts, solvates (including hydrates), solvates (including hydrates) of salts, esters and polymorphs of the compound of formula

(I). Derivatives of the compounds of formula (I) include pharmaceutically acceptable derivatives.

5 It is to be understood that the present invention encompasses all isomers of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives, including all geometric, tautomeric and optical forms, and mixtures thereof (e.g. racemic mixtures). Where additional chiral centres are present in compounds of formula (I), the present invention includes within its scope all possible diastereoisomers, including mixtures thereof. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer
10 may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses.

The present invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to the compounds of formula (I), except that one or more atoms are replaced by an atom
15 having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I and ^{125}I .

20 Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable derivatives (e.g. salts) of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and/or ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue
25 distribution assays. ^3H and ^{14}C are considered useful due to their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are considered useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are considered useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Substitution with heavier isotopes such as ^2H can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic
30 stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, are considered useful in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula (I) of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

35

The following definitions are used herein unless otherwise indicated.

The term "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or solvate of salt or ester of the compounds of formula (I),
40 or any other compound which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I). In one aspect the term "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of

salt. In an alternative aspect the term "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt.

18

5 It will be appreciated that, for pharmaceutical use, the derivatives referred to above will be pharmaceutically acceptable derivatives, but other derivatives may find use, for example in the preparation of compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

10 Pharmaceutically acceptable salts include those described by Berge, Bighley and Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic bases include
15 salts of primary, secondary, and tertiary amines; substituted amines including naturally occurring substituted amines; and cyclic amines. Particular pharmaceutically acceptable organic bases include arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine,
20 isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS, trometamol) and the like. Salts may also be formed from basic ion exchange resins, for example polyamine resins. When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable acids,
25 including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, ethanedisulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, pamoic, pantothenic, phosphoric, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like.

30 The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and may be optionally hydrated or solvated. This invention includes in its scope stoichiometric hydrates as well as compounds containing variable amounts of water.

35 Suitable solvates include pharmaceutically acceptable solvates, such as hydrates.

Solvates include stoichiometric solvates and non-stoichiometric solvates.

40 The terms "halogen" or "halo" are used to represent fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term "alkyl" as a group or part of a group means a straight, branched or cyclic alkyl group or combinations thereof. Unless hereinbefore defined, examples of alkyl include C₁.

alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, 1,1-dimethylethyl, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl or combinations thereof such as cyclopropylmethylene, cyclohexylmethylene and cyclopentylmethylene.

19

- 5 When used herein the term "cycloalkyl" means a cyclic alkyl group comprising up to eight carbon atoms in a ring.

The term "alkenyl" means linear or branched structures and combinations thereof, of the indicated number of carbon atoms, having at least one carbon-to-carbon double bond, wherein hydrogen may be replaced by an additional carbon to carbon double bond. C₃-alkenyl, for example, includes 2-methyl-2-propenyl and the like.

The term "alkynyl" means linear or branched structures and combinations thereof, of the indicated number of carbon atoms, having at least one carbon-to-carbon triple bond. C₃-alkynyl, for example, includes propynyl and the like.

The term "alkoxy" as a group or as part of a group means a straight, branched or cyclic chain alkoxy group. Unless hereinbefore defined "alkoxy" includes C₁₋₈alkoxy, e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy, iso-butoxy, t-butoxy, pentoxy, hexyloxy, cyclopentoxy or cyclohexyloxy. In one aspect "alkoxy" is C₁₋₆ alkoxy.

The term "heterocyclyl" as a group or as part of a group means an aromatic or non-aromatic five or six membered ring which contains from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur and unsubstituted or substituted by, for example, up to three substituents, preferably one or two substituents. Examples of 5-membered heterocycles include furan, tetrahydrofuran, thiophene, tetrahydrothiophene, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, dioxolane, oxazole, thiazole, imidazole, imidazoline, imidazolidine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, isoxazole, isothiazole, oxadiazole, triazole, thiadiazole, and tetrazole. Examples of 6-membered heterocycles include pyran, tetrahydropyran, pyridine, piperidine, dioxane, morpholine, dithiane, thiomorpholine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, and triazine.

The term "heterocyclyloxy" as a group or as part of a group refers to an "-O-heterocyclyl" group, wherein the term "heterocyclyl" is as defined above.

The term "aliphatic heterocyclyl" as a group or as part of a group means an aliphatic five or six membered ring which contains 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur and is unsubstituted or substituted by, for example, up to three substituents, preferably one or two substituents.

The term "aryl" as a group or part of a group means a 5- or 6-membered aromatic ring, for example phenyl, or a 7 to 12 membered bicyclic ring system where at least one of the

rings is aromatic, for example naphthyl. An aryl group may be optionally substituted by one or more substituents, for example up to 4, 3 or 2 substituents. Preferably the aryl group is phenyl.

20

- 5 The term "aryloxy" as a group or as part of a group refers to an "-O-aryl" group, wherein the term "aryl" is as defined above.

- The term "heteroaryl" as a group or as part of a group means a monocyclic five or six membered aromatic ring, or a fused bicyclic aromatic ring system comprising two of such
- 10 monocyclic five or six membered aromatic rings. These heteroaryl rings contain one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, where N-oxides, sulfur oxides and sulfur dioxides are permissible heteroatom substitutions. A heteroaryl group may be optionally substituted by one or more substituents, for example up to 3 or up to 2 substituents. Examples of "heteroaryl" used herein include furyl, thienyl, pyrrolyl,
- 15 imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, and indazolyl.

- The term "bicyclic heterocyclyl" when used herein means a fused bicyclic aromatic or non-
- 20 aromatic bicyclic heterocyclyl ring system comprising up to four, preferably one or two, heteroatoms each selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Each ring may have from 4 to 7, preferably 5 or 6, ring atoms. A bicyclic heteroaromatic ring system may include a carbocyclic ring. Examples of bicyclic heterocyclyl groups include quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, pyridopyrazinyl, benzoxazolyl, benzothiophenyl, benzimidazolyl,
- 25 benzothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiadiazolyl, indolyl, benztriazolyl or naphthyridinyl.

- When the heteroatom nitrogen replaces a carbon atom in an alkyl group, or when nitrogen is present in a heteroaryl, heterocyclyl or bicyclic heterocyclyl group, the nitrogen atom will, where appropriate be substituted by one or two substituents selected from hydrogen and
- 30 C₁₋₈alkyl, preferably hydrogen and C₁₋₆alkyl, more preferably hydrogen.

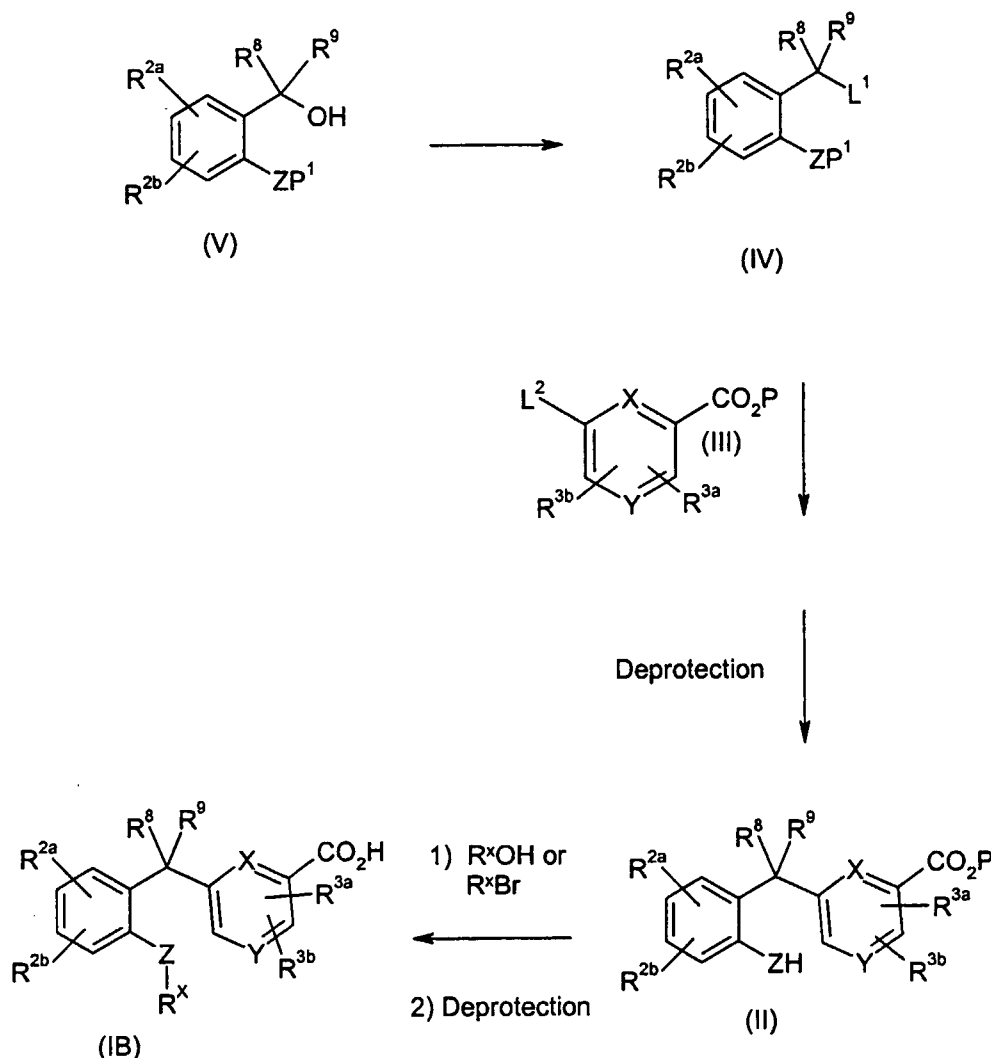
- Compounds of formula (I) can be prepared as set forth in the following scheme and in the examples. The following processes form another aspect of the present invention.

35

For example, compounds of formula (I) wherein R¹ is CO₂H, hereinafter referred to as compounds of formula (IB), may be prepared by the general route shown in Scheme I below:

Scheme I

40



wherein L^1 and L^2 are halo groups, selected for example from bromo and iodo;
 X , Y , Z , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^8 , R^9 , and R^x are as defined for compounds of formula (I); and
 5 P and P^1 are protecting groups.

Compounds of formula (IB) may be prepared from an intermediate of formula (II) by reaction with a suitable source of R^x wherein R^x is as defined for a compound of formula (I). Suitable sources of R^x include R^xOH , R^xBr , R^xOTs and R^xOMs . Suitable reaction
 10 conditions when the source of R^x is R^xBr include heating in the presence of a base e.g. potassium carbonate in a suitable solvent e.g. acetone or N,N -dimethylformamide, followed by removal of protecting group P . Alternatively the compound of formula (IB) may be prepared by the reaction with R^xOH under Mitsunobu conditions
 (Ph₃P/diisopropylazodicarboxylate) (O. Mitsunobu *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40, 935
 15 (1967); O. Mitsunobu, Y. Yamada, *ibid.* 2380), followed by removal of the protecting group P .

Suitable protecting groups will be known to the skilled person. Suitably P is C_{1-4} alkyl or optionally substituted benzyl.

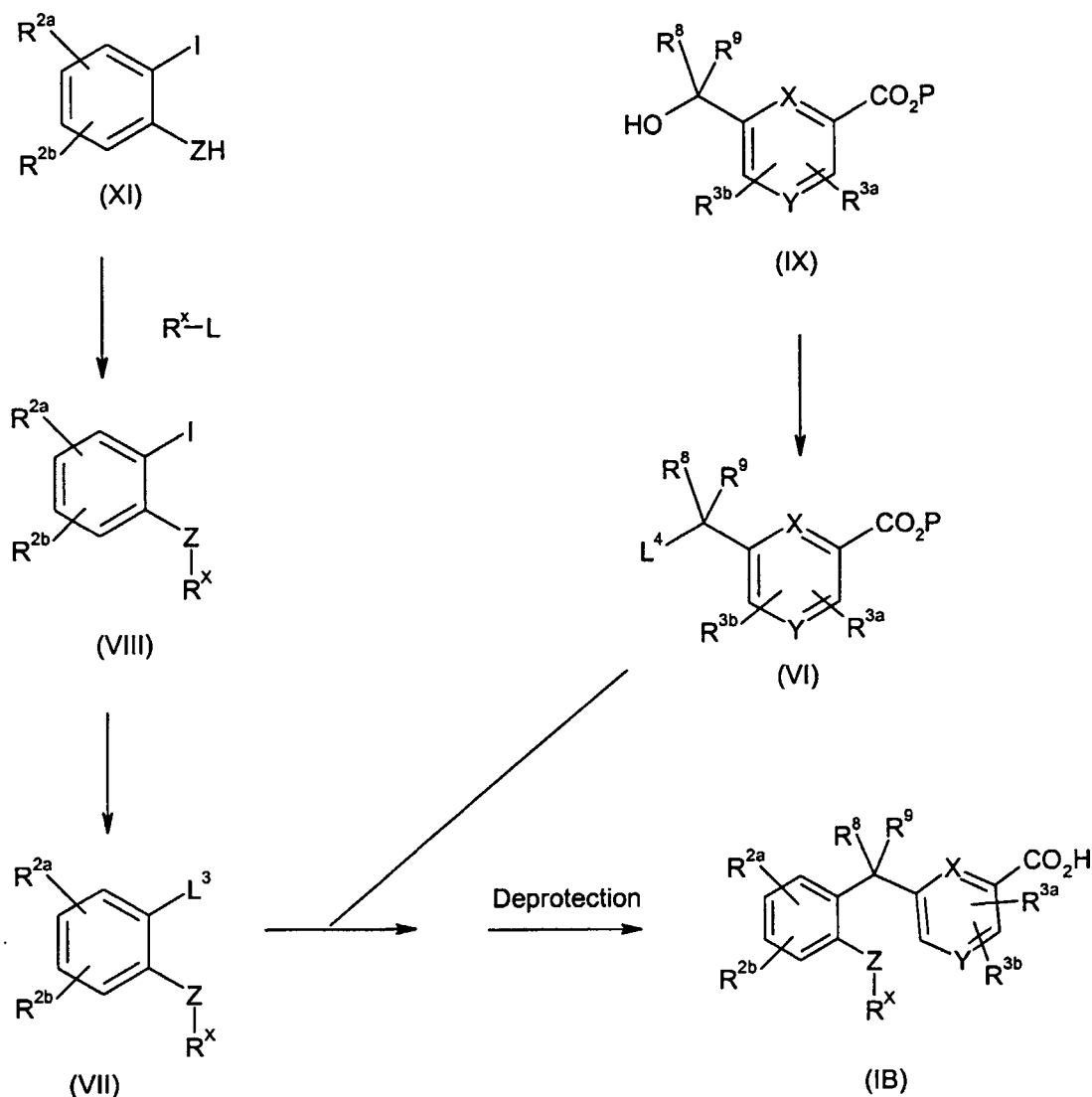
Suitable deprotection methods will be known to the skilled person. Conditions for the deprotection of an ester to give the corresponding carboxylic acid are known to those skilled in the art and include heating in the presence of a suitable base, e.g. aqueous sodium hydroxide, in a solvent e.g. an alcohol.

Suitable conditions for the reaction of a compound of formula (III) with a compound of formula (IV) to give a compound of formula (II) include treating the compound of formula (IV) with activated zinc in a suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran, and adding the resulting reagent to the compound of formula (III) in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

Suitably P^1 is benzyl when Z is O. Removal of the protecting group P^1 can be achieved by heating with sodium methanethiolate in N,N-dimethylformamide. The skilled person will recognise that this procedure may also result in the loss of the P group. A protecting group may be replaced by conventional means.

Alternatively compounds of formula (I) wherein R^1 is CO_2H [compounds of formula (IB)], may be prepared by the general route shown in Scheme II:

Scheme II



- 5 wherein P is a protecting group (e.g. methyl or ethyl), L is a leaving group (e.g. Br), L^3 is an activating group e.g. boronic acid or a boronic ester, L^4 is a leaving group (e.g. Cl), and X, Y, Z, R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^8 , R^9 , and R^x are as defined for compounds of formula (I).

- 10 Compounds of formula (IB) may be prepared by reaction of an intermediate of formula (VI) with an intermediate of formula (VII). Suitably the intermediate of formula (VII) is a boronic acid [L^3 is $B(OH)_2$] or a boronic ester [L^3 is e.g. 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane]. Suitably L^4 of the compound of formula (VI) is chloro. Suitable reaction conditions when (VII) is a boronic acid or ester and L^4 of the compound of formula (VI) is chloro include heating the intermediates in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and
- 15 a base, e.g. potassium carbonate, in a suitable solvent system (e.g. from 1:1 to 15:1 toluene/ethanol), followed by removal of protecting group P.

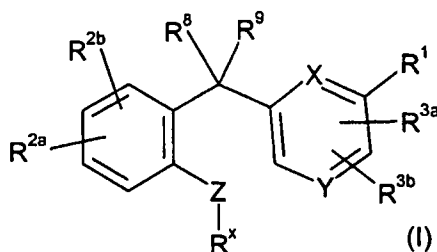
Intermediates of formula (VII) when L^3 is $B(OH)_2$ may be prepared according to conventional methods from the corresponding iodobenzene of formula (VIII) by treatment with isopropylmagnesium bromide followed by trimethyl borate in a suitable solvent such as tetrahydrofuran under anhydrous conditions in an inert atmosphere. Intermediates of formula (VII) when L^3 is a boronic ester may be prepared under similar conditions, and by using, for example, isopropyltetramethyldioxaborolane instead of trimethyl borate.

Intermediates of formula (VIII) may be prepared, for example, by the reaction of a compound of formula (XI) with R^xL . Suitable reaction conditions include heating the compounds together in the presence of a base (e.g. potassium carbonate) in a suitable solvent, for example acetone. The skilled person will appreciate that when Z is SO or SO_2 , the alkylation step is carried out when Z is S, and the sulfur is then oxidised to the required oxidation state by conventional means at an appropriate stage in the synthesis.

Intermediates of formula (VI) where L^4 is chloro may be prepared, for example, from the corresponding hydroxy intermediate of formula (IX). Suitable reaction conditions include reacting the compound of formula (IX) with thionyl chloride in a suitable solvent such as dichloromethane.

It will be recognised to those skilled in the art that the compounds of formula (I) wherein R^1 is other than CO_2H can be derived from the carboxylic acid (IB). Compounds wherein R^1 is an acylsulfonamide, can be prepared by activation of the carboxylic acid, for example by forming the acid chloride (for example by reaction of the carboxylic acid with thionyl chloride) followed by reaction with a sulfonamide respectively. Other derivatives may be accessed by using the Curtius reaction (P.A.S. Smith, *Org. React.* 3, 337-449 (1946) and J.H. Saunders, R. J. Slocombe, *Chem. Rev.* 43, 205 (1948)), followed by deprotection of the resulting carbamate and reaction with a carboxylic acid derivative such as an acid chloride. Compounds where a methylene group has been inserted between the pyridine ring and the carboxylic acid group may be prepared using the Arndt-Eistert reaction (F. Arndt, B. Eistert, *Ber.* 68, 200 (1935), W. E. Bachmann, W. S. Struve, *Org. React.* 1, 38-62 (1942), G. B. Gill, *Comp. Org. Syn.* 3, 888-889 (1991), T. Aoyama, *Tetrahedron Letters*, 21, 4461 (1980)). It will be recognised to those skilled in the art that tetrazoles may be formed from carboxylic acids by converting the carboxylic acid to the primary amides, for example by reaction with sulfonyl chloride followed by ammonia, followed by dehydration of the amide to the nitrile, for example by heating in phosphorous oxychloride, followed by reaction with azide.

Accordingly the present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a derivative thereof:



wherein:

X is N and Y is CH, or X is CH and Y is N;

Z is O, S, SO or SO₂;

5 R¹ is CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazole or CH₂tetrazole;

R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from hydrogen, halo, CN, SO₂alkyl, SR⁵, NO₂, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

10 R^{3a} and R^{3b} are each independently selected from hydrogen, halo, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or NR¹⁰R¹¹;

R^x is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b-heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b-bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b-aryl;

R⁴ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;

15 R⁵ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;

R⁶ is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl;

20 R⁷ is optionally substituted alkyl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heterocycloxy or optionally substituted aryloxy;

R⁸ is hydrogen, fluorine or alkyl;

R⁹ is hydrogen, hydroxy, fluorine or alkyl;

or R⁸ and R⁹ together with the carbon to which they are attached form a cycloalkyl ring, optionally containing up to one heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl; or R⁸ and

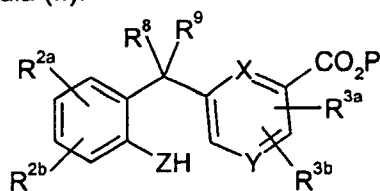
25 R⁹ together with the carbon to which they are attached form a carbonyl group;

Q^a and Q^b are each independently selected from hydrogen, CH₃ and fluorine;

R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from hydrogen or alkyl; or R¹⁰ and R¹¹ together with the nitrogen to which they are attached form an aliphatic heterocyclic ring, optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl;

30 comprising:

reacting a compound of formula (II):



wherein P is a protecting group and Z, R⁸, R⁹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} and R^{3b} are as defined above for a compound of formula (I);

with a compound R^x-L;

wherein R^x is as defined above for a compound of formula (I), and L is Cl, Br or OH;

5 and if required, and in any order;

converting one group R¹ to another group R¹; and/or

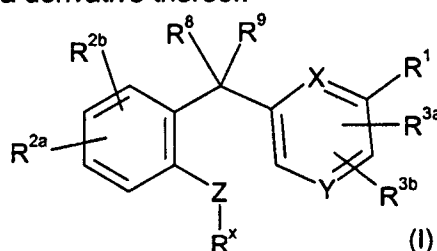
effecting deprotection; and/or

forming a derivative thereof.

10 Optional substituents for alkyl, alkenyl or alkynyl groups include OH, CO₂R^y, NR^yR^z, (O), OC₁₋₆alkyl or halo, wherein R^y and R^z are independently selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl. An alkyl group may be substituted by one or more optional substituents, for example up to 5, 4, 3, or 2 optional substituents.

15 Optional substituents for aryl, heteroaryl or heterocyclyl moieties as a group or part of a group are selected from optionally substituted C₁₋₆alkyl, optionally substituted C₁₋₆alkoxy and halogen.

In addition the present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a derivative thereof:



20

wherein:

X is N and Y is CH, or X is CH and Y is N;

Z is O, S, SO or SO₂;

R¹ is CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazole or CH₂tetrazole;

25 R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from hydrogen, halo, CN, SO₂alkyl, SR⁵, NO₂, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently selected from hydrogen, halo, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or NR¹⁰R¹¹;

30 R^x is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b-heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b-bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b-aryl;

R⁴ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;

R⁵ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;

35 R⁶ is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl;

R^7 is optionally substituted alkyl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heterocyclyloxy or optionally substituted aryloxy;

R^8 is hydrogen, fluorine or alkyl;

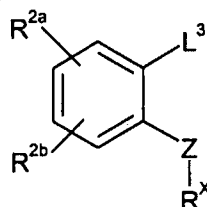
5 R^9 is hydrogen, hydroxy, fluorine or alkyl;

or R^8 and R^9 together with the carbon to which they are attached form a cycloalkyl ring, optionally containing up to one heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl; or R^8 and R^9 together with the carbon to which they are attached form a carbonyl group;

Q^a and Q^b are each independently selected from hydrogen, CH_3 and fluorine;

10 R^{10} and R^{11} are each independently selected from hydrogen or alkyl; or R^{10} and R^{11} together with the nitrogen to which they are attached form an aliphatic heterocyclic ring, optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl; comprising:

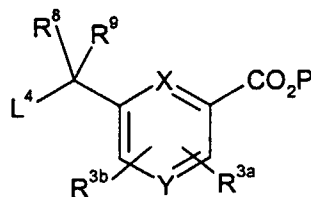
reacting a compound of formula (VII):



(VII)

15 wherein L^3 is an activating group and Z, R^x , R^{2a} , and R^{2b} are as defined above for a compound of formula (I);

with a compound of formula (VI):



(VI)

20 wherein P is a protecting group and X, Y, R^8 , R^9 , R^{3a} and R^{3b} are as defined above for a compound of formula (I), and L^4 is a leaving group;

and if required, and in any order;

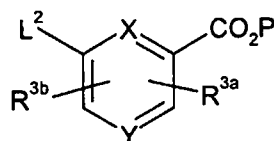
25 converting one group R^1 to another group R^1 ; and/or
effecting deprotection; and/or
forming a derivative thereof.

30 Optional substituents for alkyl, alkenyl or alkynyl groups include OH, CO_2R^y , NR^yR^z , (O), OC_{1-6} alkyl or halo, wherein R^y and R^z are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl. An alkyl group may be substituted by one or more optional substituents, for example up to 5, 4, 3, or 2 optional substituents.

Optional substituents for aryl, heteroaryl or heterocyclyl moieties as a group or part of a group are selected from optionally substituted C₁₋₆alkyl, optionally substituted C₁₋₆alkoxy and halogen.

- 5 Compounds of formula R^x-L wherein L is OH, Br or Cl and R^x is as defined for compounds of formula (I) are commercially available, or may be readily prepared by known transformations of commercially available compounds.

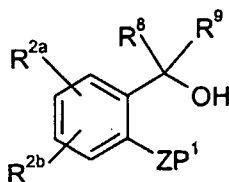
Compounds of formula (III):



(III)

- 10 wherein R^{3a}, R^{3b}, X and Y are as defined for compounds of formula (I), L² is halo e.g. Br or Cl and P is a protecting group are commercially available, or may be readily made by known transformations from commercially available intermediates.

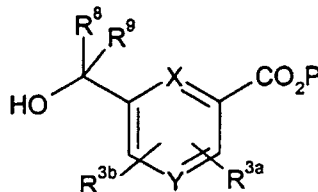
Compounds of formula (V):



(V)

- 15 wherein P¹ is a protecting group, Z, R^{2a}, R^{2b}, R⁸, and R⁹ are as defined for compounds of formula (I) are commercially available, or may be prepared from commercially available intermediates by conventional methods such as those described in the examples below. For example processes for the preparation of 2-(hydroxymethyl)phenols are described in
- 20 W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 3297-3306.

Compounds of formula (IX):



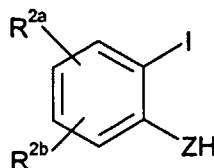
(IX)

- 25 wherein X, Y, R⁸, R⁹, R^{3a} and R^{3b} are as defined above for compounds of formula (I) and P is a protecting group (e.g. methyl or ethyl) may be prepared by conventional methods known to the skilled person. When R⁸ and R⁹ are both hydrogen the compound of formula (IX) may be prepared from the corresponding pyridine dicarboxylate by treatment with sodium borohydride in a suitable solvent such as ethanol. Pyridine dicarboxylates are commercially available, or may be prepared from commercially available intermediates by
- 30 conventional means. For example a pyridine dicarboxylate may be prepared from a

pyridine dicarboxylic acid by treating with concentrated sulfuric acid in the appropriate alcohol, e.g. ethanol.

29

Compounds of formula (XI):



(XI)

5 wherein Z, R^{2a} and R^{2b} are as defined above for compounds of formula (I) are commercially available or may be prepared from commercially available starting materials by conventional methods known to the skilled person. For example, iodophenols may be
10 prepared by treatment of the corresponding anisole with boron tribromide in a suitable solvent such as dichloromethane. Suitable anisoles are commercially available.

Certain substituents in any of the reaction intermediates and compounds of formula (I) may be converted to other substituents by conventional methods known to those skilled in
15 the art. Examples of such transformations include the hydrolysis of esters and esterification of carboxylic acids. Such transformations are well known to those skilled in the art and are described in for example, Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition, Wiley-VCH, ISBN 0-471-19031-4.

20 It will be appreciated by those skilled in the art that it may be necessary to protect certain reactive substituents during some of the above procedures. The skilled person will recognise when a protecting group is required. Standard protection and deprotection techniques, such as those described in Greene T.W. 'Protective groups in organic
25 synthesis', New York, Wiley (1981), can be used. For example, carboxylic acid groups can be protected as esters. Deprotection of such groups is achieved using conventional procedures known in the art. It will be appreciated that protecting groups may be interconverted by conventional means.

30 The compounds of the invention bind to the EP₁ receptor and are antagonists of this receptor. They are therefore considered useful in treating conditions mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors.

35 One condition mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors is pain, including acute pain, chronic pain, chronic articular pain, musculoskeletal pain, neuropathic pain, inflammatory pain, visceral pain, pain associated with cancer, pain associated with migraine, tension headache and cluster headaches, pain associated with functional bowel disorders, lower back and neck pain, pain associated with sprains and strains, sympathetically maintained pain; myositis, pain associated with influenza or other viral

infections such as the common cold, pain associated with rheumatic fever, pain associated with myocardial ischemia, post operative pain, headache, toothache and dysmenorrhea.

- 5 Chronic articular pain conditions include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and juvenile arthritis.

Pain associated with functional bowel disorders includes non-ulcer dyspepsia, non-cardiac chest pain and irritable bowel syndrome.

- 10 Neuropathic pain syndromes include: diabetic neuropathy, sciatica, non-specific lower back pain, multiple sclerosis pain, fibromyalgia, HIV-related neuropathy, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and pain resulting from physical trauma, amputation, cancer, toxins or chronic inflammatory conditions. In addition, neuropathic pain conditions include pain associated with normally non-painful sensations such as "pins and needles"
- 15 (paraesthesias and dysesthesias), increased sensitivity to touch (hyperesthesia), painful sensation following innocuous stimulation (dynamic, static, thermal or cold allodynia), increased sensitivity to noxious stimuli (thermal, cold, mechanical hyperalgesia), continuing pain sensation after removal of the stimulation (hyperpathia) or an absence of or deficit in selective sensory pathways (hypoalgesia).

- 20 Other conditions mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors include fever, inflammation, immunological diseases, abnormal platelet function diseases (e.g. occlusive vascular diseases), impotence or erectile dysfunction; bone disease characterised by abnormal bone metabolism or resorption; hemodynamic side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, cardiovascular
- 25 diseases; neurodegenerative diseases and neurodegeneration, neurodegeneration following trauma, tinnitus, dependence on a dependence-inducing agent such as opioids (e.g. morphine), CNS depressants (e.g. ethanol), psychostimulants (e.g. cocaine) and nicotine; complications of Type I diabetes, kidney dysfunction, liver dysfunction (e.g.
- 30 hepatitis, cirrhosis), gastrointestinal dysfunction (e.g. diarrhoea), colon cancer, overactive bladder and urge incontinence..

- Inflammatory conditions include skin conditions (e.g. sunburn, burns, eczema, dermatitis, psoriasis), ophthalmic diseases such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis and of
- 35 acute injury to the eye tissue (e.g. conjunctivitis), inflammatory lung disorders (e.g. asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease (COPD); gastrointestinal tract disorders (e.g. aphthous ulcer, Crohn's disease, atopic gastritis, gastritis varioliforme, ulcerative colitis, coeliac disease, regional ileitis, irritable bowel
- 40 syndrome, inflammatory bowel disease, gastrointestinal reflux disease); organ transplantation and other conditions with an inflammatory component such as vascular disease, migraine, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anaemia, Hodgkin's disease,

scleroderma, myasthenia gravis, multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Bechet's syndrome, gingivitis, myocardial ischemia, pyrexia, systemic lupus erythematosus, polymyositis, tendinitis, bursitis, and Sjogren's syndrome.

- 5 Immunological diseases include autoimmune diseases, immunological deficiency diseases or organ transplantation. The compounds of formula (I) are also effective in increasing the latency of HIV infection

- 10 Bone diseases characterised by abnormal bone metabolism or resorption include osteoporosis (especially postmenopausal osteoporosis), hyper-calcemia, hyperparathyroidism, Paget's bone diseases, osteolysis, hypercalcemia 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.

- 15 Cardiovascular diseases include 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).

- 20 Neurodegenerative diseases include dementia, particularly degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntingdon's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease, ALS, motor neuron disease); vascular dementia (including multi-infarct dementia); as well as dementia associated with intracranial space occupying lesions; trauma; infections and related conditions (including
25 HIV infection); metabolism; toxins; anoxia and vitamin deficiency; and mild cognitive impairment associated with ageing, particularly Age Associated Memory Impairment.

- The compounds of formula (I) are also considered useful in the treatment of neuroprotection and in the treatment of neurodegeneration following trauma such as
30 stroke, cardiac arrest, pulmonary bypass, traumatic brain injury, spinal cord injury or the like.

- Complications of Type 1 diabetes include diabetic microangiopathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, macular degeneration, glaucoma, nephrotic syndrome, aplastic
35 anaemia, uveitis, Kawasaki disease and sarcoidosis.

Kidney dysfunction includes nephritis, particularly mesangial proliferative glomerulonephritis and nephritic syndrome.

- 40 The compounds of formula (I) are also considered useful for the preparation of a drug with diuretic action.

It is to be understood that reference to treatment includes both treatment of established symptoms and prophylactic treatment, unless explicitly stated otherwise.

32

5 According to a further aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in human or veterinary medicine.

10 According to another aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors.

15 According to a further aspect of the invention, we provide a method of treating a human or animal subject suffering from a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors which comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

20 According to a further aspect of the invention we provide a method of treating a human or animal subject suffering from a pain, inflammatory, immunological, bone, neurodegenerative or renal disorder, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

25 According to a yet further aspect of the invention we provide a method of treating a human or animal subject suffering from inflammatory pain, neuropathic pain or visceral pain which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

30 According to another aspect of the invention, we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors.

35 According to another aspect of the invention we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition such as a pain, inflammatory, immunological, bone, neurodegenerative or renal disorder.

40 According to another aspect of the invention we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition such as inflammatory pain, neuropathic pain or visceral pain.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

5

Thus, in another aspect of the invention, we provide a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

10

A proposed daily dosage of compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable derivatives for the treatment of man is from 0.01 to 80 mg/kg body weight, more particularly 0.01 to 30 mg/kg body weight per day, for example 0.1 to 10 mg/kg body weight per day, which may be administered as a single or divided dose, for example one to four times per day. The dose range for adult human beings is generally from 8 to 4000 mg/day, more particularly from 8 to 2000 mg/day, such as from 20 to 1000 mg/day, for

15

example 35 to 200 mg/day.

The precise amount of the compounds of formula (I) administered to a host, particularly a human patient, will be the responsibility of the attendant physician. However, the dose employed will depend on a number of factors including the age and sex of the patient, the

20

precise condition being treated and its severity, and the route of administration.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be formulated for administration in any suitable manner. They may be formulated for administration by inhalation or for oral, topical, transdermal or parenteral administration.

25

The pharmaceutical composition may be in a form such that it can effect controlled release of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives.

For oral administration, the pharmaceutical composition may take the form of, for example, tablets (including sub-lingual tablets), capsules, powders, solutions, syrups or suspensions

30

prepared by conventional means with acceptable excipients.

For transdermal administration, the pharmaceutical composition may be given in the form of a transdermal patch, such as a transdermal iontophoretic patch.

35

For parenteral administration, the pharmaceutical composition may be given as an injection or a continuous infusion (e.g. intravenously, intravascularly or subcutaneously). The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. For administration by injection these may take the form of a unit

dose presentation or as a multidose presentation preferably with an added preservative. Alternatively for parenteral administration the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle.

40

231

The compounds of the invention may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

The EP₁ receptor compounds for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents, for example COX-2 (cyclooxygenase-2) inhibitors, such as celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 or 2-(4-ethoxy-phenyl)-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-b]pyridazine (WO99/012930); 5-lipoxygenase inhibitors; NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) such as diclofenac, indomethacin, nabumetone or ibuprofen; leukotriene receptor antagonists; DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) such as methotrexate; adenosine A₁ receptor agonists; sodium channel blockers, such as lamotrigine; NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor modulators, such as glycine receptor antagonists; ligands for the $\alpha_2\delta$ -subunit of voltage gated calcium channels, such as gabapentin and pregabalin; tricyclic antidepressants such as amitriptyline; neurone stabilising antiepileptic drugs; mono-aminergic uptake inhibitors such as venlafaxine; opioid analgesics; local anaesthetics; 5HT₁ agonists, such as triptans, for example sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan or rizatriptan; nicotinic acetyl choline (nACh) receptor modulators; glutamate receptor modulators, for example modulators of the NR2B subtype; EP₄ receptor ligands; EP₂ receptor ligands; EP₃ receptor ligands; EP₄ agonists and EP₂ agonists; EP₄ antagonists; EP₂ antagonists and EP₃ antagonists; cannabinoid receptor ligands; bradykinin receptor ligands; vanilloid receptor ligand; and purinergic receptor ligands, including antagonists at P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ or P2X_{4/7}. When the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

Additional COX-2 inhibitors are disclosed in US Patent Nos. 5,474,995 US5,633,272; US5,466,823, US6,310,099 and US6,291,523; and in WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 and WO02/18374.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent or agents.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or

excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

- 5 When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.
- 10 In addition to activity at the EP₁ receptor, certain compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable derivatives thereof exhibit antagonism of the TP receptor and are therefore indicated to be useful in treating conditions mediated by the action of thromboxane at the TP receptor. Conditions mediated by the action of thromboxane at the TP receptor include renal disorders, asthma, or gastric lesions.
- 15 In certain situations it is envisaged that the administration of a compound exhibiting antagonism of TP receptors in combination with a compound exhibiting antagonism of EP₁ receptors may be advantageous.
- 20 Certain compounds of the invention are selective for EP₁ over EP₃.
- No toxicological effects have currently been observed with the compounds of the invention.
- 25 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.
- 30 The following non-limiting Examples illustrate the preparation of pharmacologically active compounds of the invention.

EXAMPLES

Abbreviations

- 35 AcOH, acetic acid, Bn (benzyl), Bu, Pr, Me, Et (butyl, propyl, methyl, ethyl), DMSO (dimethyl sulfoxide), DCM/MDC (dichloromethane), DME (ethylene glycol dimethyl ether), DMF (N,N-dimethylformamide), EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), EtOAc (ethyl acetate), EtOH (ethanol), HPLC (High pressure liquid chromatography), IPA (isopropanol),
- 40 LCMS (Liquid chromatography/Mass spectroscopy), MDAP (Mass Directed Auto Preparation), MeOH (methanol), ML (mother liquor), NMR (Nuclear Magnetic Resonance (spectrum)), NMP (n-methyl pyrrolidone), Ph (phenyl), pTSA (para-toluene sulphonic acid),

RT/Rt (retention time), SM (starting material), SPE (Solid Phase Extraction – silica cartridge chromatography), TBAF (tetrabutylammonium fluoride), TBME (tertiary butyl methyl ether), THF (tetrahydrofuran), s, d, dd, t, q, m, br (singlet, doublet, double doublet, triplet, quartet, multiplet, broad.)

5

Purification of Reaction Products

Conventional techniques may be used herein for work up of reactions and purification of the products of the Examples.

10

References in the Examples below relating to the drying of organic layers or phases may refer to drying the solution over magnesium sulfate or sodium sulfate and filtering off the drying agent in accordance with conventional techniques. Products may generally be obtained by removing the solvent by evaporation under reduced pressure.

15

Purification of the Examples may be carried out by conventional methods such as chromatography and/or recrystallisation using suitable solvents. Chromatographic methods are known to the skilled person and include e.g. column chromatography, flash chromatography, HPLC (high performance liquid chromatography), and MDAP (mass directed autoperparation).

20

The term "Biotage" when used herein refers to commercially available pre-packed silica gel cartridges.

25 **LCMS**

The following conditions were used for LCMS in the preparation of the examples.

30

- Column: 3.3cm x 4.6mm ID, 3µm ABZ+PLUS
- Flow Rate: 3ml/min
- Injection Volume: 5µl
- Temp: Room temperature
- UV Detection Range: 215 to 330nm
-

Solvents: A: 0.1% Formic Acid + 10mMolar Ammonium Acetate.
B: 95% Acetonitrile + 0.05% Formic Acid

35

Gradient:	Time	A%	B%
	0.00	100	0
	0.70	100	0
	4.20	0	100
	5.30	0	100

5.50

100

0

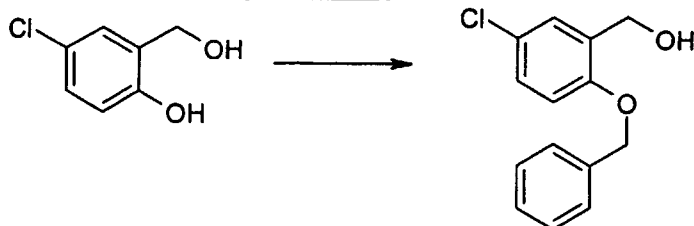
27

All retention times are measured in minutes.

PREPARATION OF INTERMEDIATES

5

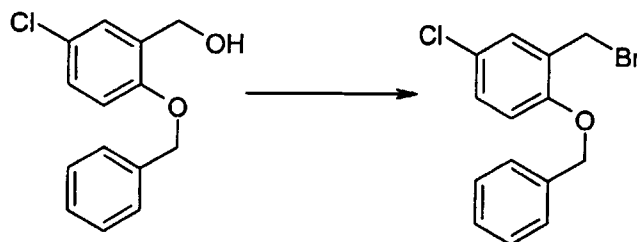
{5-Chloro-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}methanol



4-Chloro-2-(hydroxymethyl)phenol (5g, 31mmol), benzyl bromide (3.74ml, 31mmol), and potassium carbonate (4.78g, 34mmol) were refluxed in acetone (30ml) for two hours. TLC showed no more SM (starting material). Cooled down, filtered off the solid and vacuumed down (the filtrate) to give a clear oil (8.2g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.29 (1H, t), 4.68 (2H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.6 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.30-7.39(6H, m).

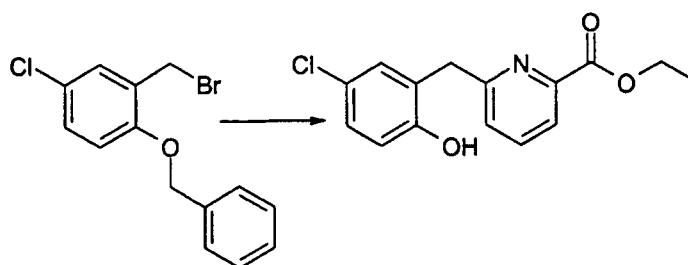
15 4-Chloro-2-(bromomethyl)phenyl phenylmethyl ether



{5-chloro-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}methanol (8.2g, 33mmol) was dissolved in dry dichloromethane under nitrogen and cooled to -10°C . Phosphorus tribromide (3.12ml, 33mmol) in dry dichloromethane (15ml) was added slowly. The mixture was left at -10°C for 15 mins, then stirred at room temperature overnight. TLC showed no more starting material. The mixture was then quenched with a saturated sodium hydrogen carbonate solution added very slowly. The mixture was diluted with dichloromethane and brine was added to aid separation. The organic phase was washed with water (x2), then dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified (50g SPE column). Product comes off using 5% ethyl acetate in isohexane. White-ish solid obtained (8.1g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.53 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.32-7.47 (6H, m).

30 Ethyl 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



(*J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2392-94)

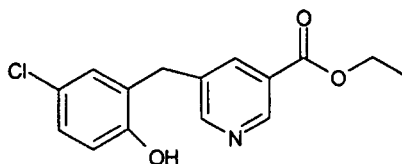
Activation of zinc dust

A suspension of zinc (2.5g) in THF (1ml) containing 1, 2-dibromoethane (146 μ l, 1.53mmol) was heated at 65°C for 1 minute. The mixture was cooled to 25°C and chlorotrimethylsilane (132 μ l; 1.15mmol) was added. Stirred at 20°C for 15 minutes.

4-Chloro-2-(bromomethyl)phenyl phenylmethylether (3g, 9.6mmol) in THF was added dropwise to the above suspension of activated zinc dust. The solution was then transferred (using a round acrodisc to filter off the zinc) into a mixture of ethyl 6-bromo-2-pyridinecarboxylate (1.2g, 5.3mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (catalytic amount) in dry THF (15ml) under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting product (assume 0.0096mol) and sodium methanethiolate (3.36g, 5 equivalents) in DMF (~10ml) was heated at 100°C overnight. LC/MS – looked okay. Cooled down, quenched (diluted) with water and extracted with ethyl acetate (3x), dried over MgSO₄. Some compound crashed out when water was added. The organic phase residue and the solid residue were mixed together and used for the next step.

The product and 0.5ml of H₂SO₄ were heated to reflux in ethanol (30ml) overnight. LC/MS okay. Cooled down, vacuumed down, quenched (diluted) with water and extracted with ethyl acetate (3 times). The residue was purified by chromatography (Biotage, 25% ethyl acetate in isohexane) to give a white solid (1g).
Rt = 3.24, [MH⁺] 292, 294 [MH⁻] 290, 292.

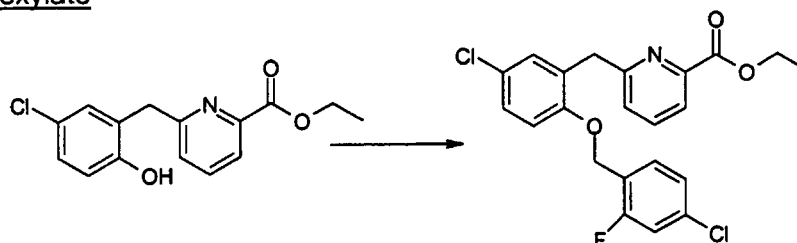
Ethyl 5-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate



The title compound was prepared in a similar manner to ethyl 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate using ethyl 5-bromo-3-pyridinecarboxylate instead of ethyl 6-bromo-2-pyridinecarboxylate. Rt = 3.18 [MH⁺] 292, 294.

General procedure 1

Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



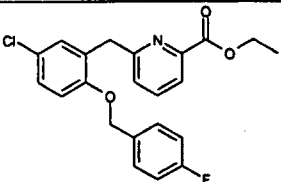
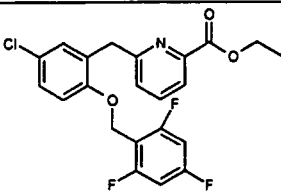
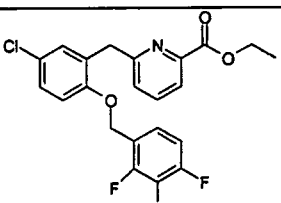
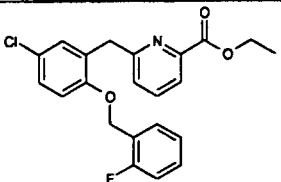
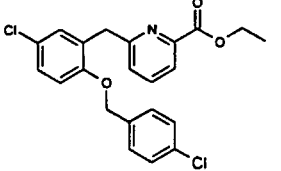
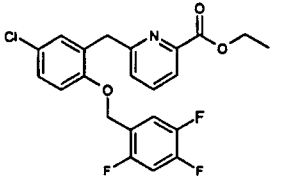
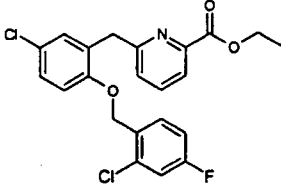
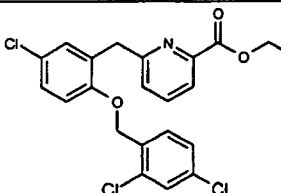
- 5 A mixture of ethyl 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (92mg, 0.31mmol), potassium carbonate (109mg, 2.5 equivalents) and 4-chloro-2-fluorobenzyl bromide (78mg, 1.1 equivalents) in acetone (~6ml) was heated at 50°C for 3-4 hours until there was no more SM (starting material). Cooled down, filtered off and washed with acetone. LC/MS okay, Rt 4.05. Purified by SPE, product came off with ~20% ethyl acetate in iso-hexane. 108mg of a white solid. Rt = 4.05 [MH⁺] 434, 437.

General procedure 1A

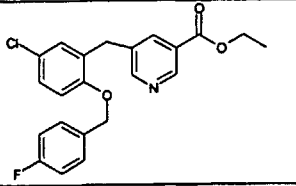
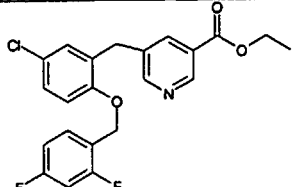
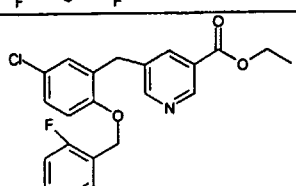
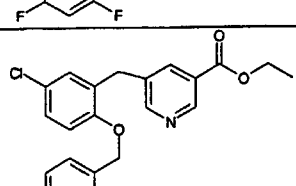
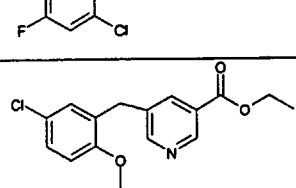
- 15 To 100mg of the appropriate phenol {ethyl 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate} or ethyl 5-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate} (0.34mmol) in ~3ml of acetone, 2.5 eq of K₂CO₃ (0.86mmol 118g) and 1.1 equivalents of the benzyl bromide (0.37mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for 4 hours. LC/MS – no starting material. Cooled down, filtered off the solid and vacuumed down. Purified by SPE (10g, Flashmaster). Started with 5% of ethyl acetate in iso-hexane, the excess benzyl bromide came off. Then used 15-20% of ethyl acetate (in iso-hexane) – product came off. LC/MS obtained. Approximately 100mg product obtained.

- 25 The following compounds were prepared by reacting the appropriate benzyl bromide with 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate using similar methods to that described for General Procedure 1 or General procedure 1A:

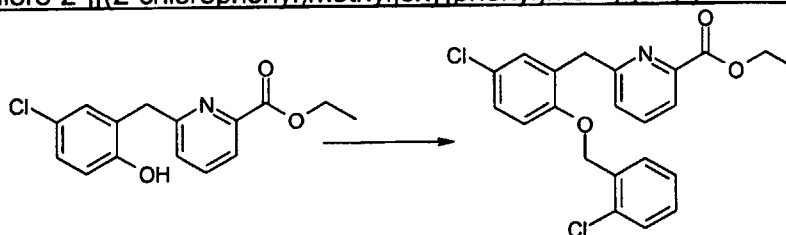
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2,4-difluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.79 [MH ⁺] 418,421
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.83 [MH ⁺] 382,384

	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.66 [MH+] 400,402
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.66 [MH+] 436,438
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2,3,4-trifluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.85 [MH+] 436,438
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.83 [MH+] 400,402
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chlorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 4.01 [MH+] 416,419
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.88 [MH+] 436, 438
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2-chloro-4-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 4.03 [MH+] 434, 437
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 4.26 [MH+] 452, 454

40

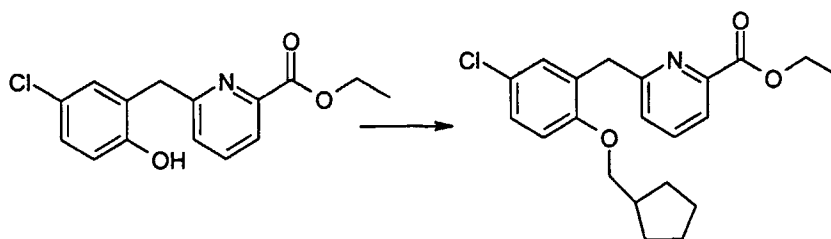
	Ethyl 5-[(5-chloro-2-[(4-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.86 [MH+] 400, 402
	Ethyl 5-[(5-chloro-2-[(2,4-difluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.88 [MH+] 418, 420
	Ethyl 5-[(5-chloro-2-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.86 [MH+] 436, 438
	Ethyl 5-[(5-chloro-2-[(2-chloro-4-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.78 [MH+] 434, 437
	Ethyl 5-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 4.0 [MH+] 434, 437

Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2-chlorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



- 5 A solution of ethyl 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (60mg, 0.21mmol) in dry dimethylformamide (2.1ml) was stirred at room temperature under an atmosphere of argon. Potassium carbonate (44mg, 0.32mmol) was added to the stirred solution. 2-Chlorobenzyl bromide (51mg, 0.25mmol) was added to the stirred solution. The solution was heated to 80°C for ~17 hours (overnight). The reaction was worked up to yield the title compound.
- 10 Rt = 3.61 [MH+] 416, 419.

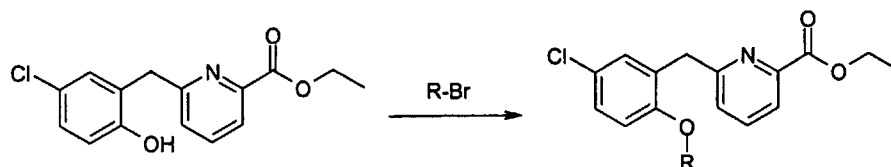
Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(cyclopentylmethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



A mixture of ethyl 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (128mg, 0.44mmol), triphenylphosphine (115mg, 0.44mmol), diisopropylazodicarboxylate (86μl, 0.44mmol) and cyclopentanemethanol (43μl, 0.4mmol) in THF (5ml) was stirred at room temperature for 6 hours. Further aliquots of triphenylphosphine (58mg, 0.22mmol), diisopropylazodicarboxylate (43μl) and cyclopentanemethanol (22μl, 0.2mmol) were added and the reaction stirred for a further 18 hours. The solvent was removed in vacuum and the residue purified by flash chromatography using 15% ethyl acetate in isohexane to yield the title compound as a clear oil (164mg). Rt = 4.13 [MH⁺] 374, 376.

10

General Procedure 2



A solution of the phenol (0.060g, 0.12mol) in dry DMF (2.1ml) was stirred at room temperature under an atmosphere of argon. Potassium carbonate (0.044g, 0.32mmol) was added to the stirred solution. The desired alkyl bromide (RBr, 0.25mol) was added to the stirred solution. Solution heated to 80°C for ~17 hours (overnight). The reaction was worked up and the residue was purified by flash chromatography on SiO₂, eluting with hexane containing a gradient of ethyl acetate (100-25%) to yield the product.

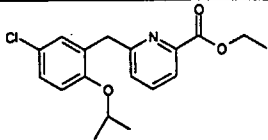
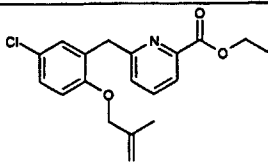
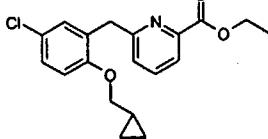
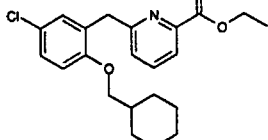
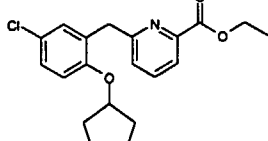
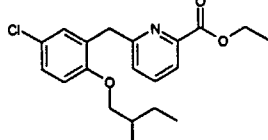
20

The following compounds were prepared by reacting the appropriate benzyl bromide, alkyl bromide or alkenyl bromide with 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate using similar methods to that described for General Procedure 2 using

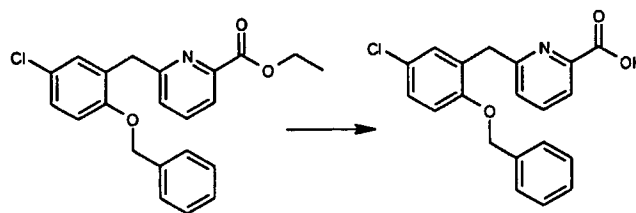
1.5 to 3 equivalents potassium carbonate:

25

	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2-chlorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.61 [MH ⁺] 416, 419
	Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(2-methylpropyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.92 [MH ⁺] 348, 350

	Ethyl 6-((5-chloro-2-((1-methylethyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.69 [MH+] 334, 336
	Ethyl 6-((5-chloro-2-((2-methyl-2-propen-1-yl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.47 [MH+] 346, 348
	Ethyl 6-((5-chloro-2-((cyclopropylmethyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.46 [MH+] 346, 348
	Ethyl 6-((5-chloro-2-((cyclohexylmethyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.90 [MH+] 388, 390
	Ethyl 6-((5-chloro-2-((cyclopentyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.59 [MH+] 360, 362
	Ethyl 6-((5-chloro-2-((2-ethylbutyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.78 [MH+] 376, 378

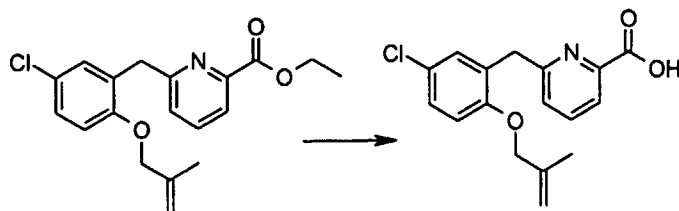
Example 1: 6-((5-Chloro-2-((phenylmethyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylic acid



- 5 Ethyl 6-((5-chloro-2-((phenylmethyl)oxy)phenyl)methyl)-2-pyridinecarboxylate (5.26g, 13.8mmol) was stirred at 60°C for 2 hours in ethanol (15ml) and 2M sodium hydroxide solution (5mL). The reaction mixture was cooled and evaporated. The residue was diluted with water and extracted with diethyl ether. The aqueous phase was then acidified with glacial acetic acid and extracted with ethyl acetate (2x30mL), dried (MgSO₄) and
- 10 evaporated to give the title compound as a yellow oil (4.78g).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.19 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=9.2Hz), 7.21-7.18 (4H, m), 7.32-7.33 (4H, m), 7.77 (1H, t, J=7.7Hz), 8.04 (1H, d, J=7.6Hz).

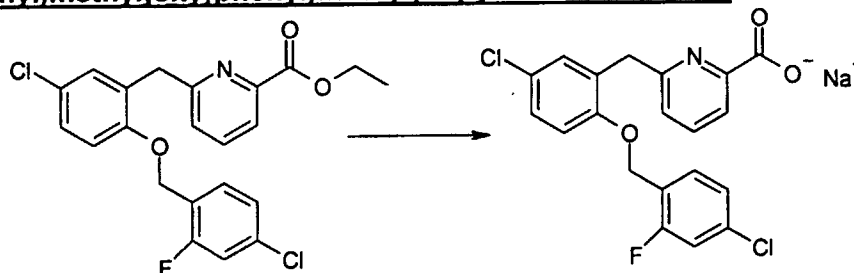
Example 2: 6-({5-Chloro-2-[(2-methyl-2-propen-1-yl)oxy]phenyl)methyl}-2-pyridinecarboxylic acid

49



- 5 Ethyl 6-({5-chloro-2-[(2-methyl-2-propen-1-yl)oxy]phenyl)methyl}-2-pyridinecarboxylate (60mg, 0.17mmol) was stirred at 60°C for 2 hours in ethanol (3ml) and 2M sodium hydroxide solution (0.4ml). The reaction mixture was cooled and evaporated. The residue was diluted with water and extracted with diethyl ether. The aqueous phase was then
10 acidified with glacial acetic acid and extracted with ethyl acetate (2x20ml), dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound as a yellow oil (38mg).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (3H, s); 4.18 (2H, s); 4.34 (2H, s), 4.90 (1H, s), 4.92 (1H, s), 6.76 (1H, d J 8.8Hz), 7.15-7.17 (2H, m), 7.33 (1H, bs), 7.76 (1H, bs), 8.01 (1H, bs).

Example 3: Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



- 15 Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (421.4mg, 0.97mmol) was suspended in ethanol (4ml) and 2M sodium hydroxide (1ml) and heated at 90°C for 1.75 hours. Reaction complete after about 1 hour.
20 LC/MS: Rt = 3.29 [ES⁺] 406, 408 [ES⁻] 404, 406
The white solid was diluted with water. The solid was collected by filtration and dried in a drying pistol overnight at 50°C. White solid collected (387.2mg, 93%).
LC/MS: Rt = 3.28 [ES⁺] 404, 406, 408.

- 25 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 4.09 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 7.6, 1.1Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 2.2Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.0, 2.1Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.2, 8.2Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.6, 7.6Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.6, 1.1Hz).

- 30 **Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (Alternative route 1)**

45

Diethyl 2,6-pyridinedicarboxylate

A mixture of 95g (0.569mol) 2,6-pyridinedicarboxylic acid in 1 litre of ethanol was stirred while 50ml of sulphuric acid was added carefully. The resulting suspension was heated at 90°C, all going into solution after ~10 minutes. Refluxed for 4 hours, about 80% gone but not changing so a further 10ml of sulfuric acid was added and refluxed overnight – no change. Cooled, evaporated and dissolved in ether/water/ice and 200ml of concentrated aqueous ammonia was added. The organic phase was dried and evaporated to give 82.6g of white solid.

Ethyl 6-(hydroxymethyl)-2-pyridinecarboxylate*Reaction 1*

2.28g (60mmol) of sodium borohydride were added to a stirred solution of 22.3g (100mmols) of diethyl 2,6-pyridinedicarboxylate in 200ml of ethanol and stirred for 4 hours then a further 570mg (15mmols) of sodium borohydride was added and stirred for 15 hours. Evaporated, dissolved in 200ml of dichloromethane and washed with 50ml water. Aqueous layer extracted three times with dichloromethane and the combined organics washed with brine. Dried, evaporated, triturated with ether and filtered off to give 13.01g of white solid.

Reaction 2

11.4g (0.3mol) of sodium borohydride was added in one portion to a stirred solution of 111.5g (0.5mol) of diethyl 2,6-pyridinedicarboxylate in 1 litre of ethanol and stirred for 6 hours when a further 2.85g (0.075mol) of sodium borohydride were added and the mixture stirred overnight before being evaporated. The residue was dissolved in 800ml dichloromethane and washed with water. The aqueous was extracted with 4x50ml of dichloromethane. The combined organics were dried, evaporated and combined with the product from reaction 1 (13.1g). The combined material was washed through a pad of silica on a large sinter with ethyl acetate (2 litres) which was evaporated and triturated with ether and filtered off to give 72.6g of a white solid. The MLS (mother liquors) were evaporated and biotaged (chromatographed) [ethyl acetate/hexane (3:1)] to give a further 2.9g of product.

Ethyl 6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate hydrochloride*Reaction 1*

28.56g (0.24mol) of thionyl chloride were added over 5 minutes to a stirred solution of 36.2g (0.2mol) of ethyl 6-(hydroxymethyl)-2-pyridinecarboxylate in dichloromethane (250ml) with water bath cooling and stirred for 30 minutes. Evaporated *in vacuo*, and re-evaporated with 100ml toluene to give 48g of white oil, which was used immediately.

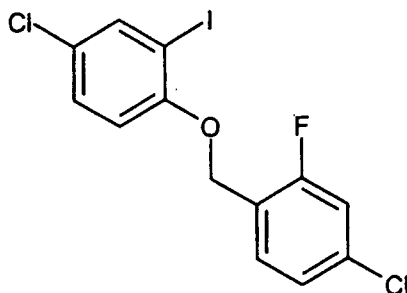
Reaction 2

As for Reaction 1, using 45.14g of ethyl 6-(hydroxymethyl)-2-pyridinecarboxylate and 33g thionyl chloride in 500ml dichloromethane. Yield 59.9g

4-Chloro-2-iodophenol

109.4g (0.436mol) of boron tribromide were added over 10 minutes to a stirred solution of 90g (0.335mol) of 4-chloro-2-iodoanisole in dichloromethane (900ml) at -78°C under nitrogen. Cooling was removed and allowed to warm to room temperature and stirred for 5 hours. Poured onto ice and diluted with a further 800ml of water. The organic phase was separated, the aqueous extracted with dichloromethane and the combined organics washed with saturated sodium bicarbonate, dried and evaporated to give 84.87g of off-white solid.

4-Chloro-1-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]-2-iodobenzene



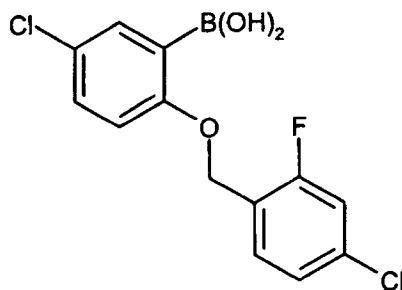
Reaction 1

A mixture of 53.5g (0.21mol) of 4-chloro-2-iodophenol, 55.2g (0.4mol) of potassium carbonate and 48g (0.215mol) of 4-chloro-2-fluorobenzyl bromide in acetone (500ml) was stirred and refluxed for 2 hours. Cooled, filtered and evaporated and triturated with hexane (500ml) at -10°C and the solid filtered off. The MLS (mother liquors) were evaporated *in vacuo* and re-triturated with hexane (75ml) at -10°C and the solid filtered off to give a further 3.1g of product. Total yield of 81.5g.

Reaction 2

As for Reaction 1, using 84.87g 4-chloro-2-iodophenol, 76g 4-chloro-2-fluorobenzyl bromide and 92g potassium carbonate in 900 ml acetone. Yield 129.36g. Identical by TLC with product of Reaction 1.

(5-Chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)boronic acid



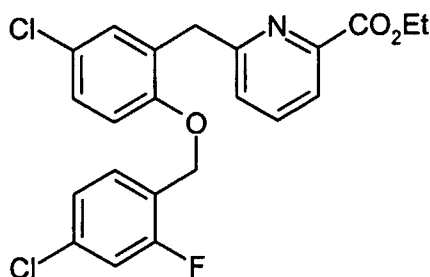
Reaction 1

250ml (0.5mol) of 2M isopropylmagnesium chloride was added dropwise over 30 minutes to a stirred solution of 99.25g (0.25mol) of 4-chloro-1-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]-2-iodobenzene in dry THF (1 litre) under argon at -40°C. Stirred for one hour at -40°C then 52g (0.5mol) of trimethyl borate added over 20 minutes at -40°C, cooling was removed and the mixture allowed to warm to room temperature. 2M hydrochloric acid (500ml) was added with vigorous stirring, temperature rose to ~30°C. Organic phase was separated, washed with brine, dried, evaporated, triturated with ether, and the solid filtered off. The MLS (mother liquors) were evaporated, triturated with ether, and the solid filtered off, MLS evaporated, triturated with ether and the solid filtered off again. Three batches obtained: 1st 45g, 2nd 19g, 3rd 7g. All identical by TLC. Total yield of 71g.

Reaction 2

As for reaction 1, using 90.5g 4-chloro-1-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]-2-iodobenzene, 228 ml isopropylmagnesium chloride and 47.42g trimethyl borate. Yield 66.8g. NMR showed trace impurities. LCMS OK.

Ethyl 6-[[5-chloro-2-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate

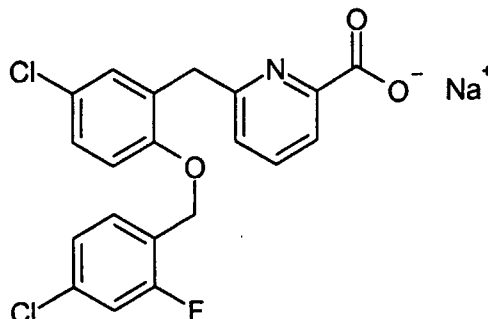


A mixture of 78.56g (249.4mmol) of (5-chloro-2-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)boronic acid, 59.9g (249.4mol) of ethyl 6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate hydrochloride, 137.68g (997.7mol) of potassium carbonate and 28.89g (24.95mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in 1:1 toluene/ethanol (1840 ml) was stirred and heated at 90°C under argon for 2 hours. Cooled, diluted with water/ether and filtered. Organic phase was washed with 2M hydrochloric acid and water, dried overnight (sodium sulphate), filtered and evaporated. Dissolved in dichloromethane, filtered to remove some insoluble material and the filtrate applied to a large column on the Biotage 75 and eluted with 15% ethyl acetate in hexane. Some purification but lower spot started to elute with product so eluent changed to ethyl acetate/hexane (1:1) and all fractions containing product combined and evaporated. Redissolved in dichloromethane and biotaged (chromatographed) again on same size column eluting with 4 litres of (3:1) dichloromethane/hexane changing to 5% ethanol in dichloromethane to remove the remaining product. Evaporated *in vacuo* and recrystallised from ethanol (1 litre) cooling to 20°C in an ice bath then filtering off immediately to give 46g of product. MLS (mother liquors) were left over the weekend when more solid separated which was filtered off but TLC showed this to be impurity and leaving very of this in the filtrate. MLS evaporated and

recrystallised from ethanol (140ml) to give 9.4g of product. NMR and LC/MS of both products identical. (total yield of 55.4g).

48

5 **Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate**



117g (0.27mol) of ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)-
methyl]-2-pyridinecarboxylate were dissolved in ethanol (1 litre) (heating required) and 2M
10 sodium hydroxide (200ml) was added while still hot. Left to crystallise, and when at room
temperature was diluted with an equal volume of water. After one hour at room
temperature the solid was filtered off and washed with ethanol/water (1:3). MLS (mother
liquors) were evaporated to remove ethanol, the solid was filtered off and the two lots were
combined and washed with water and ether. Dried in a vacuum oven for 16 hours at 40°C
15 and 3 days at 60°C. Yield 110.5g.

¹H NMR (*d*-6 DMSO) δ : 4.14 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.94 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.1Hz), 7.14
(1H, d, *J* = 8.8Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 2.7Hz), 7.26 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.7Hz), 7.29 (1H, dd, *J*
= 8.3, 2.0Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 10.1, 1.9Hz), 7.47 (1H, m), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7Hz),
20 7.76 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.1Hz).

¹³C NMR (*d*-6 DMSO) δ : 167.9, 159.8 (d, 249.9Hz), 158.2, 157.3, 154.3, 136.6, 133.5 (d,
10.5Hz), 131.3 (d, 5.0Hz), 130.7, 130.1, 127.1, 124.8 (d, 3.4Hz), 124.6, 122.8 (d,
14.6Hz), 122.3, 121.1, 115.9 (d, 24.9Hz), 113.9, 63.3 (d, 3.1Hz), 37.5.

25 **6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid**

Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-
pyridinecarboxylate (3.0g) was suspended in ethyl acetate (100ml) and water (100ml) with
30 stirring. Acetic acid (1.0ml) was added to give two clear phases which were separated.
The ethyl acetate layer was dried over magnesium sulfate and concentrated to give an oil
which crystallised after a few minutes. Toluene (100ml) was added and the solution was
re-evaporated to give a white solid. Left at 20mBar for 5 hours at 45°C. 2.69g.

35 ¹H NMR (Bruker AV400) (CD₃OD) δ : 4.21 (2H, s); 5.03 (2H, s); 7.04 (1H, d *J* = 8.7Hz);
7.12-7.19 (2H, m); 7.22-7.29 (3H, m); 7.29-7.34 (1H, m); 7.80 (1H, t, *J* = 7.7Hz); 7.95 (1H,
d, *J* = 7.7Hz).

Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (Alternative route 2)

49

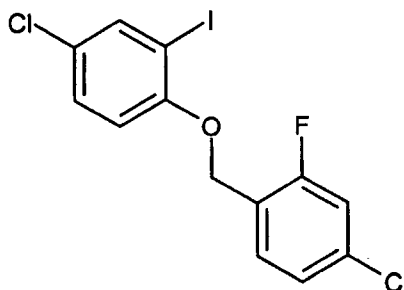
4-Chloro-2-iodophenol

- 5 Boron tribromide (1349g) was added to a solution of 4-chloro-2-iodoanisole (1025g) in dichloromethane (10.3L) under nitrogen at such a rate that the temperature remained at 0-5°C. The solution was then warmed to 20°C and stirred for c. 19h until the reaction was complete by HPLC. This organic solution was added to water (8.2L) and the mixture was cooled to 5°C to 10°C. DCM (770ml) was added and the resulting biphasic mixture was
- 10 then stirred at 5°C for 15 min before being warmed to 22°C and then finally stirred at 22°C for 20 min before separating the phases. The separated organic phase was washed with aqueous saturated sodium bicarbonate (3.1L), water (3.1L) and then evaporated on a Buchi to give the title compound. (963.6g)

15 **Ethyl 6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate**

- Thionyl chloride (13.8ml) was added over ~ 15 minutes to a stirred solution of ethyl 6-(hydroxymethyl)-2-pyridinecarboxylate (28.5g) in MDC (200ml) maintaining the temperature at 10-15°C using an ice-water bath. On completion of the addition the mixture
- 20 was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue partitioned between toluene (200ml)/saturated bicarb (sodium bicarbonate solution, 200ml). The layers were separated and the organic phase washed with water (150ml). The solvent was evaporated to leave a pale oil which solidified on standing. (31.3g).

25 **4-Chloro-1-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-2-iodobenzene**



- To a solution of 4-chloro-2-iodophenol (899g, 1 eq) and 4-chloro-2-fluorobenzyl bromide (700g, 1.02 eq) in acetone (8.1L) was added anhydrous potassium carbonate (926g). The
- 30 stirred suspension was then heated to reflux for 30 minutes. 0.12% starting material was observed by HPLC. The product mixture was cooled to 20-25°C. HPLC showed complete consumption of starting material. Inorganic material was then removed by filtration. The residue was washed with acetone (3.6L) and the combined filtrate and washes were concentrated to 5 vol by atmospheric distillation. Isooctane (4.5L) was added and
- 35 reconcentrated to 5 vol by atmospheric distillation. This was repeated once more. The solution was then cooled from 85°C to 75°C. No precipitation occurred. The batch was then cooled further to 55°C over 30 minutes, leading to the formation of an immobile

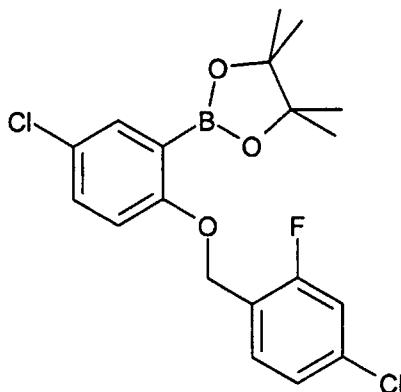
suspension. The batch was re-heated to 65°C which thinned the suspension. The batch was then cooled to 55°C over 30 minutes. This caused a more controlled precipitation with a mobile suspension.

50

- 5 The batch was then cooled to 20°C over 30 min. This led to a skin of product forming on all surfaces of the vessel whilst the suspension stayed mobile. The mixture was then stirred overnight at 20°C. The mixture was then cooled to -5°C over 30 minutes and aged at -5°C for 1.5 h. A crust formed on the bottom of the vessel. The mother liquors were recycled 4 times to remove this material. When the crust was dislodged, this wedged against the stirrer causing it to break at the top of the guide. The final recycle of mother liquors removed this from the vessel, following manual breaking with a long spatula. The solid was then collected by filtration. The filter cake was washed with iso-octane (1.5L) chilled to -5°C. The solid was then dried in vacuo at 45°C to a constant weight. Yield 1312.4g

15

2-(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



Reaction 1

- 20 4-Chloro-1-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy-2-iodobenzene (18.8g) was dissolved in dry THF (188ml) under N₂ and the solution cooled to -10°C in a cardice (dry ice)/acetone bath. To the cooled solution was added isopropyl magnesium chloride (47ml of 2M solution in diethyl ether) dropwise over 23 minutes maintaining the reaction temperature at -10°C (max temp over addition -9°C, Min temp over addition -12°C). After the addition was completed the residual chloride (isopropyl magnesium chloride) was washed into the reaction with dry THF (5ml). The reaction mixture was stirred at -10°C for 15 minutes then isopropyl tetramethyl dioxaborolane (23ml) was added in one portion. Reaction exotherm (-10°C to 5°C). The cooling bath was removed and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature. The reaction was stirred at ambient temperature overnight under static N₂ flow.

30

- The cloudy reaction mixture was quenched by the addition of 50% saturated ammonium chloride solution (188ml) and the mixture stirred then separated. The aqueous phase was re-extracted with THF (50ml). The bulked organic phases were washed with water (190ml). Emulsion formed. Solid NaCl added to break emulsion, required heating with

35

airgun to finish separation. The THF solution (still slightly cloudy) was evaporated under reduced pressure at 40°C to leave a wet solid. Isopropyl alcohol (50ml) was added and re-stripped to leave a white solid. Isopropyl alcohol (20ml) was added and the white slurry cooled in an ice-bath for 30 minutes. Solid was filtered, washed with the mother liquor, then washed on the pad with IPA (10ml, cold) and sucked dry on the pad. The solid was transferred to a dish and dried in a vacuum oven at 50°C over weekend to give the title product (16.77g). NMR showed clean product.

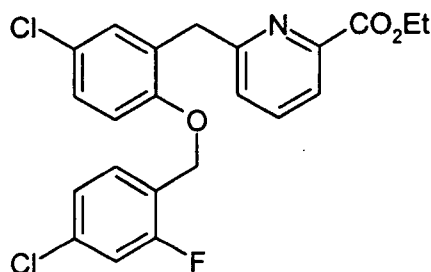
Reaction 2

A solution of 4-chloro-1-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]-2-iodobenzene (20g, 50mmol) in dry THF (200ml) was cooled to -10°C. Isopropyl magnesium chloride (2M in THF, 50ml, 100 mmol) was added dropwise over ~15 mins, then the mixture was stirred at -10°C for 15 mins. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,3-borolane (24.4ml, 120 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18h. TMBE (200ml) and saturated NH₄Cl (200ml) were added, and the layers separated. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to a white semi-solid. Trituration with isohexane (50ml) gave a white solid. The solid was filtered off, washed with isohexane (20ml) and dried in a vacuum oven at 50°C for 18h to give the title compound (16.2g).

Reaction 3

A solution of 4-chloro-1-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]-2-iodobenzene (20g, 50mmol) in dry THF (200ml) was cooled to -10°C. Isopropyl magnesium chloride (2M in diethyl ether, 50ml, 100 mmol) was added dropwise over ~15 mins, then the mixture was stirred at -10°C for 15 mins. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,3-borolane (24.4ml, 120 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18h. TMBE (200ml) and saturated NH₄Cl (200ml) were added, and the layers separated. The organic phase was washed with water (200ml), dried over MgSO₄ and evaporated to a white semi-solid. Trituration with isohexane (50ml) gave a white solid which was filtered, washed with isohexane (20ml) and dried in a vacuum oven at 50°C for 18h to give the title compound (16.4g).

Ethyl 6-[(5-chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



Reaction 1

52

A mixture of 2-(5-chloro-2-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (8g), ethyl 6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate (4g), K₂CO₃ (5.6g) and (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2g) in toluene (75ml) and ethanol (5ml) was stirred and heated at 80-90°C for 4 hours. Complete consumption of SM (starting material), formation of product and some homocoupled product. The mixture was cooled to room temperature, water (100ml) was added and the mixture stirred vigorously for 5 minutes. A clear two phase mixture was formed. The layers were separated and the aqueous phase washed with water (100ml). The solvent was evaporated to leave a yellow-brown solid (11g).

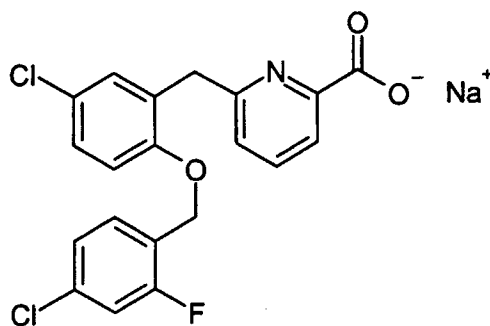
10 A further batch of crude product was prepared by as follows. A mixture of 2-(5-chloro-2-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (16g), ethyl 6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate (8g), K₂CO₃ (11.2g) and Pd(PPh)₄ (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 2.4g) in toluene (150ml) and ethanol (10ml) was stirred and heated at 80-90°C for 6 hours. HPLC showed complete consumption of SM (starting material), formation of product and some homocoupled material. The mixture was cooled to room temperature, water (150ml) was added and the mixture stirred vigorously for 5 minutes. A clear two phase mixture was formed. The layers were separated and the aqueous phase washed with water (150ml). The solvent was evaporated to leave a yellow-brown solid (22g).

25 The two batches were combined and dissolved in MDC (dichloromethane, 200ml). The solution was filtered to remove a small amount of insoluble material. The solution was evaporated and the residue recrystallised from ethanol (170ml) with hot filtration. The solution was cooled to room temperature for 2 hours, then 0-5°C for 2 hours, then the solid product was filtered off, washed with ethanol (25ml) and dried in a vacuum oven for 18 hours at 45°C to give the title compound (21.2g). HPLC showed some impurities.

Reaction 2

30 Toluene (55 ml) and ethanol (55 ml) were added to a mixture of 2-(5-chloro-2-[[[4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (11g, 27 mol), ethyl 6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate (5.5g, 27 mol), K₂CO₃ (7.7g, 54 mol) and (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), (1.65g, 5 mol%) and the mixture was heated at 80-90°C for 1 hour. Additional toluene (55 ml) was added and the mixture was cooled to room temperature. Water (100 ml) was added and the mixture was stirred vigorously for 5 minutes. The layers were separated and the organic phase was washed with water. The solvent was evaporated to leave a brown semi-solid. The crude material was re-crystallised from ethanol (75 ml) with hot filtration. The filtrate was cooled to 0.5°C for 2 hours. The product was filtered, washed with ethanol and dried in a vacuum oven at 50°C overnight. A 7g sample was purified by chromatography on silica gel (70g), eluting with MDC (100 ml fractions taken). Fractions 2-14 were combined and evaporated to give a white solid, which was recrystallised from ethanol (25ml).

Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate



5 Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (2g) was dissolved in ethanol (15ml) at reflux. 2M Sodium hydroxide (3.4ml) was added and the solution heated under reflux for 30 minutes. No residual starting material by HPLC. The solution was filtered and the filter washed with a mixture of hot ethanol (5ml) and water (5ml). The combined filtrate and wash were re-heated to reflux, and water (15ml) added dropwise over ~ 5 minutes and the clear solution allowed to cool slowly to room temperature. The product crystallised rapidly at ~ 35°C. The resulting thick suspension was cooled to 20-25°C and stirred for 1 hour. The product was isolated and washed with 1:3 ethanol:water (20ml) and then dried overnight at 50°C *in vacuo* to give the title compound (1.94g).

15 **6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid, tris(hydroxymethyl)aminomethane salt**

6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid (300mg) was dissolved in methanol (5ml) at 60°C. Tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS, 89.5mg) did not dissolve in MeOH (1ml) at RT (room temperature). The TRIS suspension was added to the 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid solution in one go, washing with the reaction mixture. Immediately after the addition, solid precipitated and set solid. Methanol (9ml) was added to mobilise the suspension. The suspension was left to temperature cycle at 0-40°C over the weekend. Analysis of the suspension by polarised light microscopy showed birefringent material. The solid was isolated by filtration and dried *in vacuo* at 40°C overnight giving a white solid (281.6mg). NMR consistent with a 1:1 salt.
¹H NMR (Bruker DPX400) (DMSO-d₆) δ : 3.48 (6H, s); 4.07 (2H, s); 5.13(2H, s) ; 7.01 (1H, d of d, J = 7.6, 0.8Hz); 7.13 (1H, d, J = 8.7Hz); 7.24 - 7.32 (3H, m); 7.42 - 7.50 (2H, m); 7.63 (1H, t, J = 7.7Hz); 7.69 (1H, dd, J = 7.6, 0.8Hz).

6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid, methanesulfonic acid salt

35 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy}phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid (300mg, 0.738mmol) was dissolved in MIBK (methyl isobutyl ketone, 2.4ml) at 80°C. Methane sulfonic acid (12μl from a total of 47.9μl) was added at 80°C Solid precipitated

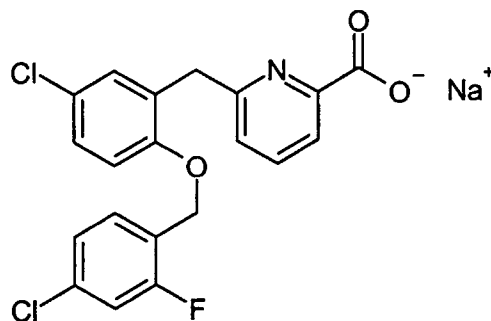
and the reaction mixture set solid. Extra MIBK (2.6ml) was added to mobilise the suspension. The remaining methane sulfonic acid (35.9 μ l) was added and the suspension was stirred at 80°C. The suspension was left to temperature cycle over the weekend at 0-40°C. Analysis of the suspension by polarised light microscopy showed birefringent material. The solid was isolated by filtration, washed with MIBK and dried *in vacuo* overnight at 40°C giving a white solid (226.7mg).
¹H NMR (Bruker DPX400) (DMSO-d₆) δ : 2.34 (3H, s); 4.15 (2H, s); 5.10 (2H, s) ; 7.14 (1H, d, J = 8.8Hz); 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 1.9Hz); 7.29-7.36 (3H, m); 7.40 - 7.48 (2H, m); 7.83-7.91 (2H, m).

Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (Alternative route 3)

Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate

Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate was prepared using a similar synthetic route to "Alternative route 2".

Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate

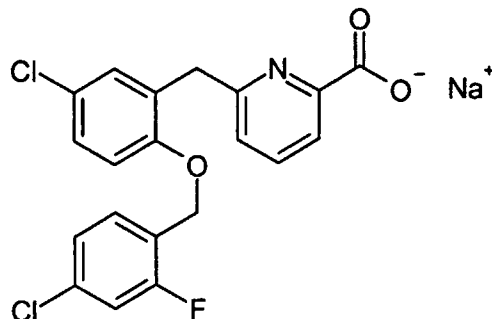


Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (204.7g) was dissolved in ethanol (1.5L) and stirred under nitrogen at reflux until all the starting material is in solution. 2M Sodium hydroxide (355 ml) was added and the solution heated under reflux for 1hr 10 minutes. HPLC showed that there was no residual starting material. The solution was filtered and the filter washed with a ~1:1 mixture of hot ethanol (515ml) and water (520ml). The combined filtrate and wash were re-heated to reflux, and water (1.5L) was added slowly over 5 minutes. The solution was then cooled to 20 +/- 5°C over 2 hours and stirred for 1 hour. The product was then filtered off and washed with ethanol: water (1:1, 1030ml), then ethanol: water (~1:3; 385ml ethanol:1.15L water). The resulting solid was dried to a constant weight at 60°C under vacuum, to give the title compound. (186g).

Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (Alternative route 4)/General Procedure 3

55

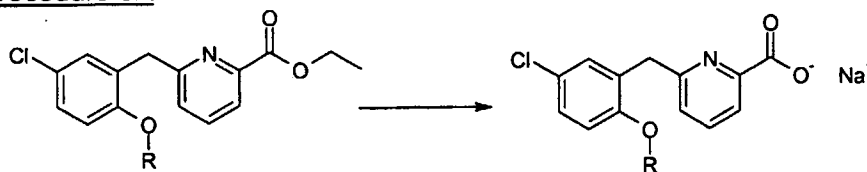
5 **Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate**



10 Ethyl 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (108mg, 0.25mmol) was dissolved in 3ml of ethanol and 1ml of water. Sodium hydroxide (4 equivalents) was added. The mixture was stirred at 60°C until TLC showed no more SM (starting material) (~2hours). The reaction mixture was cooled down and extracted with ethyl acetate (3x). Dried over MgSO₄. Sodium 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate was obtained as a white solid (94mg).

15 **Examples 4-26**

General Procedure 3A



20 The appropriate ester (~100mg) was dissolved in 3ml of EtOH and 1ml water. Sodium hydroxide (4 equivalents) was added. Heated at 60°C for two hours. LC/MS showed no more SM (starting material). Cooled down, water added, extracted with ethyl acetate (X3), dried over Magnesium sulfate.

25 Each of the following Examples (Example 4-Example 26) were prepared from the appropriate ester by a similar method to that described for General Procedure 3 or General Procedure 3A:

4		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(2,4-difluorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.37 [MH+] 390,392
5		sodium 6-[(5-chloro-2- {[(4-fluorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.25 [MH+] 372, [MH-] 370
6		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(2,4,6-trifluorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.34 [MH+] 408, 410, [MH-] 406
7		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(2,3,4- trifluorophenyl)methyl]oxy}p henyl)methyl]-2- pyridinecarboxylate	Rt = 3.41 [MH+] 408, 410, 411 [MH-] 406
8		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(2-fluorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.38 [MH+] 372, 374, [MH-] 370
9		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(4-chlorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.67 [MH+] 388, [MH-] 386
10		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(2,4,5-trifluorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.4 [MH+] 408, 410
11		Sodium 6-[(5-chloro-2- {[(2-chloro-4-fluorophenyl) methyl]oxy}phenyl)methyl]- 2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.69 [MH+] 406, 409, [MH-] 404

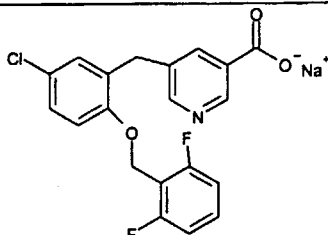
56

12		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 4.05 [MH+] 424, 426
13		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(2-chlorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.17 [MH+] 387, 390
14		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(cyclopentylmethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.74 [MH+] 346, 348
15		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(2-methylpropyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.44 [MH+] 320, 322, [MH-] 318
16		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 2.95 [MH+] 306, 308
17		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(cyclopropylmethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 2.79 [MH+] 318, 320
18		Sodium 6-[(5-chloro-2-[(cyclohexylmethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.45 [MH+] 360, 362
19		Sodium 6-[(5-chloro-2-(cyclopentyloxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.02 [MH+] 354, 356

57

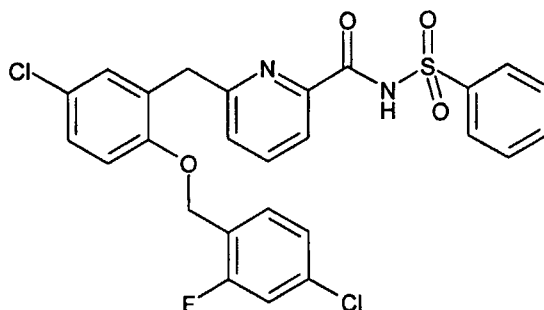
20		Sodium 6-({5-chloro-2-[(2-ethylbutyl)oxy]phenyl}methyl)-2-pyridinecarboxylate	Rt = 3.37 [MH+] 348,350
21		Sodium 5-({5-chloro-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}methyl)-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.55 [MH+] 354,356
22		Sodium 5-[(5-chloro-2-[(4-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.57 [MH+] 372,374
23		Sodium 5-[(5-chloro-2-[(2,4-difluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.58 [MH+] 390,392
24		Sodium 5-[(5-chloro-2-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.50 [MH+] 408,410
25		Sodium 5-[(5-chloro-2-[(2-chloro-4-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.86 [MH+] 406,409
26		Sodium 5-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxylate	Rt = 3.76 [MH+] 406,409

58

27		Sodium 5-[(5-chloro-2- {[(2,6- difluorophenyl)methyl]oxy}p henyl)methyl]-3- pyridinecarboxylate	Rt = 3.49 [MH ⁺] 390,392
----	---	---	---

29

Example 28: 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-N-(phenylsulphonyl)-2-pyridinecarboxamide



5

To a solution of 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxylic acid (81 mg) in dichloromethane (2 ml) and tetrahydrofuran (2 ml) was added benzenesulphonamide (50 mg), 4-dimethyl-aminopyridine (3.5 mg) and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (61 mg) and the mixture stirred at ambient temperature for 5 hours. Solvent was removed *in vacuo* and water (5 ml) added. The mixture was extracted with ether (2 x 5 ml) and the combined extracts dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by mass-directed autopreparation to afford the title compound (46 mg, 42%) as a white solid. LC/MS [MH⁺] = 545 / 547, Rt = 3.89 min.

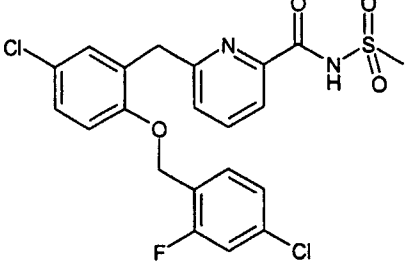
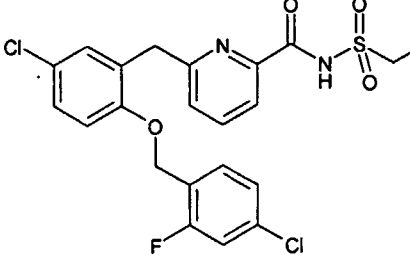
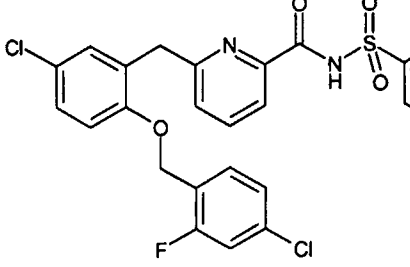
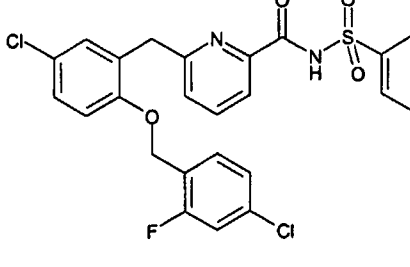
15

Examples 29-36

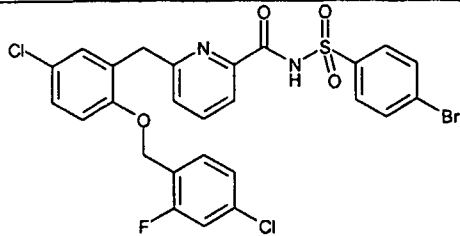
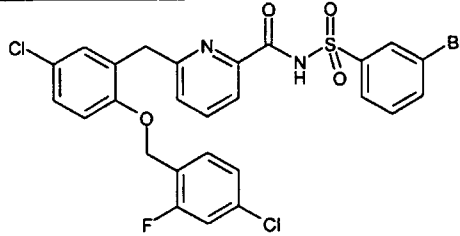
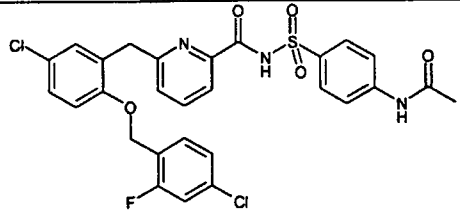
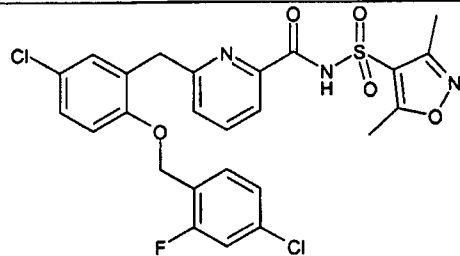
Examples 29 to 36 were prepared from appropriate intermediates using similar methods to that described in Example 28:

20

Ex.	Name	Structure	Rt (min) [MH ⁺] Mol formula
-----	------	-----------	---

29	6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-(methylsulphonyl)-2-pyridinecarboxamide		3.55 min. 483 / 485 $C_{21}H_{17}Cl_2FN_2O_4S$
30	6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-(propylsulphonyl)-2-pyridinecarboxamide		3.80 min. 511 / 513 $C_{23}H_{21}Cl_2FN_2O_4S$
31	6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-[(3,5-dichlorophenyl)sulphonyl]-2-pyridinecarboxamide		4.22 min. 613 / 615 / 617 $C_{26}H_{17}Cl_4FN_2O_4S$
32	6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-N-[[4-methoxyphenyl]sulphonyl]-2-pyridinecarboxamide		3.93 min. 575 / 577 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_5S$

60

33	<i>N</i> -[(4-Bromophenyl)sulphonyl]-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxamide		4.11 min. 623 / 625 / 627 $C_{26}H_{18}BrCl_2FN_2O_4S$
34	<i>N</i> -[(3-Bromophenyl)sulphonyl]-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxamide		4.11 min. 623 / 625 / 627 $C_{26}H_{18}BrCl_2FN_2O_4S$
35	<i>N</i> -[(4-(Acetylamino)phenyl)sulphonyl]-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxamide		3.63 min. 602 / 604 $C_{28}H_{22}Cl_2FN_3O_5S$
36	6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]- <i>N</i> -[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulphonyl]-2-pyridinecarboxamide		3.91 min. 564 / 566 $C_{25}H_{20}Cl_2FN_3O_5S$

Example 37: 4-Chloro-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)-methyl]oxy)phenyl]methyl]-2-pyridinecarboxylic acid, sodium salt

5 Methyl 4-chloro-6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate

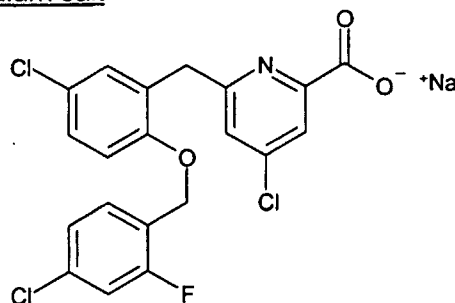
To a solution of methyl 4-chloro-6-(hydroxymethyl)-2-pyridinecarboxylate (166 mg, Ref: Kittika et al., Tetrahedron, 44 (10), 2821, (1988)) in dry dichloromethane (3ml) was added thionyl chloride (66 μ l). The solution was stirred for 40 minutes. LC/MS indication reaction completion. Solvent was removed u.r.p. (under reduced pressure) to give a white solid.

- 5 Toluene (~2 ml) added then removed u.r.p. The residue was dried in vacuo to give a white solid. (175 mg, 97%). LC/MS [MH⁺] = 220 / 222, Rt = 2.51 min. Title compound obtained as the free base.

10 Methyl 4-chloro-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate

- To a stirring solution of methyl 4-chloro-6-(chloromethyl)-2-pyridinecarboxylate (175 mg), in dry toluene (4ml) and ethanol (4ml) was added (5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenylboronic acid (250 mg), potassium carbonate (330 mg) and
15 tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (92 mg). The mixture was stirred under reflux for 2 hours. Solvent was removed u.r.p. (under reduced pressure) and water (20 ml) and ether (20 ml) added to the residue. Insoluble solid was filtered off over Hyflo and washed with ether. The aqueous layer was separated off and washed with ether (15 ml), and the combined ether layers washed with brine (10 ml), dried over MgSO₄ and evaporated down
20 u.r.p. The residue was purified by mass-directed autopreparation to give a white solid (46.3 mg, 12.8%). LC/MS [MH⁺] = 468 / 470 / 472, Rt = 4.11 min. NMR and LC/MS indicated that trans-esterification had occurred to give the ethyl ester.

25 4-Chloro-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)-methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid, sodium salt



- Methyl 4-chloro-6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (46.3 mg), 2N sodium hydroxide (0.25 ml) and ethanol (1 ml) were
30 stirred at room temperature for 1 hour. LC/MS indicated reaction completion. Solvent was removed u.r.p (under reduced pressure) and water (~5 ml) added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 5 ml) and the combined extracts washed with brine (4 ml), dried over MgSO₄ and evaporated down u.r.p. The residue was washed with hexane and dried *in vacuo* at 50°C to afford the title compound (35.6 mg, 77.9%) as a pale
35 pink solid. LC/MS [MH⁺] = 440 / 442 / 444, Rt = 3.57 min.

63

Example 38: 2-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)pyridine

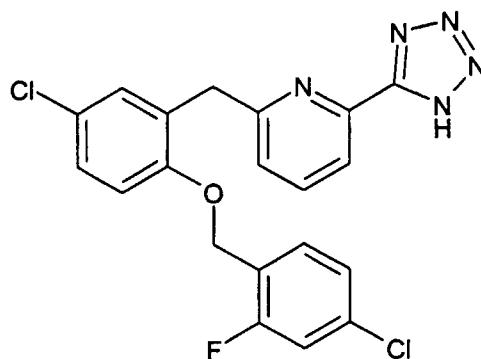
5 **6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxamide**

6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxylic acid (300 mg) was suspended in DCM (1.5 ml). Thionyl chloride (268 μ l) was added and the mixture heated to reflux for 2 hours. Upon cooling to room temperature, the mixture
10 was evaporated. The residue was dissolved in THF (2.95 mL) and a 0.88 ammonia solution (1.5 mL) was added. After 1 hour the mixture was evaporated to give a cream-coloured solid which was partitioned between EtOAc and saturated aqueous sodium bicarbonate. The layers were separated and the EtOAc layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel with hexane
15 containing EtOAc (30-50%) to afford the title compound (223 mg, 74%).
LC/MS [ES+] = 405 / 407, RT = 3.42 min.

6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarbonitrile

A solution of 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarboxamide (115 mg) in phosphoryl chloride (1.25 ml) was stirred at 60°C for 5
20 hours. Excess phosphoryl chloride was removed *in vacuo* and ethyl acetate (5 ml) added. The solution was washed with saturated sodium bicarbonate solution (5 ml), and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (5 ml). The combined extracts were washed with brine (5 ml), dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by mass-
25 directed autoprparation to afford the title compound (93 mg, 85%) as a white solid.
LC/MS [MH-] = 387 / 389, RT = 3.77 min.

2-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)pyridine



30

A mixture of 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl]-methyl]-2-pyridinecarbonitrile (93 mg), sodium azide (51 mg), ammonium chloride (42 mg) and dimethylformamide (1 ml) was stirred at 120° for 11 hours. After cooling, water (5 ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (2 x 5 ml). The combined extracts were
35 dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by mass-directed autoprparation to afford the title compound (29.7 mg, 29%) as a white solid.

LC/MS [MH+] = 430 / 432, RT = 3.38 min.

Example 39: 6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-5-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, sodium salt

5

5,6-Dimethyl-2-pyridinecarbonitrile 1-oxide

To a solution of 5,6-dimethyl-2-pyridinecarbonitrile (3.68 g, Ref: Guay et al., Bioorg. Med. Chem. Letters, 8 (5), 453, (1998)) in chloroform (25 ml) was added dropwise a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (7.35 g) in chloroform (75 ml) and the solution stirred at ambient temperature for 40 hours. Sodium sulphite (2.4 g) was added and the mixture stirred for 1 hour, filtered and the solid washed with dichloromethane. The filtrate was washed with saturated sodium bicarbonate (50 ml) and water (50 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was recrystallised from ether to afford the title compound (3.44 g, 83%) as a white solid. LC/MS [MH+] = 149, RT = 1.30 min.

15

(6-Cyano-3-methyl-2-pyridinyl)methyl acetate

To acetic anhydride (12 ml) at 120°C was added 5,6-dimethyl-2-pyridine-carbonitrile 1-oxide (3.02 g) and the solution heated at 120°C for 5 minutes then under reflux for 2.5 hours. After cooling the solution was added to ice (ca. 80 g) and the mixture neutralized with sodium bicarbonate. It was extracted with ether (80 ml then 2 x 40 ml) and the combined extracts washed with brine (40 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by Biotage chromatography eluting with 2:1 hexane : ethyl acetate to afford the title compound (2.60 g, 67%) as a pale yellow solid. LC/MS [MH+] = 191, RT = 2.05 min.

25

6-(Hydroxymethyl)-5-methyl-2-pyridinecarbonitrile

Potassium carbonate (65 mg) was added to a solution of (6-cyano-3-methyl-2-pyridinyl)methyl acetate (2.89 g) in methanol (20 ml) and the mixture stirred under argon at ambient temperature for 2.5 hours. It was concentrated in vacuo to ca. ½ volume and water (40 ml) added. The mixture was neutralized with 5% acetic acid (1.2 ml) and extracted with dichloromethane (40 ml then 2 x 20 ml). The combined extracts were washed with brine (20 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by Biotage chromatography eluting with 2:1 hexane : ethyl acetate to afford the title compound (1.45 g, 64%) as a pale buff solid. LC/MS [MH+] = 149, RT = 1.46 min.

35

6-(Chloromethyl)-5-methyl-2-pyridinecarbonitrile

40

A solution of 6-(hydroxymethyl)-5-methyl-2-pyridinecarbonitrile (184 mg) and thionyl chloride (0.16 ml) in dichloromethane (3.5 ml) was stirred at ambient temperature for 7

hours. Solvent was removed in vacuo and toluene (2 ml) added then removed in vacuo to afford the title compound (205 mg, 99%) as a pale buff solid.

LC/MS [MH⁺] = 167 / 169, RT = 2.44 min.

5 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-5-methyl-2-pyridinecarbonitrile

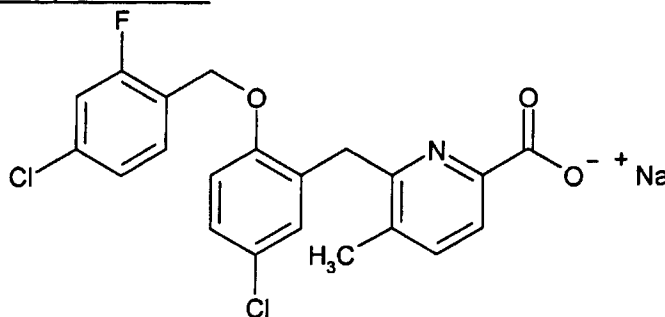
To a solution of 6-(chloromethyl)-5-methyl-2-pyridinecarbonitrile (132.5 mg) in dry toluene (4 ml) and ethanol (4 ml) was added (5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenylboronic acid (250 mg), potassium carbonate (330 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (92 mg) and the mixture stirred under reflux for 2 hours. Solvent was removed in vacuo and water (20 ml) and ether (20 ml) added.

Insoluble solid was filtered over Celite and washed with ether. The aqueous layer was further extracted with ether (15 ml) and the combined extracts washed with brine (10 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by mass-directed autopreparation to afford the title compound (129 mg, 40%) as a pale buff solid. LC/MS [MH⁺] = 401 / 403, RT = 3.87 min.

20 6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-5-methyl-2-pyridinecarboxamide

A solution of 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)-methyl]-5-methyl-2-pyridinecarbonitrile (127 mg) in 2M sodium hydroxide solution (0.8 ml) and ethanol (4 ml) was stirred under reflux for 2 hours. Solvent was removed in vacuo and water (5 ml) added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 5 ml) and the combined extracts washed with brine (5 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to afford the title compound (107 mg, 81%) as a white solid. LC/MS [MH⁺] = 419 / 421, RT = 3.57 min.

30 6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-5-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, sodium salt



A solution of 6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)-methyl]-5-methyl-2-pyridinecarboxamide (105 mg) in conc. hydrochloric acid (6 ml) and dioxan (6 ml) was stirred under reflux for 4 hours. Solvent was removed in vacuo and the residue was purified by mass-directed auto-preparation. It was dissolved in ethanol (4 ml) and 2M sodium hydroxide solution (0.3 ml) added. Solvent was removed in vacuo and water (5 ml) added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 5 ml) and the combined extracts

washed with brine (5 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to afford the title compound (36 mg, 33%) as a white solid. LC/MS [MH⁺] = 420 / 422, RT = 3.19 min.

66

Example 40: 6-[(5-Chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)-phenyl)methyl]-3-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, sodium salt

(a). 3,6-Dimethyl-2-pyridinecarbonitrile 1-oxide

To a solution of 3,6-dimethyl-2-pyridinecarbonitrile (8.20 g, may be prepared as described in Russell et al., J.Med.Chem., 48(5), 1367, (2005)) in chloroform (60 ml) was added dropwise a solution of m-chloroperbenzoic acid (20 g) in chloroform (210 ml) and the solution stirred at ambient temperature for 7 hours. Sodium sulphite (2.4 g) was added and the mixture stirred for 1.5 hours, filtered and the solid washed with dichloromethane. The filtrate was washed with saturated sodium bicarbonate (120 ml) and water (120 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was recrystallised from ether to afford the title compound (5.28 g, 58%) as a pale yellow solid. LC/MS [MH⁺] = 149, RT = 1.31 min.

(b). (6-Cyano-5-methyl-2-pyridinyl)methyl acetate

To acetic anhydride (20 ml) at 120° was added 3,6-dimethyl-2-pyridine-carbonitrile 1-oxide (5.28 g) and the solution heated at 120° for 5 minutes then under reflux for 2 hours. After cooling the solution was added to ice (ca. 150 g) and the mixture neutralized with sodium bicarbonate. It was extracted with ether (170 ml then 2 x 75 ml) and the combined extracts washed with brine (60 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by Biotage chromatography eluting with 2:1 hexane : ethyl acetate to afford the title compound (3.62 g, 67%) as a pale yellow oil. LC/MS [MH⁺] = 191, RT = 2.16 min.

(c). 6-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-pyridinecarbonitrile

Potassium carbonate (82 mg) was added to a solution of (6-cyano-5-methyl-2-pyridinyl)methyl acetate (3.62 g) in methanol (25 ml) and the mixture stirred under argon at ambient temperature for 2 hours. It was concentrated in vacuo to ca. ¼ volume and water (50 ml) added. The mixture was neutralized with 5% acetic acid (1.5 ml) and extracted with dichloromethane (50 ml then 2 x 25 ml). The combined extracts were washed with brine (25 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was recrystallised from ether:hexane to afford the title compound (2.26 g, 80%) as a pale buff solid. LC/MS [MH⁺] = 149, RT = 1.50 min.

(d). 6-(Chloromethyl)-3-methyl-2-pyridinecarbonitrile

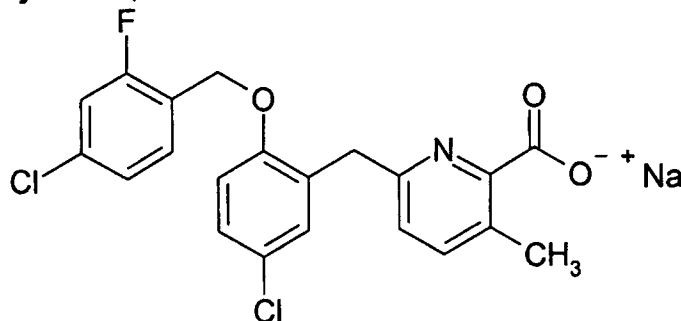
A solution of 6-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-pyridinecarbonitrile (148 mg) and thionyl chloride (0.16 ml) in dichloromethane (3.5 ml) was stirred at ambient temperature for 6 hours. Solvent was removed *in vacuo* and toluene (2 ml) added then removed *in vacuo* to afford the title compound (160 mg, 96%) as a pale grey-green solid. LC/MS [MH⁺] = 167 / 169, RT = 2.40 min.

67

(e). 6-[(5-chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-methyl-2-pyridinecarbonitrile

To a solution of 6-(Chloromethyl)-3-methyl-2-pyridinecarbonitrile (132.5 mg) in dry toluene (4 ml) and ethanol (4 ml) was added (5-chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)boronic acid (250 mg), potassium carbonate (330 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (92 mg) and the mixture stirred under reflux for 2.5 hours. Solvent was removed *in vacuo* and water (20 ml) and ether (20 ml) added. Insoluble solid was filtered over Celite and washed with ether. The aqueous layer was further extracted with ether (15 ml) and the combined extracts washed with brine (10 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by mass-directed autoprparation to afford the title compound (204 mg, 64%) as a white solid. LC/MS [MH⁺] = 401 / 403, RT = 3.85 min.

(f). 6-[(5-Chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-3-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, sodium salt



A solution of 6-[(5-chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)-methyl]-3-methyl-2-pyridinecarbonitrile (202 mg) in 20% sodium hydroxide solution (3 ml) and ethanol (2 ml) was stirred under reflux for 12 hours. Solvent was removed *in vacuo* and the residue washed with water and ether and dried *in vacuo* at 40° to afford the title compound (60 mg, 27%) as a white solid. LC/MS [MH⁺] = 420 / 422, RT = 3.52 min.

Example 41 : 6-[(5-Chloro-2-[(1,1-dimethylethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid

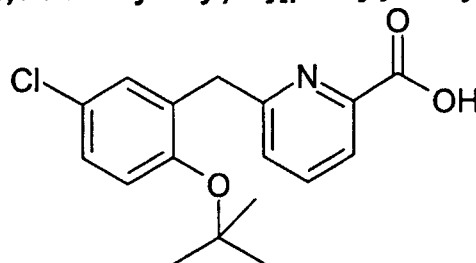
(a). 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid

A mixture of ethyl 6-[(5-chloro-2-[[[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy]phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylate (453 mg), sodium thiomethoxide (370 mg) and dimethylformamide (5 ml) was stirred at 100°C for 2.5 hours. After cooling water (30 ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (2 x 25 ml). The aqueous layer was acidified with conc. hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (2 x 25 ml). The combined extracts were washed with water (10 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with water and recrystallised from ether to afford the title compound (208 mg, 76%) as a pale buff solid.

LC/MS [MH⁺] = 264 / 266, RT = 2.04 min.

68

(b). 6-({5-Chloro-2-[(1,1-dimethylethyl)oxy]phenyl)methyl}-2-pyridine-carboxylic acid



- 5 To a solution / suspension of 6-[(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methyl]-2-pyridine-carboxylic acid (308 mg) in dry dichloromethane (12 ml) was added t-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (1.67 ml) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.05 ml) and the mixture stirred under argon at ambient temperature for 44 hours. Dichloromethane (15 ml) was added and the mixture washed with saturated sodium bicarbonate solution (15 ml). The aqueous layer
- 10 was extracted with dichloromethane (2 x 15 ml) and the combined organic extracts washed with brine (25 ml), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by mass-directed autopreparation to afford the title compound (91 mg, 24%) as a white solid.

LC/MS [MH⁻] = 318 / 320, RT = 3.58 min

- 15 It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred subgroups described herein above.

ASSAYS FOR DETERMINING BIOLOGICAL ACTIVITY

- 20 The compounds of formula (I) can be tested using the following assays to demonstrate their prostanoid antagonist or agonist activity in vitro and in vivo and their selectivity. Prostaglandin receptors that may be investigated are DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP and TP.

Biological Activity at EP₁ and EP₃ Receptors

- 25 The ability of compounds to antagonise EP₁ & EP₃ receptors may be demonstrated using a functional calcium mobilisation assay. Briefly, the antagonist properties of compounds are assessed by their ability to inhibit the mobilisation of intracellular calcium ([Ca²⁺]_i) in response to activation of EP₁ or EP₃ receptors by the natural agonist hormone
- 30 prostaglandin E₂ (PGE₂). Increasing concentrations of antagonist reduce the amount of calcium that a given concentration of PGE₂ can mobilise. The net effect is to displace the PGE₂ concentration-effect curve to higher concentrations of PGE₂. The amount of calcium produced is assessed using a calcium-sensitive fluorescent dye such as Fluo-4, AM and a suitable instrument such as a Fluorimetric Imaging Plate Reader (FLIPR). Increasing
- 35 amounts of [Ca²⁺]_i produced by receptor activation increase the amount of fluorescence produced by the dye and give rise to an increasing signal. The signal may be detected

69

using the FLIPR instrument and the data generated may be analysed with suitable curve-fitting software.

The human EP₁ or EP₃ calcium mobilisation assay (hereafter referred to as 'the calcium assay') utilises Chinese hamster ovary-K1 (CHO-K1) cells into which a stable (pCIN; BioTechniques 20(1996): 102-110) vector containing either EP₁ or EP₃ cDNA has previously been transfected. Cells are cultured in suitable flasks containing culture medium such as DMEM:F-12 supplemented with 10% v/v foetal calf serum, 2mM L-glutamine, 0.25mg/ml geneticin, 100µM flurbiprofen and 10µg/ml puromycin.

For assay, cells are harvested using a proprietary reagent that dislodges cells such as Versene. Cells are re-suspended in a suitable quantity of fresh culture media for introduction into a 384-well plate. Following incubation for 24 hours at 37°C the culture media is replaced with a medium containing Fluo-4 and the detergent pluronic acid, and a further incubation takes place. Concentrations of compounds are then added to the plate in order to construct concentration-effect curves. This may be performed on the FLIPR in order to assess the agonist properties of the compounds. Concentrations of PGE₂ are then added to the plate in order to assess the antagonist properties of the compounds.

The data so generated may be analysed by means of a computerised curve-fitting routine. The concentration of compound that elicits a half-maximal inhibition of the calcium mobilisation induced by PGE₂ (pIC₅₀) may then be estimated.

Binding Assay for the Human Prostanoid EP₁ Receptor

Competition assay using [³H]-PGE₂.

Compound potencies are determined using a radioligand binding assay. In this assay compound potencies are determined from their ability to compete with tritiated prostaglandin E₂ ([³H]-PGE₂) for binding to the human EP₁ receptor.

This assay utilises Chinese hamster ovary-K1 (CHO-K1) cells into which a stable vector containing the EP₁ cDNA has previously been transfected. Cells are cultured in suitable flasks containing culture medium such as DMEM:F-12 supplemented with 10% v/v foetal calf serum, 2mM L-glutamine, 0.25mg/ml geneticin, 10µg/ml puromycin and 10µM indomethacin.

Cells are detached from the culture flasks by incubation in calcium and magnesium free phosphate buffered saline containing 1 mM disodium ethylenediaminetetraacetic acid (Na₂EDTA) and 10µM indomethacin for 5 min. The cells are isolated by centrifugation at 250xg for 5mins and suspended in an ice cold buffer such as 50 mM Tris, 1mM Na₂EDTA, 140mM NaCl, 10µM indomethacin (pH 7.4). The cells are homogenised using a Polytron

70
tissue disrupter (2x10s burst at full setting), centrifuged at 48,000xg for 20mins and the pellet containing the membrane fraction is washed (optional) three times by suspension and centrifugation at 48,000xg for 20mins. The final membrane pellet is suspended in an assay buffer such as 10mM 2-[N-morpholino]ethanesulphonic acid, 1mM Na₂EDTA, 10mM MgCl₂ (pH 6). Aliquots are frozen at -80°C until required.

For the binding assay the cell membranes, competing compounds and [³H]-PGE₂ (3nM final assay concentration) are incubated in a final volume of 100µl for 30 min at 30°C. All reagents are prepared in assay buffer. Reactions are terminated by rapid vacuum filtration over GF/B filters using a Brandell cell harvester. The filters are washed with ice cold assay buffer, dried and the radioactivity retained on the filters is measured by liquid scintillation counting in Packard TopCount scintillation counter.

The data are analysed using non linear curve fitting techniques to determine the concentration of compound producing 50% inhibition of specific binding (IC₅₀).

Biological Activity at TP Receptor

To determine if a compound has agonist or antagonist activity at the TP receptor a functional calcium mobilisation assay may be performed. Briefly, the antagonist properties of compounds are assessed by their ability to inhibit the mobilisation of intracellular calcium ([Ca²⁺]_i) in response to activation of TP receptors by the stable TXA₂ mimetic U46619 (9,11-dideoxy-11α,9α-epoxy-methanoprostaglandin F₂ α; commercially available from e.g Sigma-Aldrich). Increasing concentrations of antagonist reduce the amount of calcium that a given concentration of U46619 can mobilise. The net effect is to displace the U46619 concentration-effect curve. The amount of calcium produced is assessed using a calcium-sensitive fluorescent dye such as Fluo-4, AM and a suitable instrument such as a Fluorimetric Imaging Plate Reader (FLIPR). Increasing amounts of [Ca²⁺]_i produced by receptor activation increase the amount of fluorescence produced by the dye and give rise to an increasing signal. The signal may be detected using the FLIPR instrument and the data generated may be analysed with suitable curve-fitting software. The agonist activity of the compounds are determined by their ability to cause an increase in intracellular mobilisation in the absence of U46619.

The human TP calcium mobilisation assay utilises Chinese hamster ovary-K1 (CHO-K1) cells into which a stable (pCIN; BioTechniques 20(1996): 102-110) vector containing TP cDNA has previously been transfected. Cells are cultured in suitable flasks containing culture medium such as DMEM:F-12 supplemented with 10% v/v foetal calf serum, 2mM L-glutamine, 0.25mg/ml geneticin, 100µM flurbiprofen and 10µg/ml puromycin.

For assay, cells are harvested using a proprietary reagent that dislodges cells such as Versene. Cells are re-suspended in a suitable quantity of fresh culture media for

introduction into a 96-well plate. Following incubation for 24 hours at 37°C the culture media is replaced with a medium containing Fluo-4 and the detergent pluronic acid, and a further incubation takes place. Concentrations of compounds are then added to the plate in order to construct concentration-effect curves. This may be performed on the FLIPR in order to assess the agonist properties of the compounds. Concentrations of U46619 are then added to the plate in order to assess the antagonist properties of the compounds.

The data so generated may be analysed by means of a computerised curve-fitting routine. The concentration of compound that elicits a half-maximal inhibition of the calcium mobilisation induced by U46619 (pIC_{50}) may then be estimated, and the percentage activation caused by the compounds directly can be used to determine if there is any agonism present.

Results

Where results are presented in respect of the compound of Example 3, they refer to the sodium salt.

The compounds of examples 1-41 were tested in the binding assay for the human prostanoid EP_1 receptor. The results are expressed as pIC_{50} values. A pIC_{50} is the negative logarithm₁₀ of the IC_{50} . The results given are averages of a number of experiments. The compounds of examples 1-26 and 28-41 had a pIC_{50} value ≥ 6 . More particularly, the compounds of examples 3, 4, 10-12, 14, 28-30, 33-34, 36 and 38-39 exhibited a pIC_{50} value ≥ 7.5 . The compounds of examples 27 and 41 exhibited pIC_{50} values of < 6 .

The compounds of examples 2-20 and 28-41 (free bases or sodium salts) were tested in the human EP_1 calcium mobilisation assay. The results are expressed as functional pK_i values. A functional pK_i is the negative logarithm₁₀ of the antagonist dissociation constant as determined in the human EP_1 calcium mobilisation assay. The results given are averages of a number of experiments. The compounds of examples 2-20, 28-30 and 33-39 exhibited a functional pK_i value > 6 . More particularly, the compounds of examples 2-4, 12, 13, 18, 28-30, 34 and 36-38 exhibited a functional pK_i value of ≥ 7.5 . The compounds of examples 31-32 and 40-41 exhibited a functional pK_i value < 6 .

The compounds of examples 2-4, 8-20 and 28-41 (free bases or sodium salts) were tested in the human EP_3 calcium mobilisation assay. The results are expressed as functional pK_i values. A functional pK_i is the negative logarithm₁₀ of the antagonist dissociation constant as determined in the human EP_3 calcium mobilisation assay. The results given are averages of a number of experiments. The compounds of examples 2-4, 8-20 and 28-41

exhibited a functional pK_i value of ≤ 6.5 . The compounds of examples 2, 4, 8-11, 15-17, 19, 28-32, 35-36 and 40 exhibit a functional pK_i value of < 5 .

72

5 The compounds of examples 1, 3-15, 28-30, 33-34, 36 and 38-39 (free bases or sodium salts) were tested in the human TP calcium mobilisation assay. The results are expressed as functional pK_i values. A functional pK_i is the negative logarithm₁₀ of the antagonist dissociation constant as determined in the human TP calcium mobilisation assay. The compounds of examples 3-12, 14, 28, 30, 34, 36, 38 and 39 exhibited a functional pK_i of > 6 . More particularly, the compounds of examples 3, 12, 34, 38 and 39 exhibited a functional pK_i of ≥ 7.5 . The compounds of examples 1, 13, 15, 29 and 33 exhibited a
10 functional pK_i of < 6 .

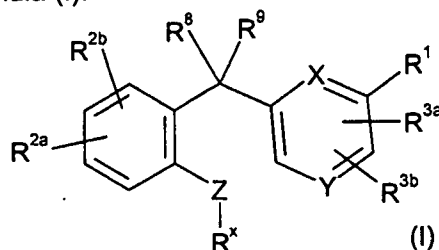
No toxicological effects were observed in these tests.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent
15 application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation the following claims:

CLAIMS

73

1. A compound of formula (I):



- 5 wherein:

X is N and Y is CH, or X is CH and Y is N;

Z is O, S, SO or SO₂;

R¹ is CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazole or CH₂tetrazole;

- 10 R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from hydrogen, halo, CN, SO₂alkyl, SR⁵, NO₂, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^{3a} and R^{3b} are each independently selected from hydrogen, halo, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or NR¹⁰R¹¹;

- 15 R^x is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b-heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b-bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b-aryl;

R⁴ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;

R⁵ is hydrogen or an optionally substituted alkyl;

- 20 R⁶ is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl;

R⁷ is optionally substituted alkyl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted heterocycloxy or optionally substituted aryloxy;

R⁸ is hydrogen, fluorine or alkyl;

- 25 R⁹ is hydrogen, hydroxy, fluorine or alkyl;

or R⁸ and R⁹ together with the carbon to which they are attached form a cycloalkyl ring, optionally containing up to one heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl; or R⁸ and R⁹ together with the carbon to which they are attached form a carbonyl group;

Q^a and Q^b are each independently selected from hydrogen, CH₃ and fluorine;

- 30 R¹⁰ and R¹¹ are each independently selected from hydrogen or alkyl; or R¹⁰ and R¹¹ together with the nitrogen to which they are attached form an aliphatic heterocyclic ring, optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, NH and N-alkyl; and derivatives thereof.

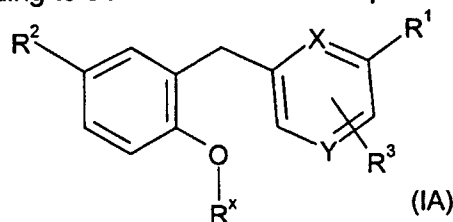
- 35 2. A compound according to claim 1 wherein Z is O.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R⁸ and R⁹ are each hydrogen.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R^1 is CO_2H , $CONHSO_2R^6$, or tetrazole.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R^{2a} is hydrogen, R^{2b} is halogen and is positioned 1,4- relative to the Z substituent and 1,3- relative to the methylene pyridyl moiety.

6. A compound according to claim 1 which is a compound of formula (IA):



wherein:

X is N and Y is CH, or X is CH and Y is N;

R^1 is CO_2H , $CONHSO_2R^6$, or tetrazole;

R^2 is halogen;

R^3 is hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl;

R^x is optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted CQ^aQ^b -heterocyclyl, optionally substituted CQ^aQ^b -bicyclic heterocyclyl, or optionally substituted CQ^aQ^b -aryl;

R^6 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heterocyclyl; and

Q^a and Q^b are each independently selected from hydrogen, CH_3 and fluorine; and derivatives thereof.

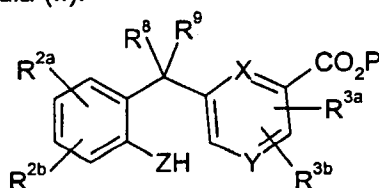
7. A compound according to claim 1 selected from the compounds of Examples 1 to 41 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

8. The compound of formula (I) which is 6-[(5-chloro-2-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]oxy)phenyl)methyl]-2-pyridinecarboxylic acid or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a pharmaceutical carrier and/or excipient.

10. A compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use as an active therapeutic substance.

11. A compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors.
- 5 12. A method of treating a human or animal subject suffering from a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors which comprises administering to said subject an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
- 10 13. A method of treating a human or animal subject suffering from a pain, or an inflammatory, immunological, bone, neurodegenerative or renal disorder, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
- 15 14. A method of treating a human or animal subject suffering from inflammatory pain, neuropathic pain or visceral pain which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
- 20 15. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors.
- 25 16. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition such as a pain, or an inflammatory, immunological, bone, neurodegenerative or renal disorder.
- 30 17. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition such as inflammatory pain, neuropathic pain or visceral pain.
18. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 comprising:
- 35 reacting a compound of formula (II):



(II)

wherein P is a protecting group and Z, R⁸, R⁹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} and R^{3b} are as defined for a compound of formula (I);

- with a compound R^x-L ;
wherein R^x is as defined for a compound of formula (I), and L is Cl, Br or OH;
and if required, and in any order;
converting one group R^1 to another group R^1 ; and/or
5 effecting deprotection; and/or
forming a derivative thereof.

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PC., EP2005/014061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/79 C07D213/80 C07D413/12 C07D401/04 A61K31/44
A61P29/00 A61P25/00 A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 96/11902 A (ZENECA LIMITED; BREAU, GLORIA, ANN; OLDFIELD, JOHN; TUCKER, HOWARD;) 25 April 1996 (1996-04-25) cited in the application page 33; claims; examples 12,14,15,21,22,28,29,49	1-18
A	WO 2004/039753 A (GLAXO GROUP LIMITED; BIT, RINO, ANTONIO; GIBLIN, GERARD, MARTIN, PAUL;) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application the whole document	1-18

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

E earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2006

Date of mailing of the international search report

10/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP2005/014061

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 12-14 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/EP2005/014061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9611902	A	25-04-1996	AU 3616295 A	06-05-1996
			DE 69514087 D1	27-01-2000
			DE 69514087 T2	27-04-2000
			EP 0733033 A1	25-09-1996
			JP 9511529 T	18-11-1997
			US 5811459 A	22-09-1998
			ZA 9508622 A	12-04-1996
WO 2004039753	A	13-05-2004	AU 2003287979 A1	25-05-2004
			EP 1556330 A2	27-07-2005

7-9

BC

COMPUESTOS

La presente invención se refiere a compuestos de piridina, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, en particular a su uso en el tratamiento de cuadros mediados por la acción de PGE₂ en el receptor EP₁.

Los receptores de prostaglandina, incluyendo los receptores EP₁₋₄, DP, FP IP y TP son las proteínas efectoras para los productos (prostaglandinas) situados más abajo de la activación de COX-1/2 (PGE₂, PGD₂, PGF_{2a}, PGI₂ y tromboxano respectivamente). Los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) son inhibidores de ciclooxigenasa indiscriminados y reducen los niveles de estas prostaglandinas. Esto a su vez reduce la acción de las prostaglandinas en sus receptores respectivos. En vista de la cantidad relativamente grande de receptores afectados, la farmacología de los AINE es compleja.

El receptor EP₁ es un receptor de 7 transmembranas y su ligando natural es la prostaglandina PGE₂. La PGE₂ también tiene afinidad hacia los otros receptores EP (tipos EP₂, EP₃ y EP₄). El receptor EP₁ está asociado con la contracción de los músculos lisos, el dolor (en particular inflamatorio, neuropático y visceral), la inflamación, las actividades alérgicas, la regulación renal y la secreción de mucosa gástrica o entérica.

Hemos descubierto ahora un nuevo grupo de compuestos que se unen con gran afinidad al receptor EP₁. Estos compuestos son antagonistas del receptor EP₁.

Una cantidad de reseñas describen la caracterización y relevancia terapéutica de los receptores de prostanoides como así también los agonistas y antagonistas selectivos más comúnmente utilizados: *Eicosanoids; From Biotechnology to Therapeutic Applications*, Folco, Samuelsson, Maclouf and Velo ed, Plenum Press, New York, 1996, cap. 14, 137-154 y *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1996, 14, 83-87 y *Prostanoid Receptors, Structure, Properties and Function*, S. Narumiya et al, *Physiological Reviews* 1999, 79(4), 1193-126. Un artículo de *The British Journal of Pharmacology*, 1994, 112, 735-740 sugiere que la Prostaglandina E₂ (PGE₂) produce alodinia a través del receptor subtipo EP₁ e hiperalgesia a través de los receptores EP₂ y EP₃ en la médula espinal de ratón. A su vez, un artículo de *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107 (3), 325 demuestra que en el ratón que no expresa EP₁, las respuestas de sensibilidad al dolor se reducen en aproximadamente 50%. Dos trabajos de *Anesthesia and Analgesia* han demostrado que (2001, 93, 1012-7) un antagonista del receptor EP₁ (ONO-8711) reduce la hiperalgesia y la alodinia en un modelo de rata con lesión de constricción crónica, y que (2001, 92, 233-238)

el mismo antagonista inhibe la hiperalgesia mecánica en un modelo de roedor de dolor postoperatorio. S. Sarkar *et al* en *Gastroenterology*, 2003, 124(1), 18-25 demuestran la eficacia de los antagonistas del receptor EP₁ en el tratamiento del dolor visceral en un modelo humano de hipersensibilidad. En *The American Physiological Society* (1994, 267, 5 R289-R-294), los estudios sugieren que la hipertermia inducida por PGE₂ en la rata es mediada predominantemente por el receptor EP₁.

El receptor TP (también conocido como TxA₂) es un subtipo del receptor de prostanoide estimulado por el mediador endógeno tromboxano. La activación de este receptor produce distintas acciones fisiológicas incurridas principalmente por sus efectos 10 de agregación plaquetaria y constricción de músculos lisos, oponiéndose así a aquellas de la activación del receptor de prostaciclina.

Los receptores TP han sido identificados en riñones humanos (G.P. Brown *et al*, *Prostaglandins and other lipid mediators*, 1999, 57, 179-188) en el tejido vascular glomerular y extraglomerular. La activación de los receptores TP contrae los capilares 15 glomerulares y suprime los índices de filtración glomerular (M.D. Breyer *et al*, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2000, 9, 23-29), indicando que los antagonistas del receptor TP podrían ser útiles para la disfunción renal en glomerulonefritis, diabetes mellitus y septicemia.

La activación de los receptores TP induce la broncoconstricción, el aumento de 20 permeabilidad microvascular, la formación de edema mucoso y secreción mucosa, características típicas de asma bronquial (T. Obata *et al*, *Clinical Review of Allergy*, 1994, 12(1), 79-93). Los antagonistas de TP han sido investigados como tratamientos de asma potenciales que producen, por ejemplo, Seratrodast oralmente activo (AA-2414) (S. Terao *et al*, *Yakugaku Zasshi*, 1999, 119(5), 377-390). El ramatroban es otro 25 antagonista del receptor TP que actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase III como un compuesto anti-asmático.

Se ha demostrado que los antagonistas en el receptor TP tienen un efecto gastroprotector. En ratas, se ha demostrado que SQ 33961 y BM 13505 inhiben las lesiones gástricas inducidas por el ácido de taurocolato, la aspirina o la indometacina 30 (E.H. Ogletree *et al*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1992, 263(1), 374-380).

Determinados compuestos de la presente invención también exhiben antagonismo en el receptor TP y por lo tanto se indican como útiles para tratar cuadros mediados por la acción de tromboxano en el receptor TP. Dichos cuadros incluyen 35 aquellos descritos en la publicación internacional WO 2004/039807 (Merck Frosst

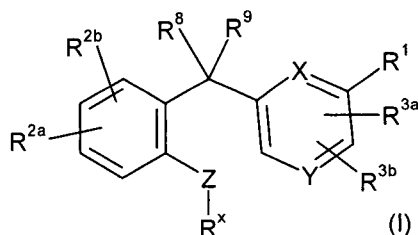
Canada & Co) que se incorpora a la presente por referencia, e incluyen enfermedades respiratorias, p. ej., asma, enfermedades alérgicas, disfunción eréctil, trombosis, trastornos renales y lesiones gástricas.

Las publicaciones internacionales WO 96/06822 (7 de marzo de 1996), WO 96/11902 (25 de abril de 1996), EP 752421-A1 (8 de enero de 1997), WO 01/19814 (22 de marzo de 2001), WO 03/084917 (16 de octubre de 2003), WO 03/101959 (11 de diciembre de 2003), WO 2004/039753 (13 de mayo de 2004), WO 2004/083185 (30 de septiembre de 2004), WO 2005/037786 (28 de abril de 2005), WO 2005/037793 (28 de abril de 2005), WO 2005/037794 (28 de abril de 2005), WO 2005/040128 (6 de mayo de 2005), WO 2005/054191 (16 de junio de 2005) y WO2005/108369 (17 de noviembre de 2005) describen compuestos como útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandina.

P. Lacombe *et al* (220th National Meeting of The American Chemical Society, Washington D.C., EE. UU., 20-24 de agosto de 2000) describieron los 2,3-diariltiofenos como ligandos para el receptor prostanoide humano EP₁. Y. Ducharme *et al* (18th International Symposium on Medicinal Chemistry; Copenhagen, Dinamarca y Malmo, Suecia; 15-19 de agosto de 2004) describieron los 2,3-diariltiofenos como antagonistas del receptor EP₁. Y. Ducharme *et al*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15(4): 1155 también describen los 2,3-diariltiofenos como antagonistas selectivos del receptor EP₁.

La publicación internacional DT 2602340 A1 describe ciertos derivados de ácido bencil picolínico como agentes hipotensores e inhibidores de dopamina β-hidroxilasa.

Por consiguiente, la presente invención provee compuestos de fórmula (I):



en la que:

X es N y Y es CH, o X es CH y Y es N;

25 Z es O, S, SO o SO₂;

R¹ es CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazol o CH₂tetrazol;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, CN, SO₂alquilo, SR⁵, NO₂, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o NR¹⁰R¹¹;

83

- R^x es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo;
 R^4 es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
 5 R^5 es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
 R^6 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;
 R^7 es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente
 10 sustituido o ariloxi opcionalmente sustituido;
 R^8 es hidrógeno, flúor o alquilo;
 R^9 es hidrógeno, hidroxilo, flúor o alquilo;
 o R^8 y R^9 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo que opcionalmente contiene hasta un heteroátomo seleccionado entre O, S, NH y N-alquilo;
 15 o R^8 y R^9 junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
 Q^a y Q^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, CH_3 y flúor;
 R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo; o R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico alifático que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH y N-
 20 alquilo;
 y sus derivados.

Los sustituyentes opcionales para grupos alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen OH, CO_2R^y , NR^yR^z , (O), O alquilo C_{1-6} o halo, en los que R^y y R^z se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . Un grupo alquilo puede estar sustituido
 25 con uno o más sustituyentes opcionales, por ejemplo hasta 5, 4, 3 ó 2 sustituyentes opcionales.

Los sustituyentes opcionales para restos arilo, heteroarilo o heterociclilo como un grupo o parte de un grupo se seleccionan entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno.

30 Adecuadamente, Z es O.

Adecuadamente, R^1 es CO_2H , $CONHSO_2R^6$ o tetrazol. En un aspecto R^1 es CO_2H .

En un aspecto, R^{2a} y R^{2b} representan independientemente hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, CN, SO_2 alquilo, SR^5 o
 35 NO_2 .

Adecuadamente, R^{2a} es hidrógeno.

Adecuadamente, R^{2b} se selecciona a partir de halógeno, p. ej., Cl.

Preferentemente, R^{2b} está en la posición 1,4 relativa al sustituyente Z y 1,3 relativa al resto metilénpiridilo.

- 5 Adecuadamente, R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, metilo o cloro. En un aspecto, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno, cloro o metilo. En otro aspecto, R^{3a} y R^{3b} son cada uno hidrógeno.

En una realización en la que X es N y Y es CH, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es metilo, el grupo metilo no está en la posición orto relativa al grupo R^1 .

- 10 Cuando X o Y es CH, el hidrógeno puede estar reemplazado con R^{3a} o R^{3b} .

En una realización, X es N y Y es CH.

- En un aspecto, cuando X es N y Y es CH, entonces R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno. En otro aspecto, cuando X es N y Y es CH, entonces R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es CH_3 y está posicionado en el átomo de carbono en la posición para relativa al grupo R^1 . En otro aspecto, cuando X es N y Y es CH, entonces R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es cloro y está posicionado en el átomo de carbono en la posición meta relativa al grupo R^1 .
- 15

- Adecuadamente, cuando R^x representa alquilo opcionalmente sustituido, este grupo es alquilo C_{3-8} , por ejemplo 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-etilbutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, ciclopentilmetileno y ciclohexilmetileno. En un aspecto, el grupo alquilo no está sustituido.
- 20

Adecuadamente, cuando R^x representa alquenilo opcionalmente sustituido, este grupo es alquenilo C_{3-8} , por ejemplo 2-metil-2-propen-1-ilo. En un aspecto, el grupo alquenilo no está sustituido.

- Adecuadamente, cuando R^x representa alquinilo opcionalmente sustituido, este grupo es alquinilo C_{3-8} .
- 25

- Cuando R^x representa CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo, adecuadamente R^x incluye CH_2 opcionalmente sustituido-heterociclilo, CH_2 opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CH_2 opcionalmente sustituido-arilo, p. ej., CH_2 opcionalmente sustituido-fenilo. Los sustituyentes opcionales cuando R^x es CH_2 -fenilo incluyen uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Cl y F.
- 30

En un aspecto, R^x representa alquilo C_{3-8} , alquenilo C_{3-8} o CH_2 opcionalmente sustituido-fenilo.

85

Adecuadamente, R^4 incluye hidrógeno y alquilo C_{1-6} . En un aspecto, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

Adecuadamente, R^5 incluye hidrógeno y alquilo C_{1-6} . En un aspecto, R^5 es hidrógeno y alquilo C_{1-3} .

- 5 Adecuadamente, R^6 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R^6 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

10 Cuando R^6 es arilo opcionalmente sustituido, adecuadamente es fenilo opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes opcionales adecuados cuando R^6 es fenilo incluyen halógeno, p. ej., cloro y bromo, O alquilo C_{1-4} y NHCO alquilo C_{1-4} .

Cuando R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido en un aspecto es isoxazolilo opcionalmente sustituido, p. ej., 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo.

- 15 Adecuadamente, R^7 incluye alquilo C_{1-6} , heteroarilo, heterociclilo o fenilo.

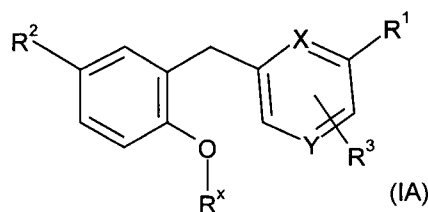
Adecuadamente, R^8 incluye hidrógeno.

Adecuadamente, R^9 incluye hidrógeno.

Adecuadamente, Q^a es hidrógeno.

Adecuadamente, Q^b es hidrógeno.

- 20 En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA):



en la que:

X es N y Y es CH, o X es CH y Y es N;

R^1 es CO_2H , $CONHSO_2R^6$ o tetrazol;

- 25 R^2 es halógeno;

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^x es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo;

- 30 R^6 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

Q^a y Q^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, CH_3 y flúor; y sus derivados.

Los sustituyentes opcionales para grupos alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen OH, CO_2R^y , NR^yR^z , (O), O alquilo C_{1-6} o halo, en los que R^y y R^z se seleccionan
5 independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . Un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes opcionales, por ejemplo hasta 5, 4, 3 ó 2 sustituyentes opcionales.

Los sustituyentes opcionales para restos arilo, heteroarilo o heterociclilo como un grupo o parte de un grupo se seleccionan entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi
10 C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno.

En una realización, R^1 es CO_2H .

En un aspecto, R^2 es cloro.

Adecuadamente, R^3 es hidrógeno, cloro o metilo, particularmente hidrógeno.

En una realización en la que X es N y Y es CH, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es metilo,
15 el grupo metilo no está en la posición orto relativa al grupo R^1 .

En una realización, X es N y Y es CH.

Cuando X o Y es CH, el hidrógeno puede reemplazarse con R^3 .

En un aspecto, cuando X es N y Y es CH, entonces R^3 es hidrógeno. En otro aspecto, cuando X es N y Y es CH, entonces R^3 es CH_3 y está posicionado en el átomo
20 de carbono en la posición para relativa al grupo R^1 . Incluso en otro aspecto, cuando X es N y Y es CH, entonces R^3 es cloro y está posicionado en el átomo de carbono en la posición meta relativa al grupo R^1 .

Adecuadamente, R^x es alquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente
25 sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo. En un aspecto, R^x es alquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido o CH_2 opcionalmente sustituido-fenilo. Incluso en otro aspecto, R^x es alquilo C_{3-8} , alquenilo C_{3-8} o CH_2 opcionalmente sustituido-fenilo. En un aspecto más particular, R^x es CH_2 opcionalmente sustituido-fenilo.

30 Los sustituyentes opcionales cuando R^x es CH_2 sustituido-fenilo incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre Cl y F. Más particularmente, cuando R^x es CH_2 sustituido-fenilo, el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 4 relativa al resto metileno con un átomo de cloro y en la posición 2 relativa al resto metileno con un átomo de flúor.

87

Adecuadamente, R^6 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales adecuados cuando R^6 es fenilo incluyen halógeno, p. ej., cloro y bromo, O alquilo C_{1-4} y NHCO alquilo C_{1-4} . Cuando R^6 es heterociclilo opcionalmente sustituido en un aspecto es isoxazolilo opcionalmente sustituido, p. ej., 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo.

Adecuadamente, Q^a y Q^b son cada uno hidrógeno.

En un aspecto más particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA) en el que:

X es N y Y es CH;

10 R^1 es CO_2H , $CONHSO_2R^6$ o tetrazol;

R^2 es halógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^x es alquilo, alquenilo o $-CH_2$ -arilo, en el que dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

15 R^6 es alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido en el que los sustituyentes opcionales en los grupos arilo y heterociclilo se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; y sus derivados.

En una realización, R^1 es CO_2H .

20 En otra realización, R^2 es cloro.

En una realización adicional, R^x representa $-CH_2$ -arilo, en el que dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, particularmente $-CH_2$ -fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

25 Incluso más particularmente, R^x representa CH_2 -fenilo sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno cada uno independientemente seleccionado entre Cl y F. Más particularmente, cuando R^x es CH_2 sustituido-fenilo, el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido en la posición 4 relativa al resto metileno con un átomo de cloro y en la posición 2 relativa al resto metileno con un átomo de flúor.

30 Los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 41 y sus derivados.

En una realización, los compuestos de la invención no incluyen:

ácido 5-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-3-piridincarboxílico;

6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)-fenil)metil]-N-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-2-

35 piridincarboxamida;

33

6-[(5-Cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-fenil)metil]-*N*-[[4-metoxifenil]sulfonil]-2-piridin-carboxamida;

ácido 6-[(5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)metil]-3-metil-2-piridincarboxílico; y/o

- 5 ácido 6-({5-cloro-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxílico.

En una realización más particular, los compuestos de la invención no incluyen:

ácido 5-[(5-cloro-2-[[[2,6-difluorofenil]metil]oxi]fenil)metil]-3-piridincarboxílico;

6-[(5-Cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-fenil)metil]-*N*-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-2-piridincarboxamida; y/o

- 10 ácido 6-({5-cloro-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxílico.

Un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) es ácido 6-[(5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)metil]-2-piridincarboxílico o su derivado, particularmente su derivado farmacéuticamente aceptable. Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales formadas con sodio, ácido metansulfónico o

- 15 tris(hidroximetil)aminometano (trometamol).

Los derivados del compuesto de fórmula (I) incluyen sales, solvatos (incluyendo hidratos), solvatos (incluyendo hidratos) de sales, ésteres y polimorfismos del compuesto de fórmula (I). Los derivados de los compuestos de fórmula (I) incluyen derivados farmacéuticamente aceptables.

- 20 Se ha de entender que la presente invención abarca todos los isómeros de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y sus mezclas (p. ej., mezclas racémicas). Cuando están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los diastereoisómeros posibles,
- 25 incluyendo sus mezclas. Las formas isoméricas diferentes se pueden separar o resolver una de la otra a través de métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero determinado por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

- La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente,
- 30 que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos se reemplacen con un átomo que tenga una masa atómica o un número de masa atómica diferente a la masa atómica o al número de masa atómica que usualmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,
- 35 flúor, yodo y cloro, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I y ^{125}I .

89

Los compuestos de la presente invención y los derivados farmacéuticamente aceptables (p. ej., sales) de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y/o ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. ^3H y ^{14}C se consideran útiles debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F se consideran útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I se consideran útiles en SPECT (tomografía computada por emisión de fotón único) y todos son útiles para obtener imágenes cerebrales. La sustitución con isótopos más pesados tales como ^2H puede producir ciertas ventajas terapéuticas que provocan mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis y, en consecuencia, se considera útil en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) de la presente invención en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Las siguientes definiciones se emplean en la presente, a menos que se indique lo contrario.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, solvato, éter, o solvato de sal o éster farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I), o cualquier otro compuesto que tras la administración al receptor es capaz de proveer (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I). En un aspecto, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, solvato o solvato de sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto alternativo, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable.

Se ha de apreciar que, para uso farmacéutico, los derivados a los que se hizo referencia anteriormente serán derivados farmacéuticamente aceptables, pero que pueden ser útiles otros derivados, por ejemplo, en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases

90

farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de

5 aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, y aminas cíclicas. Las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables particulares incluyen arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina,

10 hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS, trometamol) y similares. Las sales también se pueden formar a partir de resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo resinas de poliamina. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a

15 partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etansulfónico, etandisulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y

20 similares.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y opcionalmente se pueden hidratar o solvatar. La presente invención incluye en su alcance hidratos estequiométricos, como así también compuestos que contienen cantidades variables de agua.

25 Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos.

Los solvatos incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos.

Las expresiones "halógeno" o "halo" se utilizan para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

30 El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo significa un grupo alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica o sus combinaciones. A menos como se definió anteriormente, los ejemplos de alquilo incluyen alquilo C₁₋₈, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o sus combinaciones, tales como

35 ciclopropilmetileno, ciclohexilmetileno y ciclopentilmetileno.

91

Cuando se emplea en la presente, el término "cicloalquilo" significa un grupo alquilo cíclico que comprende hasta ocho átomos de carbono en un anillo.

El término "alquenilo" significa estructuras lineales o ramificadas y sus combinaciones, del número indicado de átomos de carbono, que tienen por lo menos un
5 doble enlace carbono a carbono, en el que el hidrógeno se puede reemplazar con un doble enlace adicional carbono a carbono. Alquenilo C₃₋₈, por ejemplo, incluye 2-metil-2-propenilo y similares.

El término "alquinilo" significa estructuras lineales o ramificadas y sus combinaciones, del número indicado de átomos de carbono, que tienen por lo menos un triple enlace
10 carbono a carbono. Alquinilo C₃₋₈, por ejemplo, incluye propinilo y similares.

El término "alcoxi" como un grupo o parte de un grupo significa un grupo alcoxi de cadena recta, ramificada o cíclica. A menos como se definió anteriormente, "alcoxi" incluye alcoxi C₁₋₈, p. ej., metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexiloxi, ciclopentoxi o ciclohexiloxi. En un aspecto "alcoxi" es
15 alcoxi C₁₋₆.

El término "heterociclilo" como un grupo o parte de un grupo significa un anillo aromático o no aromático de cinco o seis miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y no está sustituido o está sustituido con, por ejemplo, hasta tres sustituyentes, preferentemente uno o dos
20 sustituyentes. Los ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen furano, tetrahydrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, dioxolano, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, tiadiazol y tetrazol. Los ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen pirano, tetrahidropirano, piridina, piperidina, dioxano, morfolina,
25 ditiano, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina y triazina.

El término "heterociclioxi" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo "-O-heterociclilo", en el que el término "heterociclilo" es tal como se definió anteriormente.

El término "heterociclilo alifático" como un grupo o parte de un grupo significa un
30 anillo alifático de cinco o seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y no está sustituido o está sustituido con, por ejemplo, hasta tres sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes.

El término "arilo" como un grupo o parte de un grupo significa un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, por ejemplo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12
35 miembros en el que por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo naftilo.

Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo hasta 4, 3 ó 2 sustituyentes. Preferentemente, el grupo arilo es fenilo.

El término "ariloxi" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo "-O-arilo", en el que el término "arilo" es tal como se definió anteriormente.

5 El término "heteroarilo" como un grupo o parte de un grupo significa un anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros, o un sistema de anillo aromático bicíclico condensado que comprende dos de dichos anillos aromáticos monocíclicos de cinco o seis miembros. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones de heteroátomo permisibles. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo hasta 3 o hasta 2 sustituyentes. Los ejemplos de "heteroarilo" utilizados en la presente incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, 15 isoquinolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo y indazolilo.

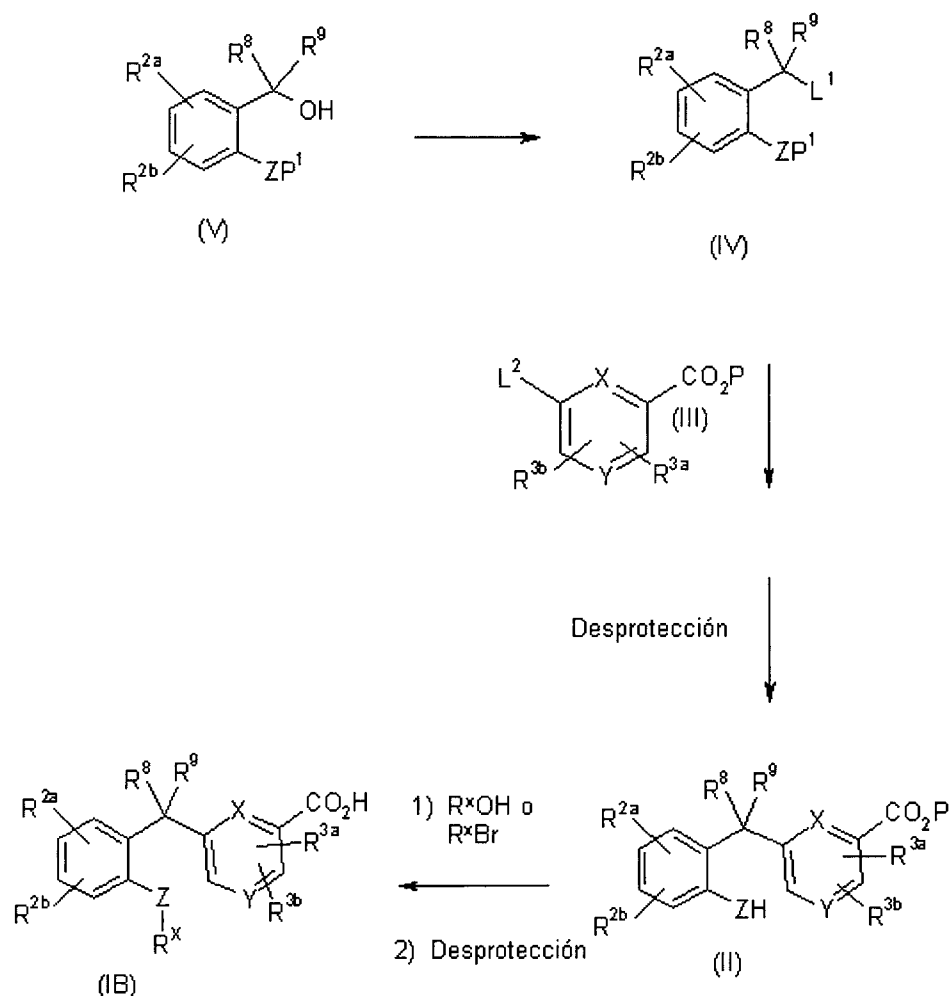
La expresión "heterociclilo bicíclico", cuando se emplea en la presente, significa un sistema de anillo heterociclilo bicíclico aromático o no aromático condensado que comprende hasta cuatro, preferentemente uno o dos, heteroátomos seleccionados cada uno entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada anillo puede tener entre 4 y 7, 20 preferentemente 5 ó 6 átomos de anillo. Un sistema de anillo heteroaromático bicíclico puede incluir un anillo carbocíclico. Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benztiadiazolilo, indolilo, benztriazolilo o naftiridinilo.

25 Cuando el heteroátomo nitrógeno reemplaza a un átomo de carbono en un grupo alquilo, o cuando el nitrógeno está presente en un grupo heteroarilo, heterociclilo o heterociclilo bicíclico, el átomo de nitrógeno será, si corresponde, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno y alquilo C_{1-8} , preferentemente hidrógeno y alquilo C_{1-6} , más preferentemente hidrógeno.

30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar tal como se expone en el siguiente esquema y en los ejemplos. Los siguientes procedimientos forman otro aspecto de la presente invención.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es CO_2H , en adelante denominados compuestos de fórmula (IB), se pueden preparar mediante la ruta general que 35 se muestra en el Esquema I a continuación:

Esquema I



- 5 en el que L^1 y L^2 son grupos halo, seleccionados por ejemplo entre bromo y yodo;
 X , Y , Z , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^8 , R^9 y R^x son tal como se define para los compuestos de
 fórmula (I); y
 P y P^1 son grupos protectores.

- Los compuestos de fórmula (IB) se pueden preparar a partir de un intermedio de
 10 fórmula (II) por reacción con una fuente adecuada de R^x , en la que R^x es tal como se
 definió para un compuesto de fórmula (I). Las fuentes adecuadas de R^x incluyen R^xOH ,
 R^xBr , R^xOTs y R^xOMs . Las condiciones de reacción adecuadas cuando la fuente de R^x
 es R^xBr incluyen calentamiento en presencia de una base, p. ej., carbonato de potasio
 en un disolvente adecuado, p. ej., acetona o N,N-dimetilformamida, con posterior
 15 eliminación del grupo protector P . Alternativamente, el compuesto de fórmula (IB) se

puede preparar por la reacción con R^xOH bajo condiciones Mitsunobu (Ph_3P /diisopropilazodicarboxilato) (O. Mitsunobu *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Japón*, 40, 935 (1967); O. Mitsunobu, Y. Yamada, *ibid.* 2380), con posterior eliminación del grupo protector P.

- 5 La persona con experiencia en la técnica conocerá los grupos protectores adecuados. Adecuadamente, P es alquilo C_{1-4} o bencilo opcionalmente sustituido.

Aquellos con experiencia en la técnica conocen los métodos de desprotección adecuados. Las personas experimentadas en la técnicas conocen las condiciones para la desprotección de un éster para producir el ácido carboxílico correspondiente: éstas
10 técnicas incluyen calentamiento en presencia de una base adecuada, p. ej., hidróxido de sodio acuoso en un disolvente, p. ej., un alcohol.

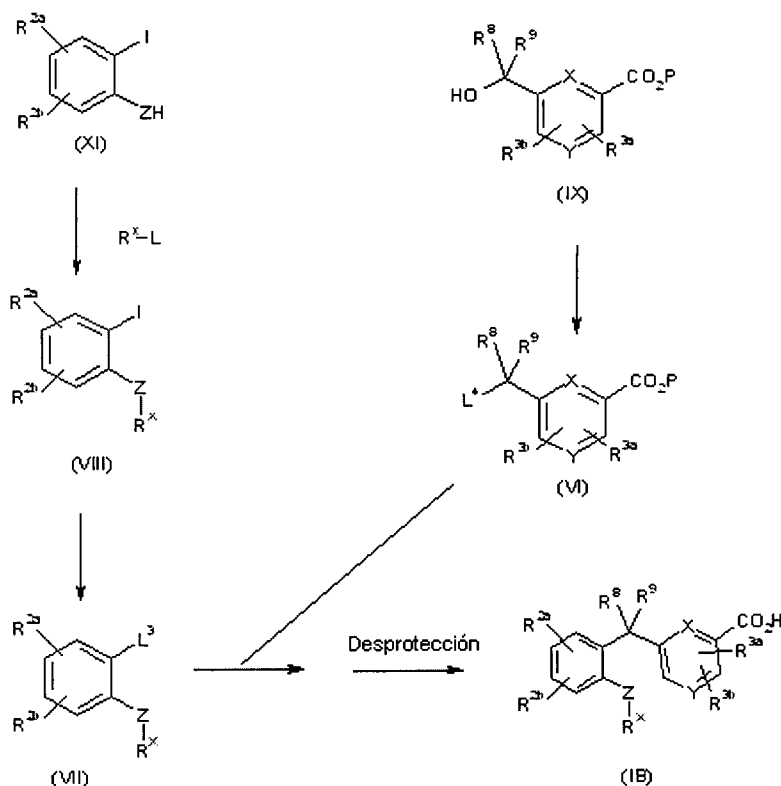
Las condiciones adecuadas para la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) para producir un compuesto de fórmula (II) incluyen tratar el compuesto de fórmula (IV) con zinc activado en un disolvente adecuado, p. ej.,
15 tetrahidrofurano, y añadir el reactivo resultante al compuesto de fórmula (III) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

Adecuadamente, P^1 es bencilo cuando Z es O. La eliminación del grupo protector P^1 se puede lograr calentando con metantolato de sodio en N,N-dimetilformamida. La persona experimentada reconocerá que este procedimiento puede
20 provocar la pérdida del grupo P. Un grupo protector se puede reemplazar por métodos convencionales.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es CO_2H [compuestos de fórmula (IB)], se pueden preparar mediante la ruta general que se muestra en el Esquema II:

45

Esquema II



- 5 en el que P es un grupo protector (p. ej., metilo o etilo), L es un grupo saliente (p. ej., Br), L^3 es un grupo activador, p. ej., ácido bórico o éster bórico, L^4 es un grupo saliente (p. ej., Cl), y X, Y, Z, R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^8 , R^9 y R^x son tal como se definió para los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (IB) se pueden preparar por reacción de un
 10 intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (VII). Adecuadamente, el intermedio de fórmula (VII) es un ácido bórico [L^3 es $B(OH)_2$] o un éster bórico [L^3 es p. ej., 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano]. Adecuadamente, L^4 del compuesto de fórmula (VI) es cloro. Las condiciones de reacción adecuadas cuando (VII) es un ácido o éster bórico y L^4 del compuesto de fórmula (VI) es cloro incluyen calentar los
 15 intermedios en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base, p. ej., carbonato de potasio, en un sistema disolvente adecuado (p. ej., entre 1:1 y 15:1 tolueno/etanol), seguido de eliminación del grupo protector P.

Los intermedios de fórmula (VII) cuando L^3 es $B(OH)_2$ se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales a partir del yodobenceno correspondiente de fórmula

(VIII) por tratamiento con bromuro de iso-propilmagnesio seguido de trimetil borato en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano bajo condiciones anhidras en una atmósfera inerte. Los intermedios de fórmula (VII) cuando L^3 es un éster bórico se pueden preparar bajo condiciones similares, y usando, por ejemplo, isopropiltetrametildioxaborolano en lugar de trimetil borato.

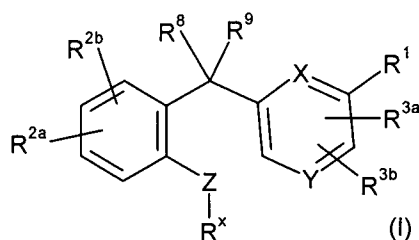
Los intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con R^xL . Las condiciones de reacción adecuadas incluyen calentar los compuestos juntos en presencia de una base (p. ej., carbonato de potasio) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetona. La persona experimentada apreciará que cuando Z es SO o SO₂, la etapa de alquilación se lleva a cabo cuando Z es S, y el azufre se oxida luego al estado de oxidación requerido por métodos convencionales en una etapa apropiada en la síntesis.

Los intermedios de fórmula (VI), en los que L^4 es cloro, se pueden preparar, por ejemplo, a partir del intermedio de hidroxí correspondiente de fórmula (IX). Las condiciones de reacción adecuadas incluyen hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con tionil cloruro en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Aquellos con experiencia en la técnica han de reconocer que los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es otro que no sea CO₂H pueden derivar del ácido carboxílico (IB). Los compuestos en los que R^1 es una acilsulfonamida se pueden preparar por activación del ácido carboxílico, por ejemplo formando el cloruro de ácido (por ejemplo, por reacción del ácido carboxílico con tionil cloruro) con posterior reacción con una sulfonamida respectivamente. Se puede acceder a otros derivados usando la reacción Curtius (P.A.S. Smith, *Org. React.* 3, 337-449 (1946) y J.H. Saunders, R. J. Slocombe, *Chem. Rev.* 43, 205 (1948)), seguida por desprotección del carbamato resultante y reacción con un derivado de ácido carboxílico tal como un cloruro ácido. Los compuestos en los cuales el grupo metileno ha sido insertado entre el anillo de piridina y el grupo ácido carboxílico se pueden preparar usando la reacción Arndt-Eistert (F. Arndt, B. Eistert, *Ber.* 68, 200 (1935), W. E. Bachmann, W. S. Struve, *Org. React.* 1, 38-62 (1942), G. B. Gill, *Comp. Org. Syn.* 3, 888-889 (1991), T. Aoyama, *Tetrahedron Letters*, 21, 4461 (1980)). Las personas experimentadas en la técnica reconocerán que los tetrazoles se pueden formar a partir de ácidos carboxílicos, convirtiendo el ácido carboxílico a las amidas primarias, por ejemplo por reacción con sulfonyl cloruro seguido de amoníaco, seguido de deshidratación de la amida al nitrilo, por ejemplo calentando en oxiclururo de fósforo, con posterior reacción con azida.

92

Por consiguiente, la presente invención también provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su derivado:



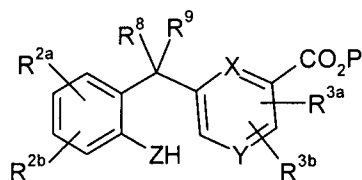
en la que:

- 5 X es N y Y es CH, o X es CH y Y es N;
Z es O, S, SO o SO₂;
R¹ es CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazol o CH₂tetrazol;
R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, CN,
SO₂alquilo, SR⁵, NO₂, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido,
- 10 arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo
opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o NR¹⁰R¹¹;
R^x es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b
- 15 opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo;
R⁴ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
R⁵ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo
opcionalmente sustituido;
- 20 R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente
sustituido o ariloxi opcionalmente sustituido;
R⁸ es hidrógeno, flúor o alquilo;
R⁹ es hidrógeno, hidroxi, flúor o alquilo;
- 25 o R⁸ y R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo que
opcionalmente contiene hasta un heteroátomo seleccionado entre O, S, NH y N-alquilo;
o R⁸ y R⁹ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
Q^a y Q^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, CH₃ y flúor;
R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo; o R¹⁰ y
- 30 R¹¹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico alifático

que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH y N-alquilo;

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que P es un grupo protector y Z, R^8 , R^9 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} y R^{3b} son tal como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula (I);

con un compuesto de R^x -L;

en la que R^x es tal como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula (I), y L

es Cl, Br o OH;

y si se requiere, y en cualquier orden;

convertir un grupo R^1 a otro grupo R^1 ; y/o

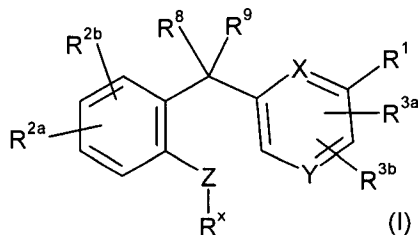
efectuar la desprotección; y/o

formar su derivado.

Los sustituyentes opcionales para grupos alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen OH, CO_2R^y , NR^yR^z , (O), O alquilo C_{1-6} o halo, en los que R^y y R^z se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . Un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes opcionales, por ejemplo, hasta 5, 4, 3 ó 2 sustituyentes opcionales.

Los sustituyentes opcionales para restos arilo, heteroarilo o heterociclilo como un grupo o parte de un grupo se seleccionan entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno.

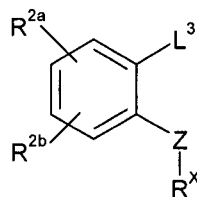
Además, la presente invención provee también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su derivado:



(I)

en la que:

- X es N y Y es CH, o X es CH y Y es N;
 Z es O, S, SO o SO₂;
 R¹ es CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazol o CH₂tetrazol;
 R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, CN,
 5 SO₂alquilo, SR⁵, NO₂, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido,
 arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo
 opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o NR¹⁰R¹¹;
 R^x es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 10 opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b
 opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo;
 R⁴ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
 R⁵ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
 R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo
 15 opcionalmente sustituido;
 R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente
 sustituido o ariloxi opcionalmente sustituido;
 R⁸ es hidrógeno, flúor o alquilo;
 20 R⁹ es hidrógeno, hidroxí, flúor o alquilo;
 o R⁸ y R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo que
 opcionalmente contienen hasta un heteroátomo seleccionado entre O, S, NH y N-alquilo
 o R⁸ y R⁹ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
 Q^a y Q^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, CH₃ y flúor;
 25 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo; o R¹⁰ y
 R¹¹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico alifático
 que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH y N-
 alquilo;
 que comprende:
 30 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):

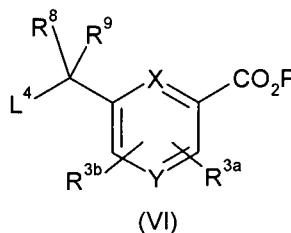


(VII)

100

en la que L^3 es un grupo activador y Z , R^x , R^{2a} y R^{2b} son tal como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula (I);

con un compuesto de fórmula (VI):



5

en la que P es un grupo protector y X , Y , R^8 , R^9 , R^{3a} y R^{3b} son tal como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula (I), y L^4 es un grupo saliente;

y, si se requiere, y en cualquier orden;

10 convertir un grupo R^1 a otro grupo R^1 ; y/o

efectuar la desprotección; y/o

formar su derivado.

Los sustituyentes opcionales para grupos alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen OH , CO_2R^y , NR^yR^z , (O) , O alquilo C_{1-6} o halo, en los que R^y y R^z se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . Un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes opcionales, por ejemplo, hasta 5, 4, 3 ó 2 sustituyentes opcionales.

15

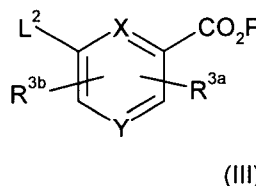
Los sustituyentes opcionales para restos arilo, heteroarilo o heterociclilo como un grupo o parte de un grupo se seleccionan entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno.

20

Los compuestos de fórmula R^x-L , en la que L es OH , Br o Cl y R^x es tal como se definió para los compuestos de fórmula (I), se comercializan o se pueden preparar fácilmente por transformaciones conocidas de los compuestos existentes en el mercado.

Los compuestos de fórmula (III):

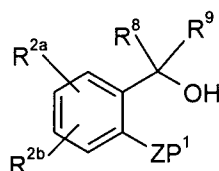
25



en la que R^{3a} , R^{3b} , X y Y son tal como se definió para los compuestos de fórmula (I), L^2 es halo p. ej., Br o Cl , y P es un grupo protector, se comercializan o se pueden elaborar

fácilmente por transformaciones conocidas a partir de intermedios existentes en el mercado.

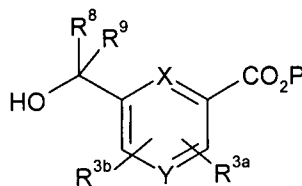
Los compuestos de fórmula (V):



(V)

- 5 en la que P^1 es un grupo protector, Z , R^{2a} , R^{2b} , R^8 y R^9 son tal como se definió para los compuestos de fórmula (I), se comercializan o se pueden preparar a partir de intermedios existentes en el mercado por métodos convencionales tales como aquellos descritos en los ejemplos a continuación. Por ejemplo, los procedimientos para la
- 10 preparación de 2-(hidroximetil)fenoles se describen en W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 3297-3306.

Los compuestos de fórmula (IX):

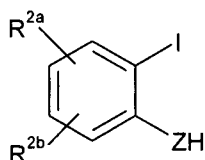


(IX)

- 15 en la que X , Y , R^8 , R^9 , R^{3a} y R^{3b} son tal como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y P es un grupo protector (p. ej., metilo o etilo), se pueden preparar por métodos convencionales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Cuando R^8 y R^9 son ambos hidrógeno, el compuesto de fórmula (IX) se puede preparar a partir del dicarboxilato de piridina correspondiente por tratamiento con
- 20 borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol. Los dicarboxilatos de piridina se comercializan o se pueden preparar a partir de intermedios disponibles por métodos convencionales. Por ejemplo, un dicarboxilato de piridina se puede preparar a partir de un ácido piridindicarboxílico, tratando con ácido sulfúrico concentrado en el alcohol apropiado, p. ej., etanol.

- 25 Los compuestos de fórmula (XI):

102



(XI)

en los que Z, R^{2a} y R^{2b} son tal como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) se comercializan o se pueden preparar a partir de materiales de inicio
 5 existentes en el mercado por métodos convencionales conocidos por la persona con experiencia en la técnica. Por ejemplo, los yodofenoles se pueden preparar por tratamiento del anisol correspondiente con tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Los anisoles adecuados se comercializan.

Ciertos sustituyentes en cualquiera de los intermedios de reacción y compuestos
 10 de fórmula (I) se pueden convertir a otros sustituyentes por métodos convencionales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los ejemplos de dichas transformaciones incluyen hidrólisis de ésteres y esterificación de ácidos carboxílicos. Dichas transformaciones se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a edición, Wiley-VCH, ISBN
 15 0-471-19031-4.

Las personas con experiencia en la técnica han de apreciar que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos anteriormente mencionados. La persona experimentada en la técnica reconocerá cuando sea necesario un grupo protector. Se pueden utilizar técnicas de protección y
 20 desprotección estándar, tales como aquellas descritas en Greene T.W. 'Protective groups in organic synthesis', New York, Wiley (1981). Por ejemplo, los grupos ácido carboxílico se pueden proteger como ésteres. La desprotección de dichos grupos se logra usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Se ha de apreciar que los grupos protectores se pueden interconvertir por medios convencionales.

25 Los compuestos de la invención se unen al receptor EP₁ y son antagonistas de este receptor. Se consideran, por lo tanto, útiles para tratar cuadros mediados por la acción de PGE₂ en los receptores EP₁.

Un cuadro mediado por la acción de PGE₂ en los receptores EP₁ es el dolor, incluyendo el dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, artromialgias, dolor
 30 neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con migraña, cefalea por tensión y cefaleas histamínicas, dolor asociado con trastornos

103

- 5 intestinales funcionales, lumbalgia y dolor de cuello, dolor asociado con esguinces y distensiones musculares, dolor sostenido simpatéticamente; miositis, dolor asociado con la gripe u otras infecciones víricas tales como resfriado, dolor asociado con fiebre reumática, dolor asociado con isquemia de miocardio, dolor postoperatorio, cefalea, dolor de muelas y dismenorrea.

Los cuadros de dolor articular crónico incluyen artritis reumatoidea, artrosis, espondilitis reumatoidea, artritis gotosa y artritis juvenil.

El dolor asociado con trastornos intestinales funcionales incluye dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome de intestino irritable.

- 10 Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética, ciática, lumbalgia no específica, dolor de esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal y dolor provocado por traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o cuadros inflamatorios crónicos. Además, los cuadros de dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones
- 15 normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y distesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación de dolor posterior a una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, térmica o fría), aumento de sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuo después de eliminar la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las vías sensoriales
- 20 selectivas (hipoalgesia).

- Otros cuadros mediados por la acción de PGE_2 en los receptores EP_1 incluyen fiebre, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades con la función plaquetaria anormal (p. ej., enfermedades vasculares oclusivas), impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anormal o resorción;
- 25 efectos secundarios hemodinámicos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), enfermedades cardiovasculares; enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración, neurodegeneración que sigue a traumatismos, acúfenos, dependencia a un agente que induce dependencia tal como opioides (p. ej., morfina), depresores del SNC (p. ej., etanol), psicoestimulantes (p. ej., cocaína) y nicotina; complicaciones de la diabetes tipo I, disfunción renal, disfunción hepática (p. ej., hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (p. ej., diarrea), cáncer de colon, vejiga hiperactiva e incontinencia.
- 30

- Los cuadros inflamatorios incluyen afecciones en la piel (p. ej., quemaduras por exposición solar, quemaduras, eczema, dermatitis, psoriasis), enfermedades oftálmicas
- 35 tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda al tejido ocular (p. ej.,

101

conjuntivitis), trastornos pulmonares inflamatorios (p. ej., asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome disneico, neumopatía de los avicultores, alveolitis alérgica de los avicultores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); trastornos del tubo digestivo (p. ej., úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis

5 varialoforme, colitis ulcerosa, celiarquía, ileítis regional, síndrome de intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos y otras afecciones con un componente inflamatorio tal como la enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de

10 nefrótico, síndrome de Bechet, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Las enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los compuestos de fórmula (I) son también eficaces para aumentar la latencia de la infección del VIH.

15 Las enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo óseo anormal o resorción incluyen osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteólisis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, artritis reumatoidea, periodontitis, artrosis, ostealgia, osteopenia, cáncer, caquexia, calcúlosis, litiasis (especialmente urolitiasis),

20 carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis.

Las enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión o isquemia de miocardio; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y estados de choque asociados con una destacada disminución de la presión arterial (p. ej., choque septicémico).

25 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntingdon, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de las neuronas motoras); demencia vascular (incluyendo demencia de infartos múltiples); como así también

30 demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio endocraneal; traumatismo; infecciones y cuadros relacionados (incluyendo infección del VIH); metabolismo; toxinas; deficiencia de vitaminas y anoxia; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento.

Los compuestos de fórmula (I) también se consideran útiles en el tratamiento de

35 la neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración que sigue a un

traumatismo tal como apoplejía, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similar.

Las complicaciones de la diabetes tipo 1 incluyen microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma, síndrome
5 nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.

La disfunción renal incluye nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico.

Los compuestos de fórmula (I) también se consideran útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.

10 Se ha de entender que la referencia al tratamiento incluye tanto el tratamiento de síntomas manifiestos como el tratamiento profiláctico, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable para uso en medicina humana o
15 veterinaria.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de un cuadro mediado por la acción de PGE_2 en los receptores EP_1 .

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar a
20 un sujeto humano o animal que padece un cuadro mediado por la acción de PGE_2 en los receptores EP_1 , que comprende administrar a dicho sujeto, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar a un sujeto humano o animal que padece un trastorno de dolor, inflamatorio,
25 inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar a un sujeto humano o animal que sufre de dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor
30 visceral, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto, una cantidad eficaz de un compuestos de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cuadro mediado por la acción de PGE_2 en los
35 receptores EP_1 .

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un cuadro tal como dolor, trastorno inflamatorio, inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un cuadro tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables convenientemente se administran en la forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden convenientemente presentarse para uso en un modo convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable.

- 20 Una dosis diaria propuesta de los compuestos de fórmula (I) o sus derivados farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del hombre está comprendida entre 0,01 y 80 mg/kg de peso corporal, más particularmente entre 0,01 y 30 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día, que se pueden administrar como una dosis única o dividida, por ejemplo una a cuatro veces por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es en general de 8 a 4000 mg/día, más particularmente de 8 a 2000 mg/día, como de 20 a 1000 mg/día, por ejemplo 35 a 200 mg/día.

- 25 La cantidad precisa de los compuestos de fórmula (I) administrados a un hospedante, particularmente un paciente humano, será responsabilidad del médico que lo trate. No obstante, la dosis empleada dependerá de una cantidad de factores que incluyen la edad y el sexo del paciente, el cuadro preciso y su intensidad, y la ruta de administración.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden formular para administración en cualquier modo adecuado. Se pueden formular para administración por inhalación o para administración oral, tópica, transdérmica o parenteral. La composición farmacéutica puede ser en una forma tal que pueda efectuar liberación controlada de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados
35 farmacéuticamente aceptables.

107

Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos (que incluyen comprimidos sub-linguales), cápsulas, polvos, disoluciones, jarabes o suspensiones preparados por métodos convencionales con excipientes aceptables.

- 5 Para administración transdérmica, la composición farmacéutica puede tener la forma de un parche transdérmico, tal como un parche iontoforético transdérmico.

- Para administración parenteral, la composición farmacéutica puede adoptar la forma de una inyección o una infusión continua (p. ej., intravenosa, intravascular o subcutánea). Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Para administración por inyección, éstos pueden tomar la forma de una presentación en dosis unitarias o dosis múltiples, preferentemente con el agregado de un conservante.
- 10

- Alternativamente, para administración parenteral el ingrediente activo puede ser en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado.
- 15

- Los compuestos de la invención también se pueden formular como una preparación de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.
- 20

- Los compuestos con el receptor₄ EP₁ para uso en la presente invención se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa 2) tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metansulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (WO99/012930); inhibidores de 5-lipoxigenasa; AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenac, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas del receptor de leucotrieno ; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; antagonistas del sodio tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) tales como antagonistas del receptor de glicina; ligandos para la $\alpha_2\delta$ -subunidad de canales de calcio de apertura regulada por voltaje, tales como gabapentin y pregabalin; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina;
- 25
- 30
- 35 fármacos antiepilépticos estabilizadores de las neuronas; inhibidores de captación mono-

aminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas 5HT₁ tales como triptanos, por ejemplo sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan o rizatriptan; moduladores del receptor de acetilcolina nicotínico (nACh); moduladores del receptor de glutamato, por ejemplo moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; 5 agonistas de EP₄ y agonistas de EP₂; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; ligandos del receptor canabanoide; ligandos del receptor de bradiquinina; ligando del receptor vaniloide; y ligandos del receptor purinérgico, incluyendo antagonistas en P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ o P2X_{4/7}. Cuando los 10 compuestos se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar bien secuencial o simultáneamente mediante cualquier ruta conveniente.

Los inhibidores de COX-2 adicionales se describen en las patentes estadounidenses Nos. 5.474.995 US5.633.272; US5.466.823, US6.310.099 y 15 US6.291.523, y en las publicaciones internacionales WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18374.

Por lo tanto, la invención provee, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable 20 junto con otro u otros agentes terapéuticos.

Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente convenientemente se pueden presentar para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, en consecuencia, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como las anteriormente definidas, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente 25 aceptable, comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar bien secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo 30 estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede variar de aquella que se proporciona cuando se administra el compuesto solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por la persona con experiencia en la técnica.

Además de la actividad en el receptor EP₁, ciertos compuestos de la presente invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables exhiben antagonismo del 35 receptor TP y por lo tanto se indican como útiles para tratar cuadros mediados por la

109

acción de tromboxano en el receptor TP. Los cuadros mediados por la acción de tromboxano en el receptor TP incluyen trastornos renales, asma o lesiones gástricas.

En determinadas situaciones, se contempla que la administración de un compuesto que exhibe antagonismo de los receptores TP en combinación con un
5 compuesto que exhibe antagonismo de los receptores EP₁ puede ser ventajosa.

Ciertos compuestos de la invención son selectivos para EP₁ en comparación con EP₃.

Hasta el momento, no se han observado efectos tóxicos con los compuestos de la invención.

10 Todas las publicaciones, las cuales incluyen, aunque sin limitarse a ello, patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria se incorporan a la presente por referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual se incorporara a la presente por referencia como expuesta en su totalidad.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la preparación de los compuestos
15 farmacológicamente activos de la invención.

EJEMPLOS

Abreviaturas

AcOH, ácido acético, Bn (bencilo), Bu, Pr, Me, Et (butilo, propilo, metilo, etilo),
DMSO (dimetil sulfóxido), DCM/MDC (diclorometano), DME (éter dimetílico de
20 etilenglicol), DMF (N,N-dimetilformamida), EDTA (ácido etilendiaminetetra-acético),
EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HPLC (Cromatografía líquida de alta presión),
IPA (isopropanol), LCMS (Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas), MDAP
(Preparación Automática Dirigida a Masa), MeOH (metanol), ML (licor madre), RMN
(Resonancia Magnética Nuclear (espectro)), NMP (n-metil pirrolidona), Ph (fenilo), pTSA
25 (ácido para-toluensulfónico), RT/Rt (tiempo de retención), SM (material de inicio), SPE
(Extracción en Fase Sólida – cromatografía con cartucho de sílice), TBAF (fluoruro de
tetrabutylamonio), TBME (éter butil metílico terciario), THF (tetrahidrofurano), s, d, dd, t,
q, m, br (singlete, doblete, doble de dobletes, triplete, cuartete, multiplete, ensanchado).

Purificación de los productos de reacción

30 En la presente, se pueden emplear técnicas convencionales para preparar las reacciones de los productos de los Ejemplos.

Las referencias en los Ejemplos a continuación en relación con el secado de capas o fases orgánicas pueden referirse a secar la disolución sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y filtrar el agente de secado de acuerdo con técnicas

convencionales Los productos pueden en general obtenerse eliminando el disolvente por evaporación a presión reducida.

La purificación de los Ejemplos se puede llevar a cabo por métodos convencionales tales como cromatografía y/o recristalización, usando disolventes adecuados. Los expertos en la técnica conocen los métodos cromatográficos, los cuales incluyen p. ej., cromatografía en columna, cromatografía rápida, HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y MDAP (preparación automática dirigida a masa).

El término "Biotage", cuando se utiliza en la presente, se refiere a cartuchos de gel de sílice pre-cargada.

LCMS

Las siguientes condiciones se utilizaron para LCMS en la preparación de los ejemplos.

- Columna: 3,3cm x 4,6mm ID, 3µm ABZ+PLUS
- Caudal: 3ml/min
- Volumen de inyección: 5µl
- Temp: Temperatura ambiente
- Intervalo de detección UV: 215 a 330nm

Disolventes: A: 0,1% Ácido fórmico + 10mMolar Acetato de amonio.

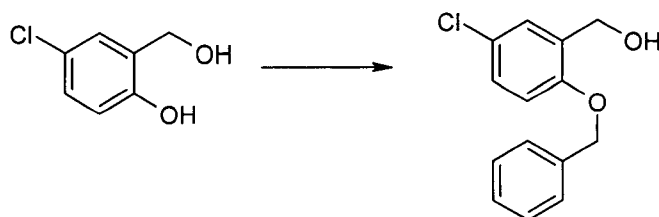
B: 95% Acetonitrilo + 0,5% Ácido fórmico

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	100	0
	0,70	100	0
	4,20	0	100
	5,30	0	100
	5,50	100	0

Todos los tiempos de retención se miden en minutos.

20 PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

{5-Cloro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}metanol

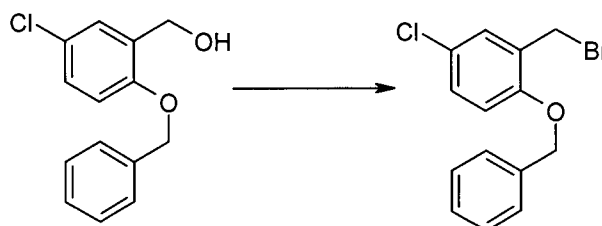


(11)

Se sometieron a reflujo 4-cloro-2-(hidroximetil)FENOL (5g, 31mmol), bencil bromuro (3,74ml, 31mmol) y carbonato de potasio (4,78g, 34mmol), en acetona (30ml) durante dos horas. La TLC no mostró más SM (material de inicio). Se enfrió, se filtró el sólido y se sometió a vacío (el filtrado) para producir un aceite claro (8,2g).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,29 (1H, t), 4,68 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 5,07 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,6 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,30-7,39(6H, m).

Éter 4-cloro-2-(bromometil)fenil fenilmetílico



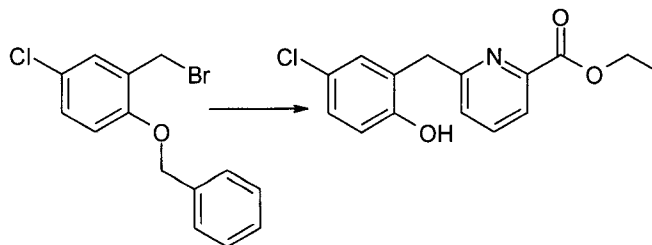
10

Se disolvió {5-cloro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}metanol (8,2g, 33mmol) en diclorometano seco bajo nitrógeno y se enfrió hasta -10°C . Se añadió lentamente tribromuro de fósforo (3,12ml, 33mmol) en diclorometano seco (15ml). La mezcla se dejó a -10°C durante 15 min, luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC no mostró más material de inicio. La mezcla se enfrió luego rápidamente con disolución saturada de carbonato de hidrógeno sódico añadida muy lentamente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se agregó salmuera para ayudar a la separación. La fase orgánica se lavó con agua (x2), luego se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó (50g columna SPE). El producto se obtuvo utilizando 5% acetato de etilo en isohexano. Se obtuvo un sólido blanquecino (8,1g).

20

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,53 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,21 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6\text{Hz}$), 7,32-7,47 (6H, m).

6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo



25

(*J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2392-94)

112

Activación de polvo de zinc

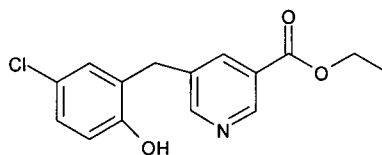
Se calentó una suspensión de zinc (2,5g) en THF (1ml) que contenía 1,2-dibromoetano (146µl, 1,53mmol) a 65°C durante 1 minuto. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se añadió clorotrimetilsilano (132µl; 1,15mmol). Se agitó a 20°C durante 15 minutos.

Se añadió gota a gota éter 4-cloro-2-(bromometil)fenil fenilmetílico (3g, 9,6mmol) en THF a la suspensión anterior de polvo de zinc activado. La disolución se transfirió luego (usando un acrodisco redondo para filtrar el zinc) a una mezcla de 6-bromo-2-piridincarboxilato de etilo (1,2g, 5,3mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (cantidad catalítica) en THF seco (15ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto resultante (aproximadamente 0,0096mol) y el metantolato de sodio (3,36g, 5 equivalentes) en DMF (~10ml) se calentaron a 100°C durante toda la noche. LC/MS – se mostró correctamente. Se enfrió gradualmente, luego rápidamente (diluyendo) con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó sobre MgSO₄. Parte del compuesto se rompió cuando se agregó agua. El residuo de la fase orgánica y el residuo sólido se filtraron entre sí y se utilizaron para la etapa siguiente.

El producto y 0,5ml de H₂SO₄ se calentaron hasta reflujo en etanol (30ml) durante toda la noche. LC/MS OK. Se enfrió, se sometió a vacío, se enfrió rápidamente (diluyendo) con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). El residuo se purificó por cromatografía (Biotage, 25% acetato de etilo en isohexano) para producir un sólido blanco (1g).

Rt = 3,24, [MH⁺] 292.294 [MH⁻] 290.292.

5-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo

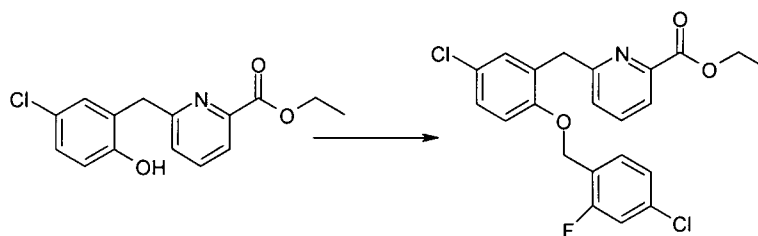


El compuesto del título se preparó en un modo similar a 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo, usando 5-bromo-3-piridincarboxilato de etilo en lugar de 6-bromo-2-piridincarboxilato de etilo. Rt = 3,18 [MH⁺] 292. 294.

Procedimiento general 1

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

113



Se calentó una mezcla de 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (92mg, 0,31mmol), carbonato de potasio (109mg, 2,5 equivalentes) y 4-cloro-2-fluorobencil bromuro (78mg, 1,1 equivalentes) en acetona (~6ml) a 50°C durante 3-4 horas hasta que no hubo más SM (material de inicio). Se enfrió, se filtró y se lavó con acetona. LC/MS ok, Rt 4,05. Se purificó por SPE, el producto se obtuvo con ~20% acetato de etilo en iso-hexano. 108mg de un sólido blanco. Rt = 4,05 [MH⁺] 434. 437.

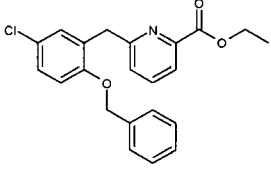
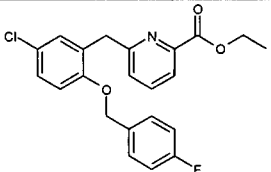
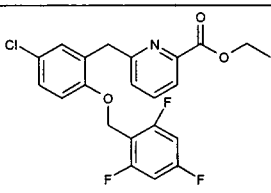
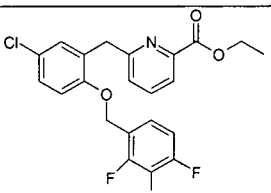
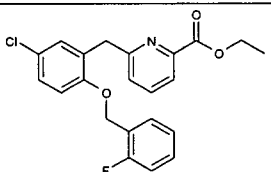
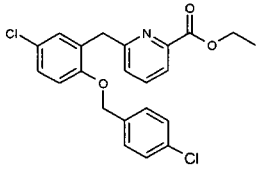
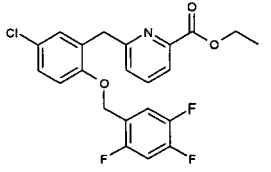
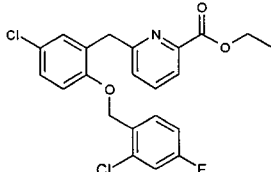
Procedimiento general 1A

A 100mg del fenol apropiado {6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo} o 5-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo} (0,34mmol) en ~3ml de acetona, se le añadieron 2,5 eq de K₂CO₃ (0,86mmol 118g) y 1,1 equivalente de bencil bromuro (0,37mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. LC/MS – sin material de inicio. El sólido se enfrió, se filtró y se sometió a vacío. Se purificó por SPE (10g, Flashmaster). Iniciado con 5% de acetato de etilo en iso-hexano, se obtuvo un exceso de bencil bromuro. Luego se utilizó 15-20% de acetato de etilo (en iso-hexano) – se obtuvo el producto. Se realizó LC/MS. Se obtuvieron aproximadamente 100mg del producto.

Los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar el bencil bromuro apropiado con 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato, usando métodos similares a aquel descrito para el Procedimiento General 1 o el Procedimiento General 1A:

	6-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,79 [MH ⁺] 418.421
--	--	---

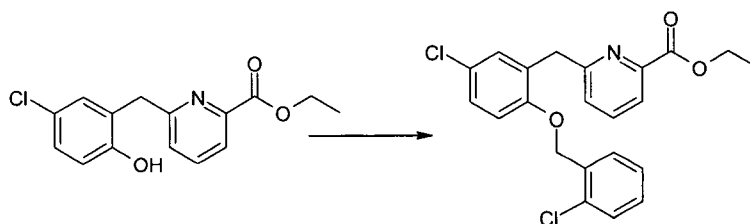
114

	6-((5-cloro-2- [(fenilmetil)oxi]fenil)metil)-2- piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,83 [MH+] 382.384
	6-[(5-cloro-2-[[4- fluorofenil)metil]oxi]fenil)metil] -2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,66 [MH+] 400.402
	6-[(5-cloro-2-[[2,4,6- trifluorofenil)metil]oxi]fenil)met il]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,66 [MH+] 436.438
	6-[(5-cloro-2-[[2,3,4- trifluorofenil)metil]oxi]fenil)met il]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,85 [MH+] 436.438
	6-[(5-cloro-2-[[2- fluorofenil)metil]oxi]fenil)metil] -2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,83 [MH+] 400.402
	6-[(5-cloro-2-[[4- clorofenil)metil]oxi]fenil)metil]- 2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 4,01 [MH+] 416.419
	6-[(5-cloro-2-[[2,4,5- trifluorofenil)metil]oxi]fenil)met il]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,88 [MH+] 436.438
	6-[(5-cloro-2-[[2-cloro-4- fluorofenil) metil]oxi]fenil)metil]-2- piridincarboxilato de etilo	Rt = 4,03 [MH+] 434.437

115

	6-[(5-cloro-2-[(2,4-diclorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 4,26 [MH+] 452. 454
	5-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,86 [MH+] 400. 402
	5-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,88 [MH+] 418. 420
	5-[(5-cloro-2-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,86 [MH+] 436. 438
	5-[(5-cloro-2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,78 [MH+] 43., 437
	5-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-3-piridincarboxilato de etilo	Rt = 4,0 [MH+] 434. 437

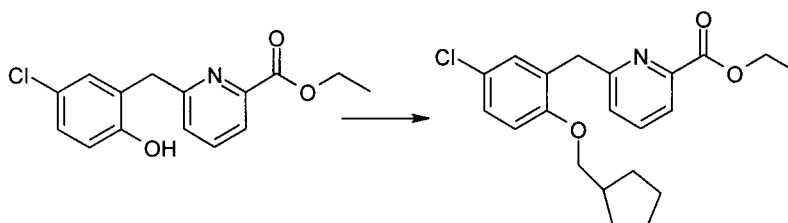
6-[(5-cloro-2-[(2-clorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo



Una disolución de 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (60mg, 0,21mmol) en dimetilformamida seca (2,1ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añadió carbonato de potasio (44mg, 0,32mmol) a la disolución agitada. Se añadió 2-clorobencil bromuro (51mg, 0,25mmol) a la disolución agitada. La disolución se calentó hasta 80°C durante ~17 horas (toda la noche). La reacción se trabajó para producir el compuesto del título.

Rt = 3,61 [MH+] 416. 419.

6-[(5-cloro-2-[(ciclopentilmetil)oxi]fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo



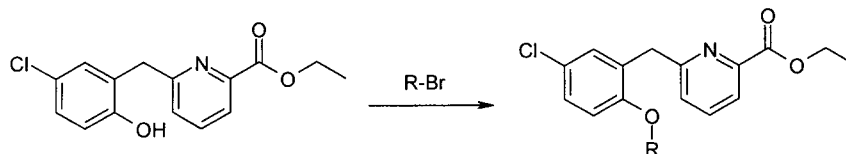
10

Se agitó una mezcla de 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (128mg, 0,44mmol), trifenilfosfina (115mg, 0,44mmol), diisopropilazodicarboxilato (86μl, 0,44mmol) y ciclopentanometanol (43μl, 0,4mmol) en THF (5ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron otras alícuotas de trifenilfosfina (58mg, 0,22mmol), diisopropilazodicarboxilato (43μl) y ciclopentanometanol (22μl, 0,2mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida, usando 15% acetato de etilo en isohexano para producir el compuesto del título como un aceite claro (164mg). Rt = 4,13 [MH+] 374. 376.

15

Procedimiento general 2

20



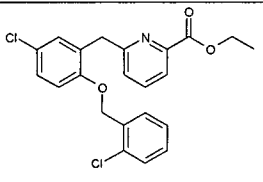
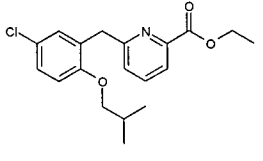
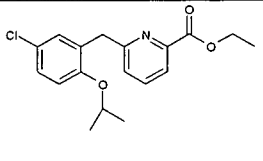
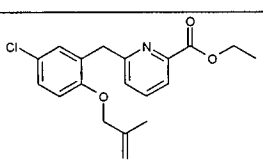
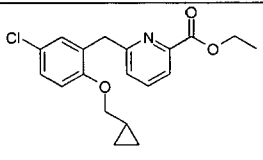
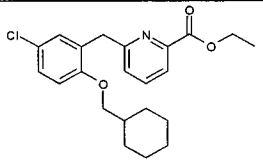
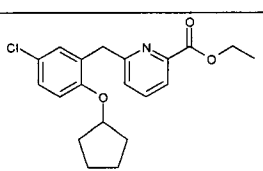
25

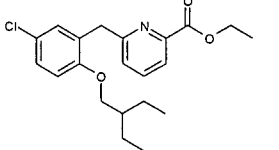
Se agitó una disolución de fenol (0,060g, 0,12mol) en DMF seca (2,1ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añadió carbonato de potasio (0,044g, 0,32mmol) a la disolución agitada. El alquilbromuro deseado (RBr, 0,25mol) se añadió a la disolución agitada. La disolución se calentó hasta 80°C durante ~17 horas (durante toda la noche). La reacción se trabajó y el residuo se purificó por cromatografía

1/7

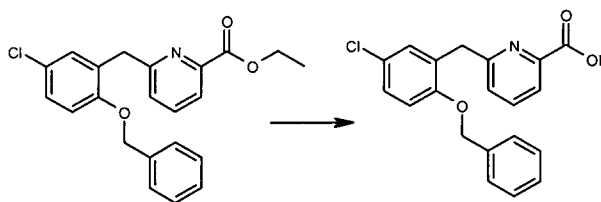
rápida sobre SiO₂, eluyendo con hexano que contenía un gradiente de acetato de etilo (100-25%) para obtener el producto.

- Los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar el bencil bromuro, alquil bromuro o alquenil bromuro apropiado con 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxilato, usando métodos similares a aquel descrito para el Procedimiento General 2, usando 1,5 a 3 equivalentes de carbonato de potasio:

	6-[(5-cloro-2-{[(2-clorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,61 [MH+] 416. 419
	6-({5-cloro-2-{(2-metilpropil)oxi}fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,92 [MH+] 348. 350
	6-({5-cloro-2-{(1-metiletil)oxi}fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,69 [MH+] 334. 336
	6-({5-cloro-2-{(2-metil-2-propen-1-il)oxi}fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,47 [MH+] 346.348
	6-({5-cloro-2-[(ciclopropilmetil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,46 [MH+] 346. 348
	6-({5-cloro-2-[(ciclohexilmetil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,90 [MH+] 388. 390
	6-[[5-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]metil]-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,59 [MH+] 360. 362

	6-({5-cloro-2-[(2-etilbutil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo	Rt = 3,78 [MH+] 376.378
---	--	----------------------------

Ejemplo 1: Ácido 6-({5-cloro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxílico



5

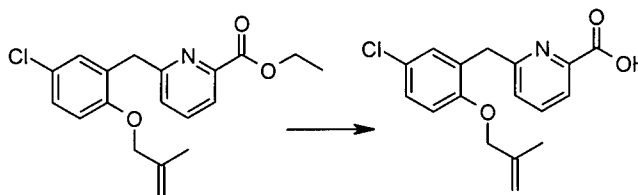
Se agitó 6-({5-cloro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo (5,26g, 13,8mmol) a 60°C durante 2 horas en etanol (15ml) y disolución de hidróxido de sodio 2M (5mL). La mezcla de reacción se enfrió y evaporó. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó luego con ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo (2x30mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (4.78g).

10

¹H RMN (CDCl₃) δ: 4,19 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,87 (1H, d, J=9,2Hz), 7,21-7,18 (4H, m), 7,32-7,33 (4H,m), 7,77(1H,t,J=7,7Hz), 8,04 (1H,d,J=7,6Hz).

15

Ejemplo 2: Ácido 6-({5-cloro-2-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxílico



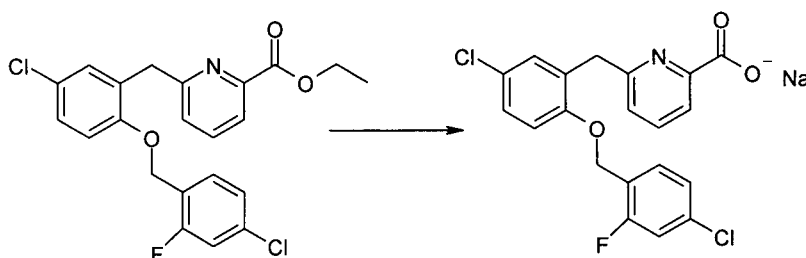
20

Se agitó 6-({5-cloro-2-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]fenil}metil)-2-piridincarboxilato de etilo (60mg, 0,17mmol) a 60°C durante 2 horas en etanol (3ml) y disolución de hidróxido de sodio 2M (0,4ml). La mezcla de reacción se enfrió y evaporó. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa luego se acidificó con ácido

acético glacial y se extrajo con acetato de etilo (2x20ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (38mg).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,67 (3H, s); 4,18 (2H, s); 4,34 (2H, s), 4,90 (1H, s), 4,92 (1H, s), 6,76 (1H, d J 8,8Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,33 (1H, bs), 7,76 (1H, bs), 8,01 (1H, bs).

5 **Ejemplo 3: 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio**



10 Se suspendió 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (421,4mg, 0,97mmol) en etanol (4ml) e hidróxido de sodio 2M (1ml) y se calentó a 90°C durante 1,75 h. La reacción se completó después de aproximadamente 1 hora.

LC/MS: R_t = 3,29 [ES+] 406. 408 [ES-] 404. 406

15 El sólido blanco se diluyó con agua. El sólido se recogió por filtración y se secó con una pistola de secado durante toda la noche a 50°C. Se recogió sólido blanco (387,2mg, 93%).

LC/MS: R_t = 3,28 [ES+] 404. 406, 408.

^1H RMN (d_6 DMSO) δ : 4,09 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 7,6, 1,1Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,7, 2,7Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,3, 2,2Hz), 7,46 (1H, dd, J = 10,0, 2,1Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,2, 8,2Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,6, 7,6Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,6, 1,1Hz).

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio (Ruta alternativa 1)

25 **2,6-piridindicarboxilato de dietilo**

Se agitó una mezcla de 95g (0,569mol) de ácido 2,6-piridindicarboxílico en 1 litro de etanol mientras se añadían 50ml de ácido sulfúrico cuidadosamente. La suspensión resultante se calentó a 90°C y todo se convirtió en una disolución después de ~10 minutos. Se sometió a reflujo durante 4 horas, aproximadamente 80% desapareció pero no cambió, de modo que se añadieron otros 10ml de ácido sulfúrico y se sometió a

120

reflujo durante toda la noche – no hubo cambios. Se enfrió, evaporó y disolvió en éter/agua/hielo y se añadieron 200ml de amoníaco acuoso concentrado. La fase orgánica se secó y evaporó para producir 82,6g de sólido blanco.

6-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de etilo

5 *Reacción 1*

Se añadieron 2,28g (60mmol) de borohidruro de sodio a una disolución agitada de 22,3g (100mmoles) de 2,6-piridindicarboxilato de dietilo en 200ml de etanol y se agitó durante 4 horas, luego se añadieron otros 570mg (15mmoles) de borohidruro de sodio y se agitó durante 15 horas. Se evaporó, se disolvió en 200ml de diclorometano y se lavó con 50ml de agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Se secó, evaporó y trituroó con éter y se filtró para producir 13,01g de sólido blanco.

Reacción 2

Se añadieron 11,4g (0.3mol) de borohidruro de sodio en una porción a una disolución agitada de 111,5g (0,5mol) de 2,6-piridindicarboxilato de dietilo en 1 litro de etanol y se agitó durante 6 horas, tras lo cual se añadieron otros 2,85g (0,075mol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante toda la noche antes de evaporarse. El residuo se disolvió en 800ml de diclorometano y se lavó con agua. El residuo acuoso se extrajo con 4x50ml de diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron, se evaporaron y combinaron con el producto de la *reacción 1* (13,1g). El material combinado se lavó a través de una almohadilla de sílice en un gran síter con acetato de etilo (2 litros) que se evaporó y trituroó con éter y se filtró para producir 72,6g de un sólido blanco. Los MLS (licores madre) se evaporaron y se pasaron por cromatografía Biotage [acetato de etilo/hexano (3:1)] para producir otros 2,9g de producto.

25 Hidrocloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de etilo

Reacción 1

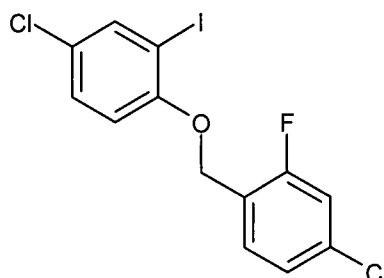
Se añadieron 28,56g (0,24mol) de tionil cloruro durante 5 minutos a una disolución agitada de 36,2g (0,2mol) de 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de etilo en diclorometano (250ml) con enfriamiento en un baño de agua y se agitó durante 30 minutos. Se evaporó *in vacuo* y se re-evaporó con 100ml de tolueno para producir 48g de aceite blanco, que se usó inmediatamente.

Reacción 2

Tal como para la reacción 1, usando 45,14g de 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de etilo y 33g tionil cloruro en 500ml de diclorometano. Rendimiento 59,9g

4-Cloro-2-yodofenol

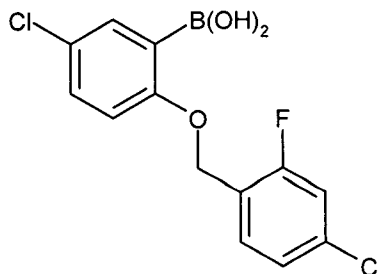
Se añadieron 109,4g (0,436mol) de tribromuro de boro durante 10 minutos a una disolución agitada de 90g (0,335mol) de 4-cloro-2-yodoanisol en diclorometano (900ml) a -78°C bajo nitrógeno. Se eliminó el enfriamiento, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se vertió en hielo y se diluyó con otros 800ml de agua. La fase orgánica se separó, se extrajo el residuo acuoso con diclorometano y los orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron y se evaporaron para producir 84,87g de un sólido color marfil.

4-Cloro-1-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-2-yodobenceno*Reacción 1*

Se agitó una mezcla de 53,5g (0,21mol) de 4-cloro-2-yodofenol, 55,2g (0,4mol) de carbonato de potasio y 48g (0,215mol) de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en acetona (500ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se enfrió, filtró, evaporó y trituro con hexano (500ml), a -10°C, y el sólido se filtró. Los MLS (licores madre) se evaporaron *in vacuo* y se re-trituraron con hexano (75ml) a -10°C y el sólido se filtró para producir otros 3,1g de producto. Rendimiento total de 81,5g.

Reacción 2

Tal como para la Reacción 1, usando 84,87g de 4-cloro-2-yodofenol, 76g de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo y 92g de carbonato de potasio en 900 ml de acetona. Rendimiento 129,36g. Idéntico por TLC con el producto de la Reacción 1.

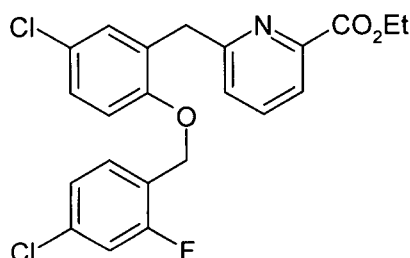
Ácido (5-cloro-2-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)bórico*Reacción 1*

Se añadieron gota a gota 250ml (0,5mol) de cloruro de isopropilmagnesio 2M durante 30 minutos a una disolución agitada de 99,25g (0,25mol) de 4-cloro-1-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-2-yodobenceno en THF seco (1 litro) bajo argón a -40°C. Se agitó durante una hora a -40°C, luego se añadieron 52g (0,5mol) de trimetil borato durante 20 minutos a -40°C, se eliminó el enfriamiento y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 2M (500ml) con agitación vigorosa, la temperatura se elevó hasta ~30°C. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó, se evaporó, se trituró con éter y se filtró el sólido. Los MLS (licores madre) se evaporaron, se trituraron con éter, y el sólido se filtró, se evaporaron los MLS, se trituraron con éter y se filtró el sólido nuevamente. Se obtuvieron tres lotes: 1º 45g, 2º 19g, 3º 7g. Todos idénticos por TLC. Rendimiento total de 71g.

Reacción 2

Tal como para la reacción 1, usando 90,5g de 4-cloro-1-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-2-yodobenceno, 228 ml de cloruro de isopropilmagnesio y 47,42g de trimetil borato. Rendimiento 66,8g. La RMN mostró indicios de impurezas. LCMS OK.

6-[(5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

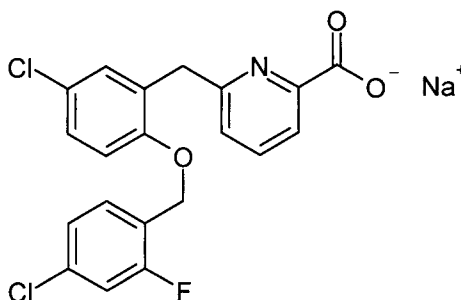


20

Se agitó una mezcla de 78,56g (249,4mmol) de ácido (5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)bórico, 59,9g (249,4mol) de hidrócloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de etilo, 137,68g (997,7mol) de carbonato de potasio y 28,89g (24,95mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 1:1 tolueno/etanol (1840 ml) y se calentó a 90°C bajo argón durante 2 horas. Se enfrió, se diluyó con agua/éter y se filtró. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2M y agua, se secó durante toda la noche (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó. Se disolvió en diclorometano, se filtró para eliminar algún material insoluble y el filtrado se aplicó a una columna grande en Biotage 75 y se eluyó con 15% de acetato de etilo en hexano. Comenzó cierta purificación pero menos manchas para eluir con producto, de modo que el eluyente se cambió a acetato

de etilo/hexano (1:1) y todas las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron. Se redisolvió en diclorometano y se cromatografió con Biotage nuevamente en una columna del mismo tamaño, eluyendo con 4 litros de (3:1) diclorometano/hexano cambiando a 5% etanol en diclorometano para eliminar el producto restante. Se evaporó
 5 *in vacuo* y se recrystalizó a partir de etanol (1 litro) enfriando hasta 20°C en un baño de hielo, luego filtrando inmediatamente para producir 46g de producto. Los MLS (licores madre) se dejaron durante el fin de semana, momento en el que se separó más sólido que se filtró, pero la TLC demostró que esto era una impureza, quedando una gran parte en el filtrado. Los MLS se evaporaron y recrystalizaron a partir de (140ml) para obtener
 10 9,4g de producto. Las RMN y LC/MS de ambos productos fueron idénticas (rendimiento total de 55,4g).

6-[5-cloro-2-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-metil]-2-piridincarboxilato de sodio



15

Se disolvieron 117g (0,27mol) de 6-[5-cloro-2-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-metil]-2-piridincarboxilato de etilo en etanol (1 litro) (se requiere calentamiento) y se añadió hidróxido de sodio 2M (200ml) aún en caliente. Se dejó cristalizar y cuando alcanzó temperatura ambiente se diluyó con un volumen igual de
 20 agua. Después de una hora a temperatura ambiente, se filtró el sólido y se lavó con etanol/agua (1:3). Los MLS (licores madre) se evaporaron para eliminar el etanol, el sólido se filtró y los dos lotes se combinaron y lavaron con agua y éter. Se secó en una estufa de vacío durante 16 horas a 40°C y 3 días a 60°C. Rendimiento 110,5g.

¹H RMN (*d*-6 DMSO) δ : 4,14 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,94 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,1Hz),
 25 7,14 (1H, d, *J* = 8,8Hz), 7,22 (1H, d, *J* = 2,7Hz), 7,26 (1H, dd, *J* = 8,7, 2,7Hz), 7,29 (1H, dd, *J* = 8,3, 2,0Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 10,1, 1,9Hz), 7,47 (1H, m), 7,59 (1H, dd, *J* = 7,7, 7,7Hz), 7,76 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,1Hz).

129

^{13}C RMN (*d*-6 DMSO) δ : 167,9, 159,8 (d, 249,9Hz), 158,2, 157,3, 154,3, 136,6, 133,5 (d, 10,5Hz), 131,3 (d, 5,0Hz), 130,7, 130,1, 127,1, 124,8 (d, 3,4Hz), 124,6, 122,8 (d, 14,6Hz), 122,3, 121,1, 115,9 (d, 24,9Hz), 113,9, 63,3 (d, 3,1Hz), 37,5.

Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-

5 **piridincarboxílico**

Se suspendió 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio (3,0g) en acetato de etilo (100ml) y agua (100ml) agitando. Se añadió ácido acético (1,0ml) para producir dos fases claras que se separaron. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir un aceite que se cristalizó después de algunos minutos. Se añadió tolueno (100ml) y la disolución se re-evaporó para obtener un sólido blanco. Se dejó a 20mBar durante 5 horas a 45°C. 2,69g.

^1H RMN (Bruker AV400) (CD_3OD) δ : 4,21 (2H, s); 5,03 (2H, s); 7,04 (1H, d J = 8,7Hz); 7,12-7,19 (2H, m); 7,22-7,29 (3H, m); 7,29-7,34 (1H, m); 7,80 (1H, t, J = 7,7Hz); 7,95 (1H, d, J = 7,7Hz).

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-

piridincarboxilato de sodio (Ruta alternativa 2)

4-Cloro-2-yodofenol

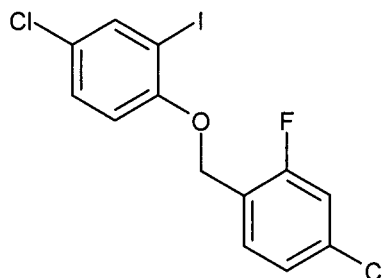
Se añadió tribromuro de boro (1349g) a una disolución de 4-cloro-2-yodoanisol (1025g) en diclorometano (10,3L) bajo nitrógeno a un índice tal que la temperatura se mantuvo a 0-5°C. La disolución luego se calentó hasta 20°C y se agitó durante 19h hasta que se completó la reacción por HPLC. Esta disolución orgánica se añadió a agua (8,2L) y la mezcla se enfrió hasta 5°C a 10°C. Se añadió DCM (770ml) y la mezcla bifásica resultante se agitó luego a 5°C durante 15 min antes de calentarse hasta 22°C, y finalmente se agitó a 22°C durante 20 min antes de separar las fases. La fase orgánica separada se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (3,1L), agua (3,1L) y luego se evaporó en un Buchi para obtener el compuesto del título. (963,6g)

6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de etilo

Se añadió tionil cloruro (13,8ml) durante ~ 15 minutos a una disolución agitada de 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de etilo (28,5g) en MDC (200ml), manteniendo la temperatura a 10-15°C usando un baño de agua con hielo. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió entre tolueno (200ml)/bicarb saturado (disolución de bicarbonato sódico, 200ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (150ml). El disolvente se evaporó para dejar un aceite pálido que se solidificó al reposar. (31,3g).

4-Cloro-1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)-2-yodobenceno

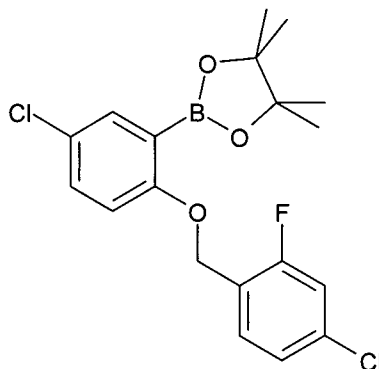
125



5 A una disolución de 4-cloro-2-yodofenol (899g, 1 eq) y 4-cloro-2-fluorobencil
bromuro (700g, 1,02 eq) en acetona (8,1L) se le añadió carbonato de potasio anhidro
(926g). La suspensión agitada se calentó luego hasta reflujo durante 30 minutos. Se
observó 0,12% de material de inicio por HPLC. La mezcla de producto se enfrió hasta
20-25°C. La HPLC mostró un consumo completo del material de inicio. El material
10 inorgánico se eliminó luego por filtración. El residuo se lavó con acetona (3,6L) y el
filtrado combinado y los lavados se concentraron hasta 5 vol por destilación atmosférica.
Se añadió isooctano (4,5L) y se reconcentró hasta 5 vol por destilación atmosférica.
Esto se repitió una vez más. La disolución se enfrió luego entre 85°C y 75°C. No
ocurrió ninguna precipitación. El lote se enfrió luego adicionalmente hasta 55°C durante
15 30 minutos, conduciendo a la formación de una suspensión inmóvil. El lote se volvió a
calentar hasta 65°C, lo que diluyó la suspensión. El lote luego se enfrió hasta 55°C
durante 30 minutos. Esto provocó una precipitación más controlada con una suspensión
móvil.

El lote luego se enfrió hasta 20°C durante 30 min. Esto condujo a la formación
20 de una capa de producto en todas las superficies del recipiente mientras la suspensión
permanecía móvil. La mezcla se agitó luego durante toda la noche a 20°C. La mezcla
luego se enfrió hasta -5°C durante 30 minutos y se dejó reposar a -5°C durante 1,5 h.
Se formó una costra en el fondo del recipiente. Los licores madre se reciclaron 4 veces
para eliminar este material. Cuando se desalojó la costra, ésta se acuñó contra el
25 agitador, causando que se rompiera en la parte superior de la guía. El reciclaje final de
los licores madre eliminó esto del recipiente, siguiendo la rotura manual con una
espátula larga. El sólido se recogió luego por filtración. La torta del filtro se lavó con iso-
octano (1,5L) enfriado hasta -5°C. El sólido se secó luego *in vacuo* a 45°C hasta un
peso constante. Rendimiento 1312,4g

2-(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Reacción 1

- 5 Se disolvió 4-cloro-1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}-2-yodobenceno (18,8g) en THF seco (188ml) bajo N₂ y la disolución se enfrió hasta -10°C en un baño Cardice (hielo seco)/acetona. A la disolución enfriada se le añadió cloruro de isopropil magnesio (47ml de disolución 2M en éter dietílico) gota a gota durante 23 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a -10°C (temp max durante la adición de -9°C, temp min. durante la adición de -12°C). Después de completar la adición, el cloruro residual (cloruro de isopropil magnesio) se lavó en la reacción con THF seco (5ml). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 15 minutos, luego se le añadió isopropil tetrametil dioxaborolano (23ml) en una porción. Exotermo de reacción (-10°C a 5°C). Se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo flujo N₂ estático.

- La mezcla de reacción turbia se enfrió rápidamente por la adición de disolución saturada de cloruro de amonio al 50% (188ml) y la mezcla se agitó y luego se separó. La fase acuosa se re-extrajo con THF (50ml). El resto de las fases orgánicas se lavó con agua (190ml). Se formó una emulsión. Se añadió NaCl sólido a la emulsión rota, requerido para calentar con una lanzadora de aire a fin de terminar la separación. La disolución de THF (aún levemente turbia) se evaporó a presión reducida a 40°C para dejar un sólido húmedo. Se añadió alcohol isopropílico (50ml) y se volvió a destilar para dejar un sólido blanco. Se añadió alcohol isopropílico (20ml) y la suspensión blanca se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos. Se filtró el sólido, se lavó con licor madre, luego se lavó sobre la almohadilla con IPA (10ml, frío) y se secó por aspiración en la almohadilla. El sólido se transfirió a un plato y se secó en una estufa de vacío a

50°C durante el fin de semana para obtener el producto del título (16,77g). La RMN 127
mostró producto limpio.

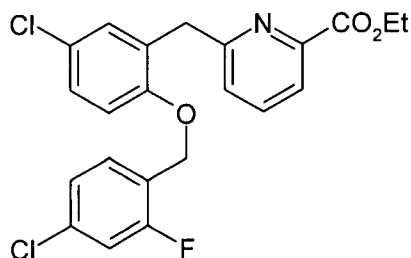
Reacción 2

Se enfrió una disolución de 4-cloro-1-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-2-yodobenceno (20g, 50mmol) en THF seco (200ml) hasta -10°C. Se añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio (2M en THF, 50ml, 100 mmol) durante ~15 min, luego se agitó la mezcla a -10°C durante 15 min. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,3-borolano (24,4ml, 120 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18h. Se añadieron TMBE (200ml) y NH₄Cl saturado (200ml), y se separaron las capas. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta un semisólido blanco. La tritución con isohexano (50ml) produjo un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con isohexano (20ml) y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 18h para producir el compuesto del título (16,2g).

Reacción 3

Se enfrió una disolución de 4-cloro-1-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]-2-yodobenceno (20g, 50mmol) en THF seco (200ml) hasta -10°C. Se añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio (2M en éter dietílico, 50ml, 100 mmol) durante ~15 min, luego la mezcla se agitó a -10°C durante 15 min. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,3-borolano (24,4ml, 120 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18h. Se añadieron TMBE (200ml) y NH₄Cl saturado (200ml), y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (200ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta un semi-sólido blanco. La tritución con isohexano (50ml) produjo un sólido blanco que se filtró, se lavó con isohexano (20ml) y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 18h para obtener el compuesto del título (16,4g).

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo



12B

Reacción 1

Se agitó una mezcla de 2-(5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8g), 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de etilo (4g), K_2CO_3 (5,6g) y (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) (1,2g) en tolueno (75ml) y etanol (5ml), y se
5 calentó a 80-90°C durante 4 horas. Consumo completo de SM (material de inicio), formación de producto y cierto producto homoacoplado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (100ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se formó una mezcla clara bifásica. Se separaron las capas y la fase acuosa se lavó con agua (100ml). El disolvente se evaporó para dejar un sólido de
10 color amarillo amarronado (11g).

Se preparó otro lote de producto bruto de la siguiente manera. Se calentó una mezcla de 2-(5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16g), 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de etilo (8g), K_2CO_3 (11,2g) y $Pd(PPh)_4$ (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) (2,4g) en tolueno (150ml) y etanol (10ml), y se
15 calentó a 80-90°C durante 6 horas. La HPLC demostró el consumo completo del SM (material de inicio), la formación de producto y cierto material homoacoplado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (150ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se formó una mezcla clara bifásica. Se separaron las capas y la fase acuosa se lavó con agua (150ml). El disolvente se evaporó para
20 dejar un sólido de color amarillo amarronado (22g).

Los dos lotes se combinaron y disolvieron en MDC (diclorometano, 200ml). La disolución se filtró para eliminar una cantidad pequeña de material insoluble. La disolución se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir de etanol (170ml) con filtración caliente. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente durante 2 horas, luego 0-
25 5°C durante 2 horas, luego el producto sólido se filtró, se lavó con etanol (25ml) y se secó en una estufa de vacío durante 18 horas a 45°C para producir el compuesto del título (21,2g). La HPLC mostró algunas impurezas.

Reacción 2

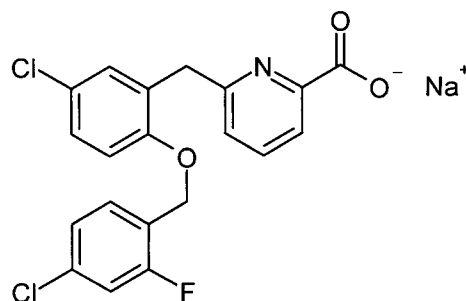
Se añadieron tolueno (55 ml) y etanol (55 ml) a una mezcla de 2-(5-cloro-2-[[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11g, 27 mol), 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de etilo (5,5g, 27 mol), K_2CO_3 (7,7g, 54 mol) y (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) (1,65g, 5% mol), y la mezcla se calentó a 80-90°C durante 1 hora. Se añadió tolueno adicional (55 ml) y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente
35 durante 5 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. El

129

disolvente se evaporó para dejar un semi-sólido marrón. El material bruto se re-cristalizó a partir de etanol (75 ml) con filtración caliente. Se enfrió el filtrado hasta 0,5°C durante 2 horas. El producto se filtró, se lavó con etanol y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante toda la noche. Se purificó una muestra de 7g por cromatografía sobre gel de sílice (70g), eluyendo con MDC (100 ml fracciones absorbidas). Las fracciones 2-14 se combinaron y evaporaron para producir un sólido blanco, que se recristalizó a partir de etanol (25ml).

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio

10



Se disolvió 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (2g) en etanol (15ml) a reflujo. Se añadió hidróxido de sodio 2M (3,4ml) y la disolución se calentó a reflujo durante 30 minutos. No se detectó material residual mediante HPLC. La disolución se filtró y el filtro se lavó con una mezcla de etanol caliente (5ml) y agua (5ml). El filtrado combinado y el lavado se re-calentaron hasta reflujo y se añadió agua gota a gota (15ml) durante ~ 5 minutos, y la disolución clara se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. El producto se cristalizó rápidamente a ~ 35°C. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 20-25°C y se agitó durante 1 hora. El producto se aisló y lavó con 1:3 etanol: agua (20ml) y luego se secó durante la noche a 50°C *in vacuo* para producir el compuesto del título (1,94g).

Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-piridincarboxílico, sal de tris(hidroximetil)aminometano

Se disolvió ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-piridincarboxílico (300mg) en metanol (5ml) a 60°C. El tris(hidroximetil)aminometano (TRIS, 89,5mg) no se disolvió en MeOH (1ml) a TA (temperatura ambiente). La suspensión de TRIS se añadió a la disolución de ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-2-piridincarboxílico de una vez, lavando con la mezcla de

130

reacción. Inmediatamente después de la adición, el sólido se precipitó y se solidificó. Se añadió metanol (9ml) para movilizar la suspensión. Se dejó la suspensión en un ciclo de temperatura de 0-40°C durante el fin de semana. El análisis de la suspensión por microscopia de luz polarizada mostró material birrefringente. El sólido se aisló por filtración y se secó *in vacuo* a 40°C durante toda la noche produciendo un sólido blanco (281,6mg). RMN coherente con una sal 1:1.

¹H RMN (Bruker DPX400) (DMSO-d₆) δ : 3,48 (6H, s); 4,07 (2H, s); 5,13(2H, s) ; 7,01 (1H, d de d, J = 7,6, 0,8Hz); 7,13 (1H, d, J = 8,7Hz); 7,24 - 7,32 (3H, m); 7,42 - 7,50 (2H, m); 7,63 (1H, t, J = 7,7Hz); 7,69 (1H, dd, J = 7,6, 0,8Hz).

10 **Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxílico, sal de ácido metansulfónico**

Se disolvió ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxílico (300mg, 0,738mmol) en MIBK (metil isobutil cetona, 2,4ml) a 80°C. Se añadió ácido metansulfónico (12μl a partir de un total de 47,9μl) a 80°C. Se precipitó el sólido y se solidificó la mezcla de reacción. Se añadió MIBK adicional (2,6ml) para movilizar la suspensión. Se añadió el resto del ácido metansulfónico (35,9μl) y la suspensión se agitó a 80°C. La suspensión se dejó en un ciclo de temperatura de 0-40°C durante el fin de semana. El análisis de la suspensión por microscopia de luz polarizada mostró material birrefringente. El sólido se aisló por filtración, se lavó con MIBK y se secó *in vacuo* durante toda la noche a 40°C, produciendo un sólido blanco (226,7mg).

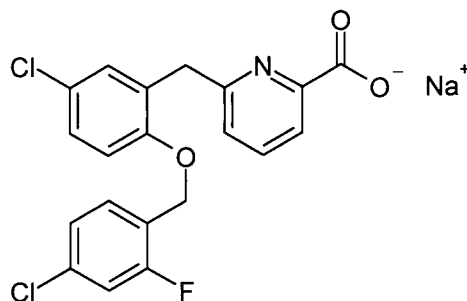
¹H RMN (Bruker DPX400) (DMSO-d₆) δ : 2,34 (3H, s); 4,15 (2H, s); 5,10 (2H, s) ; 7,14 (1H, d, J = 8,8Hz); 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 1,9Hz); 7,29-7,36 (3H, m); 7,40 - 7,48 (2H, m); 7,83-7,91 (2H, m).

25 **6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio (Ruta alternativa 3)**

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo

Se preparó 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo usando una ruta sintética similar a la "Ruta alternativa 2".

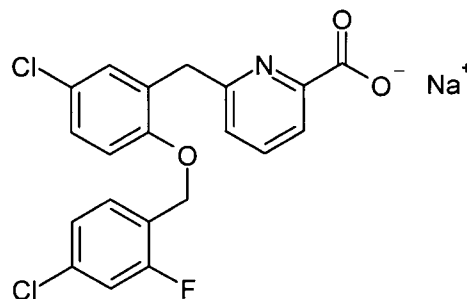
6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio



Se disolvió 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (204,7g) en etanol (1,5L) y se agitó bajo nitrógeno a reflujo hasta que todo el material de inicio estuvo en disolución. Se añadió hidróxido de sodio 2M (355 ml) y la disolución se calentó a reflujo durante 1h 10 minutos. La HPLC mostró que no había material de inicio residual. La disolución se filtró y el filtro se lavó con una mezcla ~1:1 de etanol caliente (515ml) y agua (520ml). El filtrado combinado y el lavado se volvieron a calentar hasta reflujo, y se añadió agua (1,5L) lentamente durante 5 minutos. La disolución se enfrió luego hasta 20 +/- 5°C durante 2 horas y se agitó durante 1 hora. El producto se filtró luego y se lavó con etanol: agua (1:1, 1030ml), luego etanol: agua (~1:3; 385ml etanol: 1,15L agua). El sólido resultante se secó hasta un peso constante a 60°C al vacío, para producir el compuesto del título. (186g).

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio (Ruta alternativa 4)/Procedimiento general 3

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio



Se disolvió 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (108mg, 0,25mmol) en 3ml de etanol y 1ml de agua. Se añadió hidróxido de sodio (4 equivalentes). La mezcla se agitó a 60°C hasta que la TLC no mostró SM (material de inicio) (~2 horas). La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se secó sobre MgSO₄. Se obtuvo 6-[(5-cloro-2-[(4-

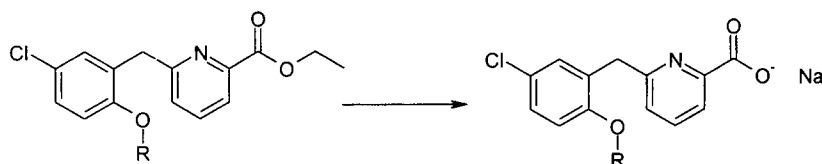
cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}-fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio como un sólido blanco (94mg).

132

Ejemplos 4-26

Procedimiento general 3A

5



Se disolvió el éster apropiado (~100mg) en 3ml de EtOH y 1ml de agua. Se añadió hidróxido de sodio (4 equivalentes). Se calentó a 60°C durante dos horas. La LC/MS no mostró más SM (material de inicio). Se enfrió, se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo (X3), se secó sobre sulfato de magnesio.

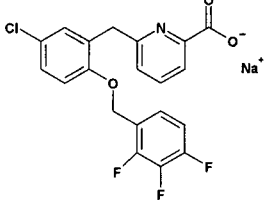
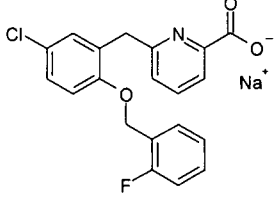
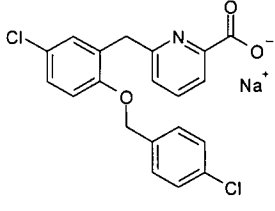
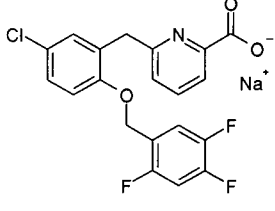
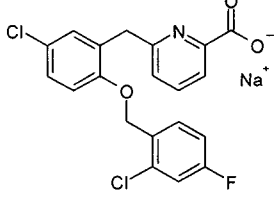
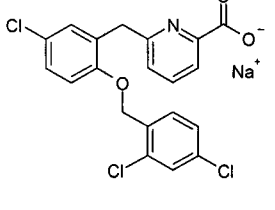
10

Cada uno de los siguientes Ejemplos (Ejemplo 4-Ejemplo 26) se preparó a partir del éster apropiado mediante un método similar a aquel descrito para el Procedimiento general 3 o para el Procedimiento general 3A:

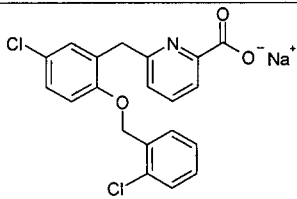
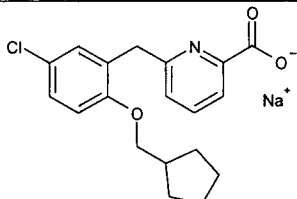
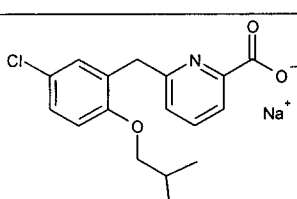
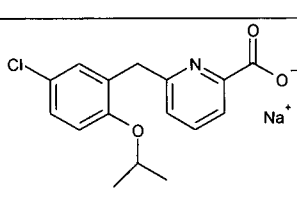
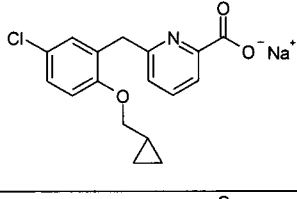
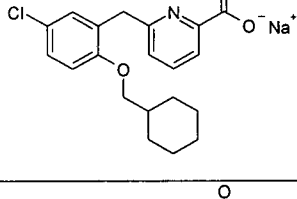
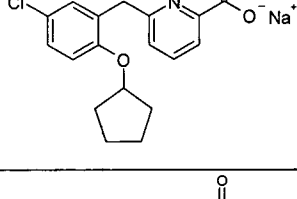
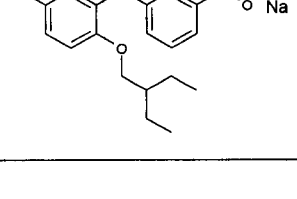
15

4		6-[(5-cloro-2-{[(2,4-difluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,37 [MH+] 390.392
5		6-[(5-cloro-2-{[(4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,25 [MH+] 372, [MH-] 370
6		6-[(5-cloro-2-{[(2,4,6-trifluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,34 [MH+] 408, 410, [MH-] 406

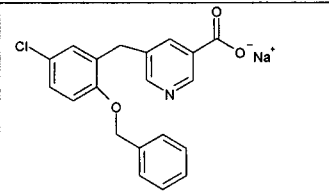
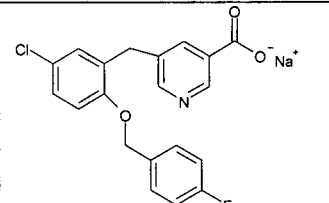
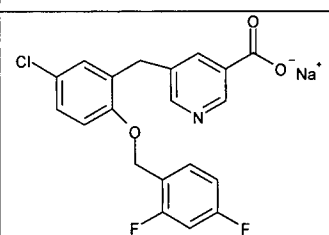
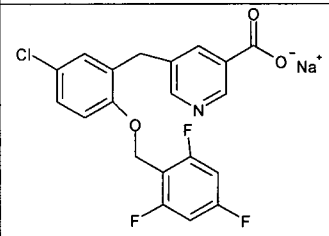
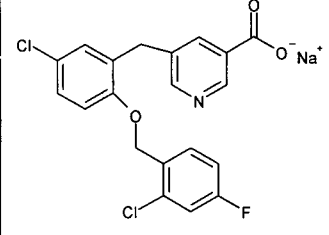
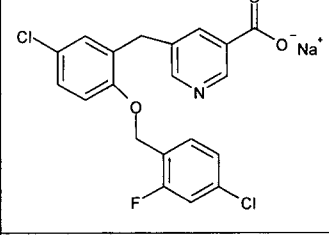
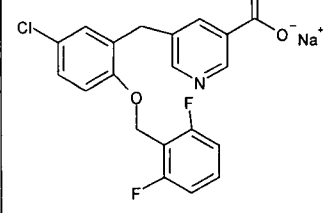
133

7		6-[(5-cloro-2-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,41 [MH ⁺] 408, 410, 411 [MH ⁻] 406
8		6-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,38 [MH ⁺] 372, 374, [MH ⁻] 370
9		6-[(5-cloro-2-[(4-clororofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,67 [MH ⁺] 388, [MH ⁻] 386
10		6-[(5-cloro-2-[(2,4,5-trifluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,4 [MH ⁺] 408. 410
11		6-[(5-cloro-2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,69 [MH ⁺] 406, 409, [MH ⁻] 404
12		6-[(5-cloro-2-[(2,4-diclororofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 4,05 [MH ⁺] 424, 426

139

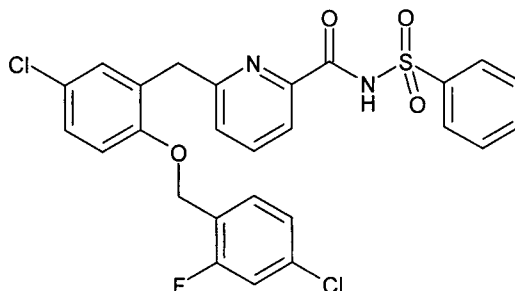
13		6-[(5-cloro-2-[(2-clorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,17 [MH+] 387. 390
14		6-[(5-cloro-2-[(ciclopentilmetil)oxi}fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,74 [MH+] 346, 348
15		6-[(5-cloro-2-[(2-metilpropil)oxi}fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,44 [MH+] 320, 322, [MH-] 318
16		6-[(5-cloro-2-[(1-metiletil)oxi}fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 2,95 [MH+] 306, 308
17		6-[(5-cloro-2-[(ciclopropilmetil)oxi}fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 2,79 [MH+] 318.320
18		6-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetil)oxi}fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt= 3,45 [MH+] 360.362
19		6-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,02 [MH+] 354.356
20		6-[(5-cloro-2-[(2-etilbutil)oxi}fenil]metil)-2-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,37 [MH+] 348.350

135

21		5-((5-cloro-2- [(fenilmetil)oxi]fenil)metil)-3- piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,55 [MH+] 354.356
22		5-[(5-cloro-2-[(4- fluorofenil)metil]oxi}fenil)me til]-3-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,57 [MH+] 372.374
23		5-[(5-cloro-2-[(2,4- difluorofenil)metil]oxi}fenil) metil]-3-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,58 [MH+] 390.392
24		5-[(5-cloro-2-[(2,4,6- trifluorofenil)metil]oxi}fenil) metil]-3-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,50 [MH+] 408.410
25		5-[(5-cloro-2-[(2-cloro-4- fluorofenil)metil]oxi}fenil)me til]-3-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,86 [MH+] 406.409
26		5-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2- fluorofenil)metil]oxi}fenil)me til]-3-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,76 [MH+] 406.409
27		5-[(5-cloro-2-[(2,6- difluorofenil)metil]oxi}fenil) metil]-3-piridincarboxilato de sodio	Rt = 3,49 [MH+] 390.392

136

Ejemplo 28: 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-N-(fenilsulfonyl)-2-piridincarboxamida



5

A una disolución de ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-2-piridincarboxílico (81 mg) en diclorometano (2 ml) y tetrahydrofurano (2 ml) se le añadieron bencensulfonamida (50 mg), 4-dimetil-aminopiridina (3,5 mg) e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (61 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo* y se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con éter (2 x 5 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título (46 mg, 42%) como un sólido blanco. LC/MS [MH⁺] = 545 / 547, Rt = 3,89 min.

Ejemplos 29-36

Los Ejemplos 29 a 36 se prepararon a partir de los intermedios apropiados, usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 28:

Ej.	Nombre	Estructura	Rt (min) [MH ⁺] Mol fórmula
29	6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}-fenil)metil]-N-(metilsulfonyl)-2-piridincarboxamida		3,55 min. 483 / 485 C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ FN ₂ O ₄ S

137

Ej.	Nombre	Estructura	Rt (min) [MH ⁺] Mol fórmula
30	6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)-fenil]metil]-N-(propilsulfonil)-2-piridincarboxamida		3,80 min. 511 / 513 C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ FN ₂ O ₄ S
31	6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)-fenil]metil]-N-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-2-piridincarboxamida		4,22 min. 613 / 615 / 617 C ₂₆ H ₁₇ Cl ₄ FN ₂ O ₄ S
32	6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)-fenil]metil]-N-[4-metoxifenil]sulfonil]-2-piridin-carboxamida		3,93 min. 575 / 577 C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ FN ₂ O ₅ S
33	N-[(4-Bromofenil)sulfonil]-6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil]-metil]-2-piridincarboxamida		4,11 min. 623 / 625 / 627 C ₂₆ H ₁₈ BrCl ₂ FN ₂ O ₄ S

138

Ej.	Nombre	Estructura	Rt (min) [MH ⁺] Mol fórmula
34	N-[(3-Bromofenil)sulfonyl]-6-[[5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-metil]-2-piridincarboxamida		4,11 min. 623 / 625 / 627 C ₂₆ H ₁₈ BrCl ₂ FN ₂ O ₄ S
35	N-[(4-(Acetilamino)fenil)sulfonyl]-6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-metil]-2-piridina-carboxamida		3,63 min. 602 / 604 C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₅ S
36	6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-metil]-N-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonyl]-2-piridincarboxamida		3,91 min. 564 / 566 C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ FN ₃ O ₅ S

Ejemplo 37: Ácido 4-cloro-6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)-metil]oxi]fenil)metil]-2-piridincarboxílico, sal de sodio

4-cloro-6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de metilo

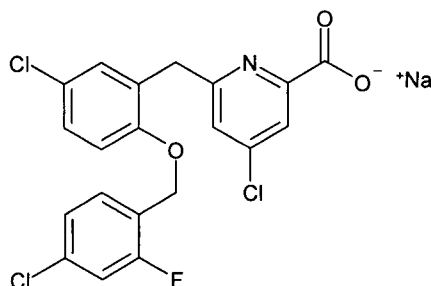
- 5 A una disolución de 4-cloro-6-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de metilo (166 mg, Ref: Kittika *et al.*, *Tetrahedron*, **44** (10), 2821, (1988)) en diclorometano seco (3ml) se le añadió tionil cloruro (66 µl). La disolución se agitó durante 40 minutos. La LC/MS indicó la completitud de la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir un sólido blanco. Se añadió tolueno (~2 ml) y luego se eliminó a presión
- 10 reducida. El residuo se secó *in vacuo* para obtener un sólido blanco. (175 mg, 97%). LC/MS [MH⁺] = 220 / 222, Rt = 2,51 min. El compuesto del título se obtuvo como la base libre.

139

4-cloro-6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo

A una disolución agitada de 4-cloro-6-(clorometil)-2-piridincarboxilato de metilo (175 mg), en tolueno seco (4ml) y etanol (4ml) se le añadió ácido (5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)bórico (250 mg), carbonato de potasio (330 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (92 mg). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadieron agua (20 ml) y éter (20 ml) al residuo. Se filtró el sólido insoluble sobre Hyflo y se lavó con éter. La capa acuosa se separó y se lavó con éter (15 ml), y las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por MDAP para producir un sólido blanco (46,3 mg, 12.8%). LC/MS [MH⁺] = 468 / 470 / 472, Rt = 4,11 min. La RMN y la LC/MS indicaron que había tenido lugar la trans-esterificación para producir el éster etílico.

Ácido 4-cloro-6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)-metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxílico, sal de sodio



Se agitaron 4-cloro-6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de metilo (46,3 mg), hidróxido de sodio 2N (0,25 ml) y etanol (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC/MS indicó la completitud de la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua (~5 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (4 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se lavó con hexano y se secó *in vacuo* a 50°C para producir el compuesto del título (35,6 mg, 77,9%) como un sólido rosa pálido. LC/MS [MH⁺] = 440 / 442 / 444, Rt = 3,57 min.

Ejemplo 38: 2-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)piridina

6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxamida

140

Se suspendió ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-2-piridincarboxílico (300 mg) en DCM (1.5 ml). Se añadió tionil cloruro (268 µl) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en THF (2,95 mL) y se añadió una disolución de 0,88 amoníaco (1,5 mL). Después de 1 hora, la mezcla se evaporó para producir un sólido color crema que se dividió entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado acuoso. Las capas se separaron y la capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano que contenía EtOAc (30-50%) para producir el compuesto del título (223 mg, 74%).

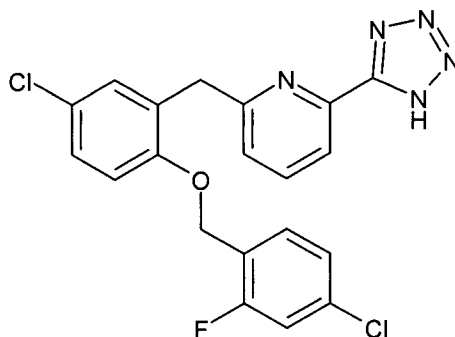
10 LC/MS [ES+] = 405 / 407, RT = 3,42 min.

6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarbonitrilo

Se agitó una disolución de 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-2-piridincarboxamida (115 mg) en fosforil cloruro (1,25 ml) a 60°C durante 5 horas. Se eliminó el exceso de fosforil cloruro *in vacuo* y se añadió acetato de etilo (5 ml). La disolución se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título (93 mg, 85%) como un sólido blanco.

15 LC/MS [MH-] = 387 / 389, RT = 3,77 min.

20 2-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)piridina



25 Se agitó una mezcla de 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-2-piridincarbonitrilo (93 mg), azida de sodio (51 mg), cloruro de amonio (42 mg) y dimetilformamida (1 ml) a 120° durante 11 horas. Después de enfriar, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos combinados se

secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título (29,7 mg, 29%) como un sólido blanco.

LC/MS $[\text{MH}^+] = 430 / 432$, RT = 3,38 min.

Ejemplo 39: Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)-

5 fenil)metil]-5-metil-2-piridincarboxílico, sal de sodio

1-óxido de 5,6-dimetil-2-piridincarbonitrilo

A una disolución de 5,6-dimetil-2-piridincarbonitrilo (3,68 g, Ref: Guay *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 8 (5), 453, (1998)) en cloroformo (25 ml) se le añadió gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (7,35 g) en cloroformo (75 ml) y la
10 disolución se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se añadió sulfito de sodio (2,4 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y agua (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró *in vacuo*. El residuo se recrystalizó a partir de éter para producir el compuesto del título (3,44 g, 83%) como un sólido blanco. LC/MS $[\text{MH}^+] = 149$, RT =
15 1,30 min.

Acetato de (6-ciano-3-metil-2-piridinil)metilo

A anhídrido acético (12 ml), a 120°C, se le añadió 1-óxido de 5,6-dimetil-2-piridincarbonitrilo (3,02 g) y la disolución se calentó a 120°C durante 5 minutos, luego se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar, la disolución se añadió a hielo
20 (aproximadamente 80 g) y la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se extrajo con éter (80 ml, luego 2 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía Biotage eluyendo con 2:1 hexano: acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,60 g, 67%) como un sólido amarillo pálido.

25 LC/MS $[\text{MH}^+] = 191$, RT = 2,05 min.

6-(Hidroximetil)-5-metil-2-piridincarbonitrilo

Se añadió carbonato de potasio (65 mg) a una disolución de acetato de (6-ciano-3-metil-2-piridinil)metilo (2,89 g) en metanol (20 ml), y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se concentró *in vacuo* hasta
30 aproximadamente. $\frac{1}{2}$ volumen y se añadió agua (40 ml). La mezcla se neutralizó con 5% ácido acético (1,2 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml, luego 2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía Biotage, eluyendo con 2:1 hexano: acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,45 g, 64%) como un
35 sólido amarillo ligero. LC/MS $[\text{MH}^+] = 149$, RT = 1,46 min.

142

6-(Clorometil)-5-metil-2-piridincarbonitrilo

Se agitó una disolución de 6-(hidroximetil)-5-metil-2-piridincarbonitrilo (184 mg) y tionil cloruro (0,16 ml) en diclorometano (3,5 ml) a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó *in vacuo* para producir el compuesto del título (205 mg, 99%) como un sólido amarillo ligero.

LC/MS [MH+] = 167 / 169, RT = 2,44 min.

6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-5-metil-2-piridincarbonitrilo

A una disolución de 6-(clorometil)-5-metil-2-piridincarbonitrilo (132.5 mg) en tolueno seco (4 ml) y etanol (4 ml) se le añadieron ácido (5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)bórico (250 mg), carbonato de potasio (330 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (92 mg), y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadió agua (20 ml) y éter (20 ml). El sólido insoluble se filtró sobre Celite y se lavó con éter. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (15 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título (129 mg, 40%) como un sólido amarillo ligero.

LC/MS [MH+] = 401 / 403, RT = 3,87 min.

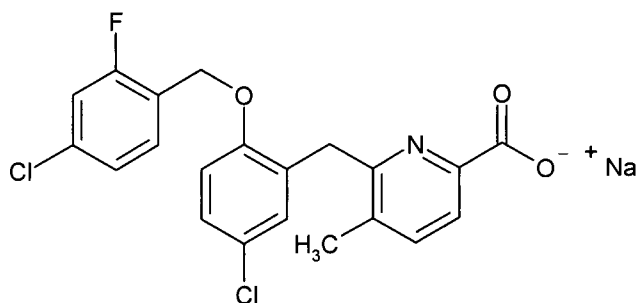
6-[(5-Cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-5-metil-2-piridincarboxamida

Se agitó una disolución de 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-5-metil-2-piridincarbonitrilo (127 mg) en disolución de hidróxido de sodio 2M (0,8 ml) y etanol (4 ml) a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para producir el compuesto del título (107 mg, 81%) como un sólido blanco.

LC/MS [MH+] = 419 / 421, RT = 3,57 min.

Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-5-metil-2-piridincarboxílico, sal de sodio

143



Se agitó una disolución de 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-metil]-5-metil-2-piridincarboxamida (105 mg) en ácido clorhídrico conc. (6 ml) y dioxano (6 ml) a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por MDAP. Se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió disolución de hidróxido de sodio 2M (0,3 ml). El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo* para producir el compuesto del título (36 mg, 33%) como un sólido blanco. LC/MS $[\text{MH}^+] = 420 / 422$, RT = 3,19 min.

Ejemplo 40: Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)metil]-3-metil-2-piridincarboxílico, sal de sodio

(a). 1-óxido de 3,6-dimetil-2-piridincarbonitrilo

A una disolución de 3,6-dimetil-2-piridincarbonitrilo (8,20 g, se puede preparar tal como se describe en Russell et al., J.Med.Chem., **48**(5), 1367, (2005)), en cloroformo (60 ml), se le añadió gota a gota una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (20 g) en cloroformo (210 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió sulfito de sodio (2,4 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado (120 ml) y agua (120 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró *in vacuo*. El residuo se recrystalizó a partir de éter para producir el compuesto del título (5,28 g, 58%) como un sólido amarillo pálido.

LC/MS $[\text{MH}^+] = 149$, RT = 1,31 min.

(b). Acetato de (6-ciano-5-metil-2-piridinil)metilo

A anhídrido acético (20 ml) a 120° se le añadió 1-óxido de 3,6-dimetil-2-piridincarbonitrilo (5,28 g) y la disolución se calentó a 120° durante 5 minutos, luego a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la disolución se añadió hielo (aproximadamente 150 g) y la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se extrajo con éter (170 ml, luego 2 x 75 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron

144

(MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía Biotage, eluyendo con 2:1 hexano: acetato de etilo para producir el compuesto del título (3,62 g, 67%) como un aceite amarillo pálido

LC/MS [MH⁺] = 191, RT = 2,16 min.

5 **(c). 6-(Hidroximetil)-3-metil-2-piridincarbonitrilo**

Se añadió carbonato de potasio (82 mg) a una disolución de acetato de (6-ciano-5-metil-2-piridinil)metilo (3,62 g) en metanol (25 ml) y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró *in vacuo* hasta aproximadamente ¼ de volumen y se añadió agua (50 ml). La mezcla se neutralizó con 5% ácido acético (1,5 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml, luego 2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se recrystalizó a partir de éter: hexano para producir el compuesto del título (2.26 g, 80%) como un sólido amarillo ligero.

LC/MS [MH⁺] = 149, RT = 1,50 min.

15 **(d). 6-(Clorometil)-3-metil-2-piridincarbonitrilo**

Se agitó una disolución de 6-(Hidroximetil)-3-metil-2-piridincarbonitrilo (148 mg) y tionil cloruro (0,16 ml) en diclorometano (3,5 ml), a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadió tolueno (2 ml), luego se eliminó *in vacuo* para obtener el compuesto del título (160 mg, 96%) como un sólido gris verdoso pálido.

LC/MS [MH⁺] = 167 / 169, RT = 2,40 min.

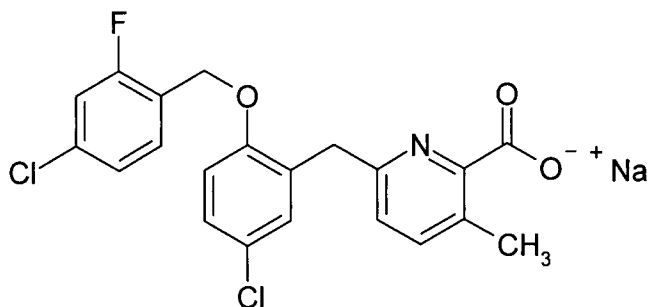
20 **(e). 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil]metil]-3-metil-2-piridincarbonitrilo**

A una disolución de 6-(Clorometil)-3-metil-2-piridincarbonitrilo (132,5 mg) en tolueno seco (4 ml) y etanol (4 ml) se le añadieron ácido (5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)bórico (250 mg), carbonato de potasio (330 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (92 mg), y la mezcla se agitó a reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadieron agua (20 ml) y éter (20 ml). El sólido insoluble se filtró sobre Celite y se lavó con éter. La capa acuosa se extrajo con éter (15 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título (204 mg, 64%) como un sólido blanco.

LC/MS [MH⁺] = 401 / 403, RT = 3,85 min.

35 **(f). Ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi)fenil]metil]-3-metil-2-piridincarboxílico, sal de sodio**

145



Se agitó una disolución de 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-metil]-3-metil-2-piridincarbonitrilo (202 mg) en disolución de hidróxido de sodio al 20% (3 ml) y etanol (2 ml) a reflujo durante 12 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se lavó con agua y éter, y se secó *in vacuo* a 40° para obtener el compuesto del título (60 mg, 27%) como un sólido blanco.

LC/MS [MH⁺] = 420 / 422, RT = 3,52 min.

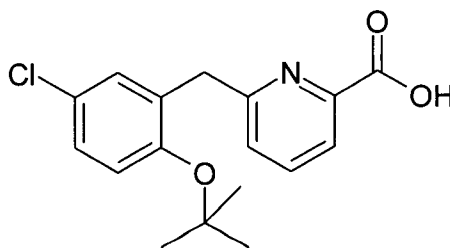
Ejemplo 41: Ácido 6-[(5-cloro-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]fenil)metil]-2-piridincarboxílico

10 **(a). Ácido 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxílico**

Se agitó una mezcla de 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxilato de etilo (453 mg), tiometóxido de sodio (370 mg) y dimetilformamida (5 ml) a 100°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se lavó con agua y se recrystalizó a partir de éter para producir el compuesto del título (208 mg, 76%) como un sólido amarillo ligero.

LC/MS [MH⁺] = 264 / 266, RT = 2,04 min.

20 **(b). Ácido 6-[(5-cloro-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]fenil)metil]-2-piridin-carboxílico**



A una disolución / suspensión de ácido 6-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]-2-piridincarboxílico (308 mg) en diclorometano seco (12 ml) se le añadió t-butil 2,2,2-

146

tricloroacetimidato (1,67 ml) y trifluoruro de boro-dietil eterato (0,05 ml), y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 44 horas. Se añadió diclorometano (15 ml) y la mezcla se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (91 mg, 24%) como un sólido blanco.

LC/MS [MH-] = 318 / 320, RT = 3,58 min

Se ha de entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de subgrupos particulares y preferidos descritos previamente en la presente.

ENSAYOS PARA DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos de fórmula (I) se pueden probar usando los siguientes ensayos para demostrar su actividad antagonista o agonista de prostanoïdes *in vitro* e *in vivo* y su selectividad. Los receptores de prostaglandina que se pueden investigar son DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP y TP.

Actividad biológica en los receptores EP₁ y EP₃

La capacidad de los compuestos para antagonizar los receptores EP₁ y EP₃ se puede demostrar usando un ensayo de movilización de calcio funcional. En resumen, las propiedades antagonistas de los compuestos se determinan por su capacidad para inhibir la movilización de calcio intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) en respuesta a la activación de los receptores EP₁ o EP₃ por parte de la hormona agonista natural prostaglandina E₂ (PGE₂). Las concentraciones en aumento de antagonista reducen la cantidad de calcio que puede movilizar una concentración determinada de PGE₂. El efecto neto consiste en desplazar la curva de concentración y efecto de PGE₂ a concentraciones más elevadas de PGE₂. La cantidad de calcio producida se evalúa usando un colorante fluorescente sensible al calcio, tal como Fluo-4, AM y un instrumento adecuado tal como una Lectora de Placas de Imágenes Fluorimétricas (FLIPR). Las cantidades en aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ producidas por la activación del receptor aumentan la cantidad de fluorescencia producida por el colorante y dan lugar a una señal de incremento. La señal se puede detectar usando el instrumento FLIPR y los datos generados se pueden analizar con un programa adecuado de ajuste de curvas.

El ensayo de movilización de calcio de EP₁ o EP₃ humano (en adelante denominado 'el ensayo de calcio') utiliza células ováricas de hámster chino K1 (CHO-K1) en las cuales se ha transfectado previamente un vector estable (pCIN; BioTechniques 20(1996): 102-110) que contiene ADNc de EP₁ o EP₃. Las células se cultivan en

matraces adecuados que contienen medio de cultivo tal como DMEM:F-12 enriquecido con 10% v/v de suero de ternero fetal, L-glutamina 2mM, 0,25mg/ml geneticina, 100µM flurbiprofeno y 10µg/ml puomicina.

Para el ensayo, se recogen las células usando un reactivo apropiado que desaloja las células, tal como Versene. Las células se re-suspenden en una cantidad adecuada de medio de cultivo fresco para la introducción en una placa de 384 pocillos. Después de la incubación durante 24 horas a 37°C, el medio de cultivo se reemplaza con un medio que contiene Fluo-4 y ácido plurónico detergente y se da lugar a una nueva incubación. Las concentraciones de los compuestos se añaden luego a la placa con el fin de construir las curvas de concentración y efecto. Esto se puede realizar en la FLIPR a fin de evaluar las propiedades agonistas de los compuestos. Se añaden luego a la placa concentraciones de PGE₂ con el fin de evaluar las propiedades antagonistas de los compuestos.

Los datos así generados se pueden analizar mediante una rutina computarizada de ajuste de curvas. Se puede estimar entonces la concentración de compuesto que produce una inhibición media máxima de la movilización de calcio por parte de PGE₂ (pIC₅₀).

Ensayo de unión para el receptor EP₁ de prostanoide humano

Ensayo de competencia que emplea [³H]-PGE₂.

Las potencias de los compuestos se determinan usando un ensayo de unión del radioligando. En este ensayo, se determinan las potencias de los compuestos a partir de su capacidad para competir con la prostaglandina tritiada E₂ ([³H]-PGE₂) para unirse al receptor humano EP₁.

Este ensayo utiliza células ováricas de hámster chino K1 (CHO-K1) a las cuales se les ha transfectado previamente un vector estable que contiene el ADNc de EP₁. Las células se cultivan en matraces adecuados que contienen medio de cultivo tal como DMEM:F-12 enriquecido con 10% v/v de suero de ternero fetal, L-glutamina 2mM, 0,25mg/ml geneticina, 10µg/ml puomicina y 10µM indometacina.

Las células se desprenden de los matraces de cultivo por incubación en disolución salina tamponada con fosfato libre de calcio y magnesio que contiene ácido etilendiaminetetraacético de sodio 1 mM (Na₂EDTA) y 10µM indometacina durante 5 min. Las células se aíslan por centrifugación a 250xg durante 5 min y se suspenden en un tampón enfriado con hielo tal como Tris 50 mM, Na₂EDTA 1mM, NaCl 140mM, 10µM indometacina (pH 7,4). Las células se homogeneizan usando un rompedor de tejido Polytron (2x10s descargas a regulación máxima), se centrifugan a 48.000xg durante 20

148

min y el sedimento que contiene la fracción de la membrana se lava (opcional) tres veces por suspensión y centrifugación a 48.000xg durante 20 min. El sedimento de membrana final se suspende en un tampón de ensayo tal como ácido 2-[N-morfolino]etansulfónico 10mM, Na₂EDTA 1mM, MgCl₂ 10mM (pH 6). Se congelan

5 alicuotas a -80°C hasta que se requieren.

Para el ensayo de unión, las membranas celulares, los compuestos de competencia y [³H]-PGE₂ (concentración del ensayo final 3nM) se incuban en un volumen final de 100µl durante 30 min a 30°C. Todos los reactivos se preparan en un tampón de ensayo. Las reacciones se terminan por filtración rápida al vacío en filtros

10 GF/B, usando un recolector celular Brandell. Los filtros se lavan con tampón de ensayo enfriado con hielo, se secan y la radioactividad retenida en los filtros se mide por recuento de centelleos en un contador de centelleos Packard TopCount.

Se analizan los datos usando técnicas de ajuste de curvas no lineales para determinar la concentración de compuesto que produce 50% de inhibición de unión

15 específica (IC₅₀).

Actividad biológica en el receptor TP

Para determinar si un compuesto posee actividad agonista o antagonista en el receptor TP, se puede llevar a cabo un ensayo de movilización de calcio funcional. En resumen, se evalúan las propiedades antagonistas de los compuestos por su capacidad

20 de inhibir la movilización de calcio intracelular ([Ca²⁺]_i) en respuesta a la activación de los receptores TP por el mimético estable TXA₂ U46619 (9,11-didesoxi-11α,9α-epoxi-metanoprostaglandina F₂ α comercializado, p. ej., por Sigma-Aldrich). Las concentraciones en aumento de antagonista reducen la cantidad de calcio que puede

25 movilizar una concentración determinada de U46619. El efecto neto consiste en desplazar la curva de concentración y efecto de U46619. La cantidad de calcio producida es determina usando un colorante fluorescente sensible al calcio, tal como Fluo-4, AM y un instrumento adecuado tal como una Lectora de Placas de Imágenes Fluorimétricas (FLIPR). Las cantidades en aumento de [Ca²⁺]_i producidas por la

30 activación del receptor aumentan la cantidad de fluorescencia producida por el colorante y dan lugar a una señal de incremento. La señal se puede detectar empleando el instrumento FLIPR y los datos generados se pueden analizar con un programa adecuado de ajuste de curvas. La actividad agonista de los compuestos se determina por su capacidad para causar un incremento en la movilización intracelular en ausencia de U46619.

149

- El ensayo de movilización de calcio de TP humano utiliza células ováricas de hámster chino K1 (CHO-K1) en las cuales se ha transfectado previamente un vector estable (pCIN; BioTechniques 20(1996): 102-110) que contiene ADNc de TP. Las células se cultivan en matraces adecuados que contienen medio de cultivo tal como
- 5 DMEM:F-12 enriquecido con 10% v/v suero de ternero fetal, L-glutamina 2mM, 0,25mg/ml geneticina, 100µM flurbiprofeno y 10µg/ml puromicina.

- Para el ensayo, se recogen las células, usando un reactivo apropiado que desaloja células, tal como Versene. Las células se re-suspenden en una cantidad adecuada de medio de cultivo fresco para la introducción en una placa de 96 pocillos.
- 10 Después de la incubación durante 24 horas a 37°C, el medio de cultivo se reemplaza con un medio que contiene Fluo-4 y ácido plurónico detergente, y tiene lugar otra incubación. Las concentraciones de los compuestos se añaden luego a la placa con el fin de construir las curvas de concentración y efecto. Esto se puede llevar a cabo en la FLIPR a fin de determinar las propiedades agonistas de los compuestos. Las
- 15 concentraciones de U46619 se añaden luego a la placa para determinar las propiedades antagonistas de los compuestos.

- Los datos así generados se pueden analizar mediante una rutina computarizada de ajuste de curvas. Se puede estimar entonces la concentración de compuesto que produce una inhibición media máxima de la movilización de calcio inducida por U46619
- 20 (pIC₅₀), y el porcentaje de activación causado por los compuestos directamente se puede utilizar para determinar si hay agonismo presente.

Resultados

Cuando se presenten resultados con respecto al compuesto del Ejemplo 3, se referirán a la sal de sodio.

150

Los compuestos de los ejemplos 1-41 se probaron en el ensayo de unión para el receptor EP₁ de prostanoide humano. Los resultados se expresan como valores pIC₅₀. Un pIC₅₀ es el logaritmo₁₀ negativo de la IC₅₀. Los resultados proporcionados son promedios de una cantidad de experimentos. Los compuestos de los ejemplos 1-26 y 28-41 tuvieron un valor pIC₅₀ ≥ 6. Más particularmente, los compuestos de los ejemplos 3, 4, 10-12, 14, 28-30, 33-34, 36 y 38-39 exhibieron un valor pIC₅₀ ≥ 7,5. Los compuestos de los ejemplos 27 y 41 exhibieron valores pIC₅₀ de <6.

Los compuestos de los ejemplos 2-20 y 28-41 (bases libres o sales de sodio) se probaron en el ensayo de movilización de calcio de EP₁ humano. Los resultados se expresan como valores pK_i funcionales. Un pK_i funcional es el logaritmo₁₀ negativo de la constante de disociación antagonista según lo determinado en el ensayo de movilización de calcio de EP₁ humano. Los resultados proporcionados son promedios de una cantidad de experimentos. Los compuestos de los ejemplos 2-20, 28-30 y 33-39 exhibieron un valor pK_i funcional >6. Más particularmente, los compuestos de los ejemplos 2-4 12, 13, 18 28-30, 34 y 36-38 exhibieron un valor pK_i funcional de ≥ 7,5. Los compuestos de los ejemplos 31-32 y 40-41 exhibieron un valor pK_i funcional <6.

Los compuestos de los ejemplos 2-4, 8-20 y 28-41 (bases libres o sales de sodio) se probaron en el ensayo de movilización de calcio de EP₃ humano. Los resultados se expresan como valores pK_i funcionales. Un pK_i funcional es el logaritmo₁₀ negativo de la constante de disociación antagonista según lo determinado en el ensayo de movilización de calcio de EP₃ humano. Los resultados proporcionados son promedios de una cantidad de experimentos. Los compuestos de los ejemplos 2-4, 8-20 y 28-41 exhibieron un valor pK_i funcional de ≤ 6.5. Los compuestos de los ejemplos 2, 4, 8-11, 15-17, 19, 28-32, 35-36 y 40 exhiben un valor pK_i funcional de <5.

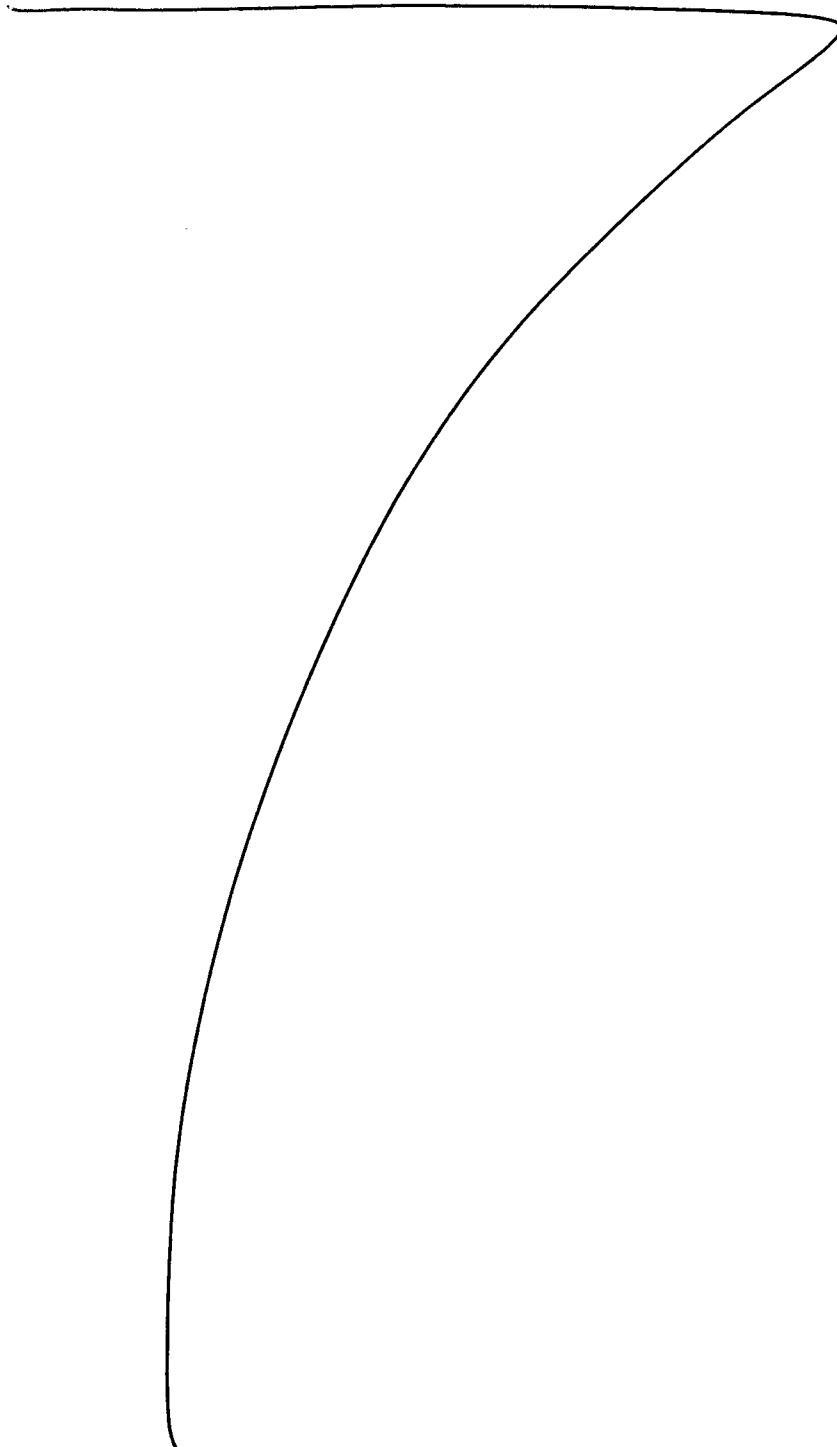
Los compuestos de los ejemplos 1, 3-15, 28-30, 33-34, 36 y 38-39 (bases libres o sales de sodio) se probaron en el ensayo de movilización de calcio de TP humano. Los resultados se expresan como valores pK_i funcionales. Un pK_i funcional es el logaritmo₁₀ negativo de la constante de disociación antagonista según lo determinado en el ensayo de movilización de calcio de TP humano. Los compuestos de los ejemplos 3-12, 14, 28, 30, 34, 36, 38 y 39 exhibieron un pK_i funcional de >6. Más particularmente, los compuestos de los ejemplos 3, 12, 34, 38 y 39 exhibieron un pK_i funcional de ≥ 7,5. Los compuestos de los ejemplos 1, 13, 15, 29 y 33 exhibieron un pK_i funcional de <6.

No se observaron efectos tóxicos en estas pruebas.

La solicitud de la presente descripción y las reivindicaciones se pueden usar como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud subsiguiente. Las

161

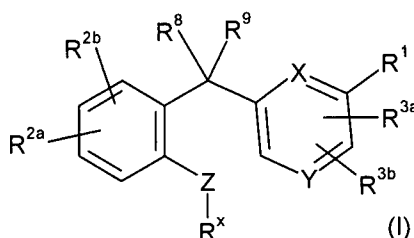
reivindicaciones de dichas solicitudes subsiguientes se pueden referir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:



152

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 X es N y Y es CH, o X es CH y Y es N;
Z es O, S, SO o SO₂;
R¹ es CO₂H, CONHSO₂R⁶, CH₂CO₂H, NR⁴COR⁷, tetrazol o CH₂tetrazol;
R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, CN, SO₂alquilo, SR⁵, NO₂, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido,
- 10 arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o NR¹⁰R¹¹;
R^x es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b
- 15 opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo;
R⁴ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
R⁵ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;
R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 20 R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido o ariloxi opcionalmente sustituido;
R⁸ es hidrógeno, flúor o alquilo;
R⁹ es hidrógeno, hidroxí, flúor o alquilo;
- 25 o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo que opcionalmente contiene hasta un heteroátomo seleccionado entre O, S, NH y N-alquilo; o R⁸ y R⁹ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo;
Q^a y Q^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, CH₃ y flúor;
- 30 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo; o R¹⁰ y R¹¹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico alifático

que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH y N-alquilo;

y sus derivados.

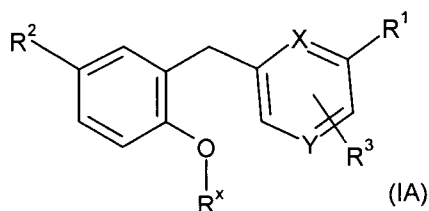
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es O.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R⁸ y R⁹ son cada uno hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es CO₂H, CONHSO₂R⁶ o tetrazol.

10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{2a} es hidrógeno, R^{2b} es halógeno y está en la posición 1,4 relativa al sustituyente Z y en la posición 1,3 relativa al resto metilénpiridilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (IA):



15 en la que:

X es N y Y es CH, o X es CH y Y es N;

R¹ es CO₂H, CONHSO₂R⁶, o tetrazol;

R² es halógeno;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

20 R^x es alquilo opcionalmente sustituido, alquénilo opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo, CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-heterociclilo bicíclico o CQ^aQ^b opcionalmente sustituido-arilo;

R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

25 Q^a y Q^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, CH₃ y flúor; y sus derivados.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los compuestos de los Ejemplos 1 a 41 o su derivado farmacéuticamente aceptable.

30 8. El compuesto de fórmula (I) que es ácido 6-[(5-cloro-2-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)metil]-2-piridincarboxílico o su derivado farmacéuticamente aceptable.

159

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.

5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable para uso como una sustancia terapéutica activa.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de un cuadro mediado por la acción de PGE_2 en los receptores EP_1 .

10 12. Un método para tratar a un sujeto humano o animal que padece un cuadro mediado por la acción de PGE_2 en los receptores EP_1 , que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable.

15 13. Un método para tratar a un sujeto humano o animal que padece dolor o un trastorno inflamatorio, inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su sal farmacéuticamente aceptable.

20 14. Un método para tratar a un sujeto humano o animal que padece dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable.

25 15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cuadro mediado por la acción de PGE_2 en los receptores EP_1 .

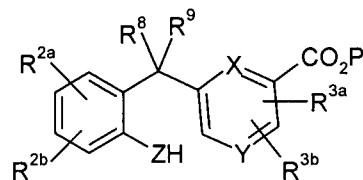
30 16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un cuadro tal como dolor, o un trastorno inflamatorio, inmunológico, óseo, neurodegenerativo o renal.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su derivado farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un cuadro tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral.

155

18. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

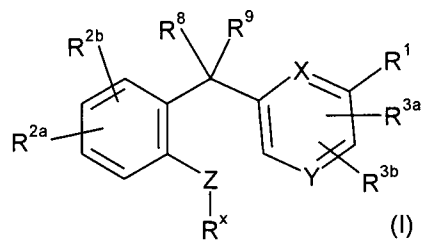


(II)

- 5 en la que P es un grupo protector y Z, R^8 , R^9 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} y R^{3b} son tal como se definió para un compuesto de fórmula (I);
con un compuesto R^x-L ;
en la que R^x es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I), y L es Cl, Br o OH;
y, si se requiere, y en cualquier orden;
- 10 convertir un grupo R^1 en otro grupo R^1 ; y/o
efectuar la desprotección; y/o
formar su derivado.

RESUMEN

Compuestos de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable:



5

en la que X, Y, Z, R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^8 , R^9 y R^x son tal como se define en la memoria, un procedimiento para la preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos en medicina.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

157

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference DES/PB61212	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/014061	International filing date (day/month/year) 21/12/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/12/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRIDINE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PROSTAGLANDIN MEDIATED DISEASES

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

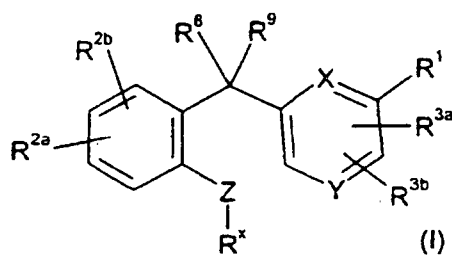
International application No.

PCT/EP2005/014061

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

158

Compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof:



wherein X , Y , Z , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^8 , R^9 , and R^x are as defined in the specification, a process for the preparation of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and the use of such compounds in medicine (EP₁-receptor antagonists).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/014061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/79 C07D213/80 C07D413/12 C07D401/04 A61K31/44
A61P29/00 A61P25/00 A61P9/00

159

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 96/11902 A (ZENECA LIMITED; BREault, GLORIA, ANN; OLDFIELD, JOHN; TUCKER, HOWARD;) 25 April 1996 (1996-04-25) cited in the application page 33; claims; examples 12,14,15,21,22,28,29,49 -----	1-18
A	WO 2004/039753 A (GLAXO GROUP LIMITED; BIT, RINO, ANTONIO; GIBLIN, GERARD, MARTIN, PAUL;) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application the whole document -----	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

28 February 2006

Date of mailing of the international search report

10/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Authorized officer

Rosma P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/014061

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: 160

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-14 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/EP2005/014061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9611902	A	25-04-1996	AU	3616295 A	06-05-1996
			DE	69514087 D1	27-01-2000
			DE	69514087 T2	27-04-2000
			EP	0733033 A1	25-09-1996
			JP	9511529 T	18-11-1997
			US	5811459 A	22-09-1998
			ZA	9508622 A	12-04-1996
WO 2004039753	A	13-05-2004	AU	2003287979 A1	25-05-2004
			EP	1556330 A2	27-07-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

162

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/014061

International filing date (day/month/year)
21.12.2005

Priority date (day/month/year)
23.12.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D213/79, C07D213/80, C07D413/12, C07D401/04, A61K31/44, A61P29/00, A61P25/00, A61P9/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl

Authorized Officer

Bosma, P



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **63**
PCT/EP2005/014061

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/EP2005/014061**

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 12-14 (with respect to Industrial Applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/014061

165

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) 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	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11,15-18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

166

Re Item III.

Claims 12-14 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).

For the assessment of the present claims 12-14 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.

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1 : WO 96/11902 A (ZENECA LIMITED; BREAUULT, GLORIA, ANN; OLDFIELD, JOHN; TUCKER, HOWARD;) 25 April 1996

2 The present application meets the requirements of the PCT in respect of novelty (Article 33(2)), however it does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not inventive in the sense of Article 33(3) PCT and Rule 65(1)(2) PCT:

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. page 33; claims; examples 12,14,15,21,22,28,29,49) benzyloxyphenyl-alkyl-pyridine carboxylic acid derivatives, useful in the treatment of a condition which is mediated by the action of PGE₂ at EP₁ receptors.

The compounds of the present claim 1, having the same use, differ from the D1 compounds by the present CR⁸R⁹ moiety (e.g. methylene), which moiety is e.g. a ethylene group in D1, and by the point of attachment of the present R¹ substituent. These differences are only leading to a trivial structure modification of the compounds of the state of the art.

Therefore the present compounds are considered to be a further development of the teaching of D1, at which the man skilled in the art would arrive, without the exercise of

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

167
International application No.

PCT/EP2005/014061

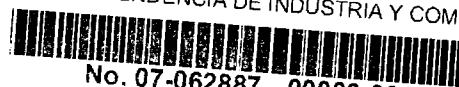
inventive skill.

Consequently it seems necessary for the assessment of inventive step for the above indicated subject-matter to have evidence for the presence of unexpected effects or properties in relation to those described in the state of the art.

3 The wording “....hereby incorporated by reference”, as used on page 2, line 30 of the present description, should have been deleted (Rule 9.1(iv) PCT).

168

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062887- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:41:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 41: PRESENTACION Folios: 167

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 ☐

Fl B

Firma Responsable

Fecha

21-JUN-7

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