

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 265**

51 Int. Cl.:

C07C 235/42 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2005 E 05733780 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 1756042**

54 Título: **Compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituidos**

30 Prioridad:

04.05.2004 US 568088 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.05.2014

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
2, Aza 5-gochi
Taketocho-cho Chita-gun, Aichi-ken 470 2341 , JP**

72 Inventor/es:

**KOIKE, HIROSHI;
MATSUMOTO, YUKARI;
YAMAGISHI, TATSUYA;
KON-I, KANA;
OKUMURA, YOSHIYUKI y
NAKAO, KAZUNARI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 461 265 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituidos

5 Esta invención se refiere a compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituidos novedosos. Estos compuestos son útiles como antagonistas de receptor de prostaglandina E₂, y por tanto son útiles para el tratamiento o alivio del dolor y la inflamación y otros trastornos asociados con la inflamación. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

10 **Técnica anterior**

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

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

Los documentos WO03/016254 y WO00/20371 describen compuestos de ácidos carboxílicos como antagonistas de receptor de prostaglandina.

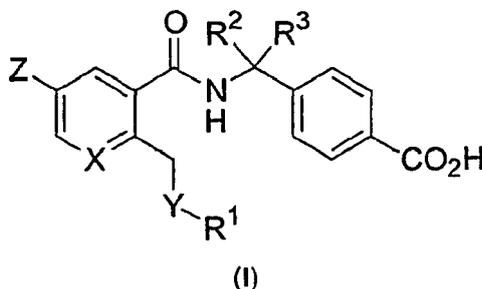
25 Aunque se describen compuestos de metil-benzamida sustituidos en el documento WO03/030937, se refiere a antagonistas de receptor de benzodiazepina mitocondrial. Además, los documentos WO98/45268 y EP1229034 describen compuestos de nicotinamida sustituidos, sin embargo se refieren a inhibidores de isozimas de fosfodiesterasa 4. Sería deseable si se proporcionara un antagonista selectivo de EP₄ novedoso con potente actividad de unión mediante administración sistémica y tanto con potente actividad de unión a receptor EP₄ como con estabilidad metabólica.

30 **Breve descripción de la invención**

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

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menos interacción entre fármacos, una actividad inhibitoria reducida en el canal hERG y buena estabilidad metabólica. En particular, los compuestos de la presente invención presentan una semivida mejorada.

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



45 en la que

X representa -CH- o un átomo de nitrógeno;

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

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono;

Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

55 R¹ representa un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo

alcoxilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono; un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes α ; o un grupo Het¹ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes α ;

5 Het¹ representa un grupo heterocíclico que tiene desde 4 hasta 7 átomos de anillo que contiene o bien desde 1 hasta 4 heteroátomos de nitrógeno de anillo o bien desde 0 hasta 2 heteroátomos de anillo de nitrógeno y 1 heteroátomo de anillo de oxígeno o 1 de azufre;

10 R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono; o

los grupos R² y R³ juntos forman una cadena de alquileo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; y

15 dicho sustituyente α se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos alcoxilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos hidroxialquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono en grupos alcoxilo y alquilo, grupos alquilsulfonilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos alcanóilo que tienen desde 2 hasta 5 átomos de carbono, grupos alquenilo que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono, grupos alquinilo que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono, grupos alquiltio que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos amino, grupos mono o di-alquilamino que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos aminosulfonilo, grupos alcoxycarbonilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos alquilsufonilamino que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen desde 3 hasta 7 átomos de carbono y grupos mono o di-alquilaminocarbonilo que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono;

o un éster farmacéuticamente aceptable de tal compuesto;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituidos de esta invención tienen una acción antagonista frente a la prostaglandina y por tanto son útiles en la terapia, particularmente para el tratamiento de un trastorno o estado seleccionado del grupo que consiste en dolor, dolor neuropático, fiebre o inflamación asociada con fiebre reumática, gripe u otras infecciones virales, resfriado común, lumbago y dolor de cuello, dolor óseo, dolor posparto, dismenorrea, cefalea, migrañas, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, fibromialgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones por radiación y productos químicos corrosivos, quemaduras solares, dolor tras procedimientos quirúrgicos y dentales, fractura de huesos, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias; transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastásico; retinopatía diabética, angiogénesis tumoral; contracción de músculo liso inducida por prostanoïdes asociada con dismenorrea, parto prematuro, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos, hiperinmunoglobulinemia, enfermedad de Castleman, mieloma; enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, alteración endocrina; glaucoma; promoción de la formación ósea; citoprotección en úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis u otras lesiones gastrointestinales; hemorragia GI y pacientes que se someten a quimioterapia; trastornos de la coagulación seleccionados de hipoprotrombinemia, hemofilia, otros problemas hemorrágicos; trombosis; enfermedad vascular oclusiva; estado previo a la cirugía y estado de anti-coagulación; dolor mantenido por el sistema simpático; dolor resultante de amputación, estados cutáneos (por ejemplo eczema, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis y lesión aguda del tejido ocular (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón del granjero, EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órgano; otros estados con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sorcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; función anómala de las plaquetas (por ejemplo enfermedades vasculares oclusivas); acción diurética; impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por resorción o metabolismo óseo anómalo tal como osteoporosis, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumor maligno con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia en el cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; los efectos secundarios hemodinámicos de AINE y inhibidores de COX-2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa orgánica o funcional; terapia de varices; hemorroides; y estados de choque asociados con una disminución marcada de la tensión arterial (por ejemplo choque séptico); enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tal como demencia,

particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ELA, enfermedad de las neuronas motoras); demencia vascular (incluyendo demencia por múltiples infartos); así como demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y estados relacionados (incluyendo infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; e insuficiencia cognitiva leve asociada con el envejecimiento, particularmente insuficiencia de la memoria asociada con la edad; neuroprotección, neurodegeneración tras accidente cerebrovascular, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral por traumatismo, lesión de la médula espinal; acúfenos, complicaciones de la diabetes tipo 1 (por ejemplo microangiopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis; insuficiencia renal (por ejemplo nefritis particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrítico), insuficiencia hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea), cirrosis alcohólica, amiloidosis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, esclerosis, reacciones a trasplante de órgano, osteoporosis inducida por glucocorticoides, pérdida de dientes, fracturas de huesos, mieloma múltiple, diversos edemas, hipertensión, tensión premenstrual, cálculos urinarios, oliguria, hiperfosfaturia, urticaria con prurito, dermatitis de tipo de contacto, dermatitis por rhus, polaquiuria, discapacidad del aprendizaje, gingivitis, periodontitis, lesión pulmonar, lesión hepática y estreñimiento, en mamíferos, especialmente seres humanos.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles en la prevención o reducción de la dependencia de, o en la prevención o reducción de la tolerancia o tolerancia inversa a, un agente que induce dependencia. Los ejemplos de agentes que inducen dependencia incluyen opioides (por ejemplo morfina), depresivos del SNC (por ejemplo etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.

Los compuestos de fórmula (I) también tienen actividad diurética con diversas características tales como una actividad calurética inferior con respecto al efecto natriurético, una mayor excreción de fósforo.

Preferiblemente, los compuestos de metil-aril o heteroaril-amida sustituidos de esta invención tienen una acción antagonista frente a la prostaglandina y por tanto son útiles en la terapia, particularmente para el tratamiento de un trastorno o estado seleccionado del grupo que consiste en dolor o inflamación asociada con fiebre reumática, gripe u otras infecciones virales, resfriado común, lumbago y dolor de cuello, dolor óseo, dismenorrea, cefalea, migrañas, dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, fibromialgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones por radiación y productos químicos corrosivos, quemaduras solares, dolor tras procedimientos quirúrgicos y dentales, fractura de huesos, enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias; transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastásico; retinopatía diabética, angiogénesis tumoral; contracción de músculo liso inducida por prostanoides asociada con dismenorrea, parto prematuro, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos; estados cutáneos (por ejemplo eczema, psoriasis); trastornos pulmonares (por ejemplo bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón de granjero, EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); acción diurética; enfermedad ósea caracterizada por resorción o metabolismo óseo anómalo tal como osteoporosis, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumor maligno con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia y caquexia en el cáncer.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento general de dolor, particularmente dolor inflamatorio o neuropático. El dolor psicológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno exterior. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa exclusivamente por estímulos dañinos mediante mecanismos de transducción periféricos (Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 para una revisión integral). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y se caracterizan por axones de pequeño diámetro con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo dañino y gracias a su proyección topográficamente organizada en la médula espinal, la ubicación del estímulo. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las que hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere tras un complejo procesamiento en el asta dorsal, o bien directamente o bien mediante núcleos de transmisión del tallo cerebral al tálamo ventrobasal y después a la corteza, en la que se genera la sensación de dolor.

Un dolor crónico y dolor agudo intenso pueden implicar las mismas rutas accionadas por procesos fisiopatológicos y como tal dejan de proporcionar un mecanismo de protección y en su lugar contribuyen a síntomas debilitantes asociados con una amplia gama de estados patológicos. El dolor es una característica de muchos estados de traumatismo y patológicos. Cuando se produce una lesión sustancial, por enfermedad o traumatismo, en el organismo se alteran las características de activación de nociceptores. Hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Esto conduce a hipersensibilidad en el sitio del daño y en tejido normal cercano. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles y permiten que tengan lugar los procesos de reparación y la hipersensibilidad vuelve a lo normal una vez curada la lesión. Sin

embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que los procesos de cicatrización y se debe normalmente a una lesión del sistema nervioso. La lesión conduce con frecuencia a una mala adaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando se presentan malestar y sensibilidad anómala entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentarse con diversos síntomas de dolor. Hay varios subtipos de dolor típicos: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, de ardor o punzante; 2) se exageran las respuestas de dolor a estímulos dañinos (hiperalgesia); 3) se produce dolor por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer *et al.*, 1994 Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes con lumbago, dolor por artritis, traumatismo del SNC o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes y, por tanto, pueden requerir estrategias de tratamiento diferentes. Por tanto, el dolor puede dividirse en varias áreas diferentes debido a fisiopatologías diferentes, estas incluyen dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático etc. Debe observarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por tanto pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo lumbago, dolor por cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

El dolor nociceptivo se induce mediante lesión tisular o mediante estímulos intensos con el potencial para causar lesión. Los dolores aferentes se activan mediante transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de lesión y sensibilizan la médula espinal a nivel de su terminación. Esto se retransmite entonces por las vías medulares al cerebro en el que se percibe el dolor (Meyer *et al.*, 1994 Textbook of Pain 13-44). La activación de nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad inferior y transportan el dolor sordo o continuo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a intenso es una característica prominente de, pero no se limita a, dolor de esguinces/distensiones, dolor posoperatorio (dolor tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor tras traumatismo, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico renal. También los síndromes de dolor agudo relacionados con cáncer que se deben comúnmente a interacciones terapéuticas tales como toxicidad por quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo agudo de moderado a intenso es una característica prominente de, pero no se limita a, dolor por cáncer que puede ser dolor relacionado con tumor (por ejemplo dolor de huesos, cefalea y dolor facial, dolor visceral) o dolor asociado con la terapia contra el cáncer (por ejemplo síndromes tras la quimioterapia, síndromes de dolor tras la cirugía crónica, síndromes tras la radiación), lumbago que puede deberse a hernias o rupturas de discos intervertebrales o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior.

El dolor neuropático se define como dolor iniciado o provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición de la IASP). El daño nervioso puede provocarse por traumatismo y enfermedad y por tanto el término "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, lumbago, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome de túnel carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia trigeminal, uremia o deficiencias de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene ningún papel protector. Con frecuencia está presente mucho después de haberse disipado la causa original, durando comúnmente años, reduciendo significativamente la calidad de vida de un paciente (Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que con frecuencia son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999 Pain Sup. 6: S141-S147; Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, o dolor provocado de manera paroxismal y anómalo, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a un estímulo dañino) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares activada en respuesta a una lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchamiento y dolor (Levine y Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56). El dolor artrítico constituye la mayoría de la población de dolor inflamatorio. La enfermedad reumatoide es uno de los estados inflamatorios crónicos más comunes en países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la AR, pero las hipótesis actuales sugieren que factores tanto genéticos como microbiológicos pueden ser importantes (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis (OA) sintomática o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que esto aumente hasta 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, haciendo que esto sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy *et al.*, 1994 Textbook of Pain 387-395). La mayoría de los pacientes con OA buscan atención médica por el dolor. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de discapacidad más adelante en la vida. Otros tipos de dolor incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino (EII).

Otros tipos de dolor incluyen, pero no se limitan a;

- Trastornos musculoesqueléticos incluyendo, pero sin limitarse a, mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatóides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, piomiositis.

- Dolor central o “dolor talámico”, tal como se define por el dolor provocado por una lesión o disfunción del sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a, dolor tras accidente cerebrovascular central, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia.

5 - Dolor cardiaco y vascular incluyendo, pero sin limitarse a, angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, isquemia del músculo esquelético.

10 - Dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Las vísceras abarcan los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos genitales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados incluyen los trastornos funcionales intestinales (TFI) y las enfermedades inflamatorias del intestino (EII). Estos trastornos del GI incluyen una amplia gama de estados patológicos que actualmente sólo se controlan moderadamente, incluyendo, para TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y, para EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

15 - Cefalea incluyendo, pero sin limitarse a, migrañas, migrañas con aura, migrañas sin aura, cefalea en brotes, cefalea por tensión.

20 - Dolor orofacial incluyendo, pero sin limitarse a, dolor dental, dolor miofascial temporomandibular.

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

30 Adicionalmente, la presente invención también proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de metil-aril o heteroaril-amida sustituido de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Entre ellos, la composición es preferiblemente para el tratamiento de una enfermedad definida anteriormente.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un éster farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento.

35 Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de estados patológicos definidos anteriormente, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

40 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de estados patológicos definidos anteriormente en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

45 Aún adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de los estados patológicos definidos anteriormente.

Descripción detallada de la invención

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo y yodo, preferiblemente fluoro o cloro.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquileno”, tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales tal como metileno, etileno, metiletileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” significa un radical hidrocarbonado que tiene al menos un doble enlace incluyendo, pero sin limitarse a, etenilo, propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” significa un radical hidrocarbonado que tiene al menos un triple enlace incluyendo, pero sin limitarse a, etinilo, propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” significa alquil-O-, incluyendo, pero sin limitarse a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” significa un anillo radical carbocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcanoílo” significa un grupo que tiene carbonilo tal como R'-C(O)- en el que R' es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄, incluyendo, pero sin limitarse a, formilo, acetilo, etil-C(O)-, n-propil-C(O)-, isopropil-C(O)-, n-butil-C(O)-, iso-butil-C(O)-, sec-butil-C(O)-, terc-butil-C(O)-, ciclopropil-C(O)- y ciclobutil-C(O)-.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo” significa un radical alquilo que está sustituido con átomos de halógeno tal como se definió anteriormente incluyendo, pero sin limitarse a, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxilo”, tal como se usa en el presente documento, significa haloalquil-O-, incluyendo, pero sin limitarse a, grupos fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2,2,2-tricloroetoxilo, 3-fluoropropoxilo, 4-fluorobutoxilo, clorometoxilo, triclorometoxilo, yodometoxilo y bromometoxilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocíclico” significa un anillo monocíclico heterocíclico, de 4 a 7 miembros, aromático, parcialmente saturado o completamente saturado, que contiene o bien desde 1 hasta 4 heteroátomos de nitrógeno de anillo o bien desde 0 hasta 2 heteroátomos de anillo de nitrógeno y 1 heteroátomo de de anillo de oxígeno o 1 de azufre. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, piridazinilo, isooxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, piperidilo, piperidino, pirrolidinilo, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino o tetrahidropiranilo.

30 Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen grupos hidroxilo, pueden formar ésteres. Los ejemplos de tales ésteres incluyen ésteres con un grupo hidroxilo y ésteres con un grupo carboxilo. El residuo éster puede ser un grupo protector habitual o un grupo protector que puede escindirse *in vivo* mediante un método biológico tal como hidrólisis.

35 El término “ésteres” significa un grupo protector que puede escindirse *in vivo* mediante un método biológico tal como hidrólisis y forma un ácido libre o una sal del mismo. Puede determinarse si un compuesto es un derivado de este tipo o no administrándolo mediante inyección intravenosa a un animal experimental, tal como una rata o un ratón, y después estudiando los fluidos corporales del animal para determinar si puede detectarse o no el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los ejemplos preferidos de grupos para un éster de un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo incluyen: (1) grupos alcanoílo alifático, por ejemplo: grupos alcanoílo tales como los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, pivaloílo, valerilo, isovalerilo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, 3-metilnonanoílo, 8-metilnonanoílo, 3-etiloctanoílo, 3,7-dimetiloctanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, tridecanoílo, tetradecanoílo, pentadecanoílo, hexadecanoílo, 1-metilpentadecanoílo, 14-metilpentadecanoílo, 13,13-dimetiltetradecanoílo, heptadecanoílo, 15-metilhexadecanoílo, octadecanoílo, 1-metilheptadecanoílo, nonadecanoílo, icosanoílo y henicosoílo; grupos alquilcarbonilo halogenado tales como los grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo; grupos alcoxialcanoílo tales como el grupo metoxiacetilo; y grupos alcanoílo insaturado tales como los grupos acrililo, propiloílo, metacrililo, crotonoílo, isocrotonoílo y (E)-2-metil-2-butenilo; (2) grupos alcanoílo aromático, por ejemplo: grupos arilcarbonilo tales como los grupos benzoílo, α -naftoílo y β -naftoílo; grupos arilcarbonilo halogenado tales como los grupos 2-bromobenzoílo y 4-clorobenzoílo; grupos arilcarbonilo alquilado tales como los grupos 2,4,6-trimetilbenzoílo y 4-toluoílo; grupos arilcarbonilo alcoxilado tales como el grupo 4-anisoílo; grupos arilcarbonilo nitrado tales como los grupos 4-nitrobenzoílo y 2-nitrobenzoílo; grupos arilcarbonilo alcoxycarbonilado tales como el grupo 2-(metoxycarbonil)benzoílo; y grupos arilcarbonilo arilado tales como el grupo 4-fenilbenzoílo; (3) grupos alcoxycarbonilo, por ejemplo: grupos alcoxycarbonilo tales como los grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo e isobutoxycarbonilo; y grupos alcoxycarbonilo sustituidos con halógeno o tri(alquil)sililo tales como los grupos 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-trimetilsililetoxycarbonilo; grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo tales como: grupos tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo tales como: grupos tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; (5) grupos sililo, por ejemplo: grupos tri(alquil)sililo tales como los grupos trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y trisopropilsililo; y grupos sililo sustituidos con uno o más grupos arilo y alquilo tales como los grupos difenilmetsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; (6) grupos alcoximetilo, por ejemplo: grupos alcoximetilo tales como los grupos metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo; grupos alcoximetilo alcoxilado tales como el grupo 2-metoxietoximetilo; y grupos halo(alcoxi)metilo tales como los grupos 2,2,2-

5 tricloraetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; (7) grupos etilo sustituido, por ejemplo: grupos etilo alcoxlado tales como los grupos 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenado tales como el grupo 2,2,2-tricloroetilo; (8) grupos aralquilo, por ejemplo: grupos alquilo sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos arilo tales como los grupos bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo; grupos alquilo sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos arilo sustituidos, en los que uno o más de los grupos arilo están sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo, alcoxilo, nitro, halógeno o ciano tales como los grupos 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; grupos alqueniloxycarbonilo tales como viniloxycarbonilo; grupos ariloxycarbonilo tales como fenoxycarbonilo; y grupos aralquilooxycarbonilo en los que el anillo arilo puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alcoxilo o nitro, tales como grupos benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo.

15 El término "tratar", tal como se usa en el presente documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir, el trastorno o estado al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere al hecho de tratar, tal como se definió "tratar" justo anteriormente.

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

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

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

30 Het^1 representa un grupo heterocíclico que tiene desde 5 hasta 6 átomos de anillo que contiene o bien desde 1 hasta 2 heteroátomos de nitrógeno de anillo o bien desde 0 hasta 2 heteroátomos de anillo de nitrógeno y 1 heteroátomo de anillo de oxígeno o 1 de azufre; dichos sustituyentes α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos haloalquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos alcoxilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos haloalcoxilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos ciano, grupos hidroxialquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos alcoxialquilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono en grupos alcoxilo y alquilo, grupos alquilsulfonilo que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono y grupos alcanóilo que tienen desde 2 hasta 5 átomos de carbono. Más preferiblemente, R^1 representa un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene desde 4 hasta 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo oxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tetrahidrofuranilo o un grupo tetrahidropiranilo; dicho grupo fenilo, grupo piridilo, grupo oxazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo tetrahidrofuranilo y grupo tetrahidropiranilo a los que se hace referencia en las definiciones de R^1 no están sustituidos o están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes α ; dichos sustituyentes α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 2 átomos de carbono y grupos ciano. Más preferiblemente, R^1 representa un grupo butilo, un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo oxazolilo, un grupo pirazolilo o un grupo tiazolilo; dicho grupo fenilo, grupo piridilo, grupo oxazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo a los que se hace referencia en las definiciones de R^1 no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes α ; dichos sustituyentes α se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, R^1 representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos independientemente seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo.

55 Un compuesto preferido de fórmula (I) de esta invención es aquél en el que R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono. Más preferiblemente, R^2 representa un átomo de hidrógeno; y R^3 representa un grupo metilo.

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

Un compuesto individual preferido de esta invención se selecciona de

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

- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-metifenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- 5 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- 10 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- 15 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]piridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- 20 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- 25 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
- 30 ácido 4-[(1S)-1-({2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
- o un éster farmacéuticamente aceptable de tal compuesto;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Síntesis general

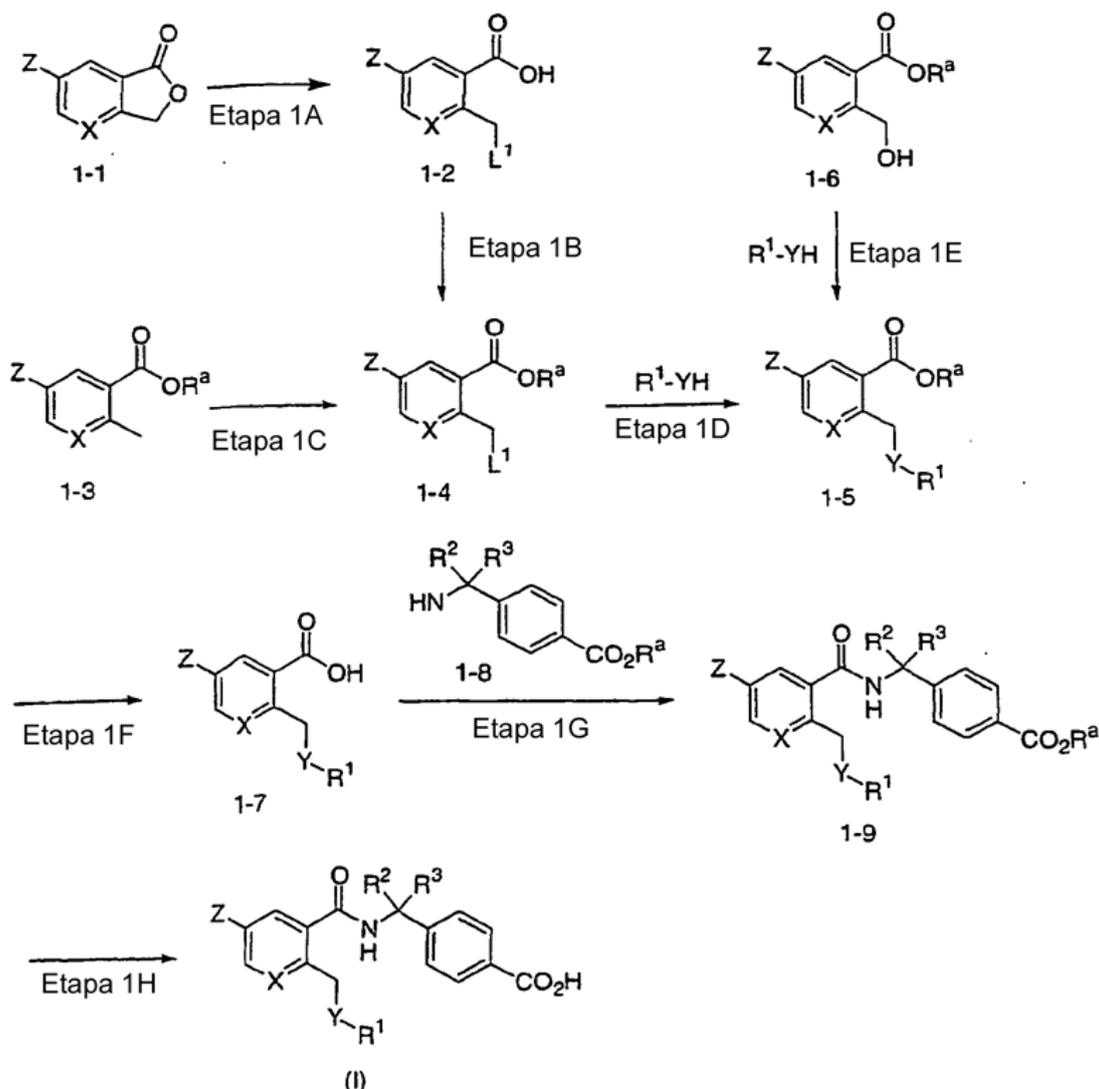
Los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden prepararse según métodos de preparación conocidos o procedimientos generales o métodos de preparación ilustrados en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, de R¹ a R³ y X, Y y Z en los esquemas de reacción y la siguiente discusión se definen como anteriormente. El término "grupo protector", tal como se usa a continuación en el presente documento, significa un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona de grupos protectores de hidroxilo o amino típicos descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999).

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

Esquema 1:

50 Esto ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema 1



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

Etapa 1A

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

15 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: ácido acético, agua, acetonitrilo y diclorometano. Los agentes de halogenación preferidos incluyen: agentes de cloración; tal como cloruro de hidrógeno, cloro y cloruro de acetilo, agentes de bromación, tales como bromuro de hidrógeno, bromo y tribromuro de boro, agentes de yodación; yoduro de hidrógeno, yoduro de trimetilsililo, yoduro de sodio-tribromuro de boro. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de desde 0°C hasta 200°C, más preferiblemente desde 20°C hasta 120°C. Los tiempos de reacción son, en general, de desde 5 minutos hasta 24 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 10 horas, serán habitualmente
20 suficientes.

Etapa 1B

25 En esta etapa, puede prepararse un compuesto de éster de fórmula 1-4 mediante la esterificación del compuesto de ácido de fórmula 1-2.

La esterificación puede llevarse a cabo mediante varios procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición. ed. T. W. Green y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience., págs. 373 - 377). Puede llevarse a cabo una esterificación típica en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido bencenosulfónico, en un disolvente inerte para la reacción adecuado, por ejemplo metanol o etanol. También puede llevarse a cabo una esterificación típica con un haluro de alquilo C₁₋₆ o haluro de bencilo adecuado en presencia de una base, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃ y DBU, en un disolvente inerte para la reacción adecuado, por ejemplo éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, DMF, DMSO, R'OH y 1,4-dioxano. También puede llevarse a cabo la esterificación con trimetilsilildiazometano en un disolvente inerte para la reacción adecuado, por ejemplo metanol, benceno y tolueno. También puede llevarse a cabo la esterificación con diazometano en un disolvente inerte para la reacción adecuado, por ejemplo dietil éter. Alternativamente, puede llevarse a cabo la esterificación con R'OH, en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo DCC, WSC, cianofosfonato de diisopropilo (DIPC), BOPCI y cloruro de ácido 2,4,6-triclorobenzoico, y una amina terciaria, por ejemplo i-Pr₂N o Et₃N, en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, THF, dietil éter, DME, diclorometano y DCE.

Etapa 1C

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

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético. Los reactivos de halogenación adecuados incluyen, por ejemplo, bromo, cloro, yodo, N-clorosuccimida, N-bromosuccimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, tribromuro de bis(dimetilacetamida)hidrógeno, tribromuro de tetrabutilamonio, bromuro de bromodimetilsulfonio, bromuro de hidrógeno-peróxido de hidrógeno, nitrodibromoacetanitrilo o bromuro de cobre (II). Puede llevarse a cabo la reacción a una temperatura de desde 0°C hasta 200°C, más preferiblemente desde 20°C hasta 120°C. Los tiempos de reacción son, en general, de desde 5 minutos hasta 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, serán habitualmente suficientes.

Etapa 1D

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de fórmula 1-5 mediante la alquilación del compuesto de fórmula 1-4 con un compuesto de fórmula R¹-YH en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dietil éter, tolueno, etilenglicol, dimetil éter generalmente o 1,4-dioxano. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: alquil-litios, tales como n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio; aril-litios, tales como fenil-litio o naftilida de litio; amida de metal tal como amida de sodio o diisopropilamida de litio; y metal alcalino, tal como hidruro de potasio o hidruro de sodio. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de desde -50°C hasta 200°C, habitualmente desde 0°C hasta 80°C durante de 5 minutos a 72 horas, habitualmente de 30 minutos a 24 horas.

Etapa 1E

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

Etapa 1F

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de ácido de fórmula 1-7 mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 1-5 en un disolvente.

La hidrólisis puede llevarse a cabo mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se lleva a cabo en la condición básica, por ejemplo en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de desde -20°C

hasta 100°C, habitualmente desde 20°C hasta 75°C durante de 30 minutos a 48 horas, habitualmente de 60 minutos a 30 horas.

5 La hidrólisis también puede llevarse a cabo en la condición ácida, por ejemplo en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridio; y ácido carboxílico, tal como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de desde -20°C hasta 100°C, habitualmente desde 0°C hasta 65°C durante de 30 minutos a 24 horas, habitualmente de 60 minutos a 10 horas.

15 Etapa 1G

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de amida de fórmula 1-9 mediante la reacción de acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula 1-8 con el compuesto de ácido de fórmula 1-7 en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Si se desea, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona, nitrometano, N,N-dimetilformamida (DMF), sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), 2-butanona, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo; y éteres, tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de desde -20°C hasta 100°C, más preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta 60°C durante de 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, serán habitualmente suficientes. Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados normalmente en la síntesis de péptidos incluyendo, por ejemplo, diimidas (por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida soluble en agua (WSC)), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, cianofosfato de dietil, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, N,N'-carbonildiimidazol, dietilfosfato de benzotriazol-1-ilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 4-(dimetilamino)piridina y trietilamina. El compuesto de amida de fórmula (I) puede formarse mediante un haluro de acilo, que puede obtenerse mediante la reacción con agentes de halogenación tales como cloruro de oxalilo, oxiclururo de fósforo y cloruro de tionilo. El haluro de acilo resultante puede convertirse en el compuesto de amida correspondiente mediante tratamiento con el compuesto de amina de fórmula 1-13 en condiciones similares a las descritas en esta etapa.

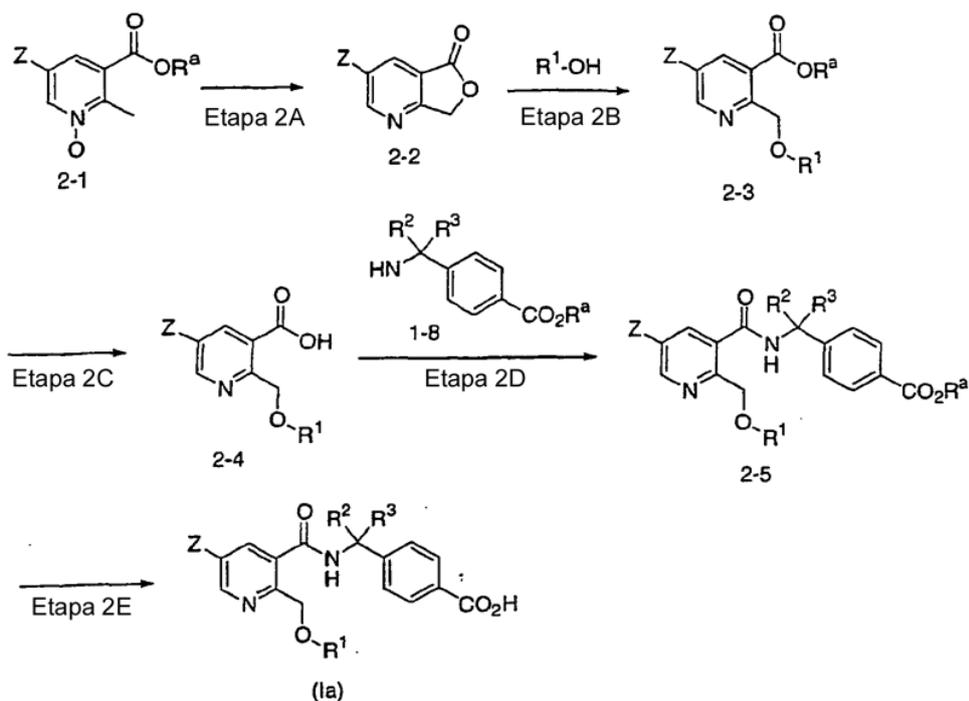
40 Etapa 1H

En esta etapa, puede prepararse el compuesto de fórmula (I) mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 1-9. Esta reacción es esencialmente la misma que, y puede llevarse a cabo de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que, la etapa 1F en el esquema 1.

45 Esquema 2:

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

50 Esquema 2



En la fórmula anterior, y R^a se definió en el esquema 1.

5 Etapa 2A

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de lactona de fórmula 2-2 mediante transposición de un compuesto de fórmula 2-1 seguido por ciclización en un disolvente inerte para la reacción.

10 En primer lugar, puede tratarse el compuesto 2-1 con un reactivo en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tales como diclorometano y dimetilformamida. Los ejemplos de reactivos adecuados incluyen: tales como anhídrido trifluoroacético y anhídrido acético. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de desde $-50^\circ C$ hasta $100^\circ C$, más preferiblemente desde $-0^\circ C$ hasta $40^\circ C$. Los tiempos de reacción son, en general, de desde 5 minutos hasta 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, serán habitualmente suficientes.

15 En segundo lugar, puede tratarse el compuesto de alcohol obtenido con una base o un ácido en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tales como metanol, benceno, tolueno y ácido acético. Los ejemplos de tales bases incluyen: un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiltilamina, piridina o dimetilaminopiridina. Los ejemplos de tales ácidos incluyen: haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridinio; y ácido carboxílico, tal como ácido acético y ácido trifluoroacético. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de desde $0^\circ C$ hasta $200^\circ C$, más preferiblemente desde temperatura ambiente hasta $100^\circ C$. Los tiempos de reacción son, en general, de desde 5 minutos hasta 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, serán habitualmente suficientes.

30 Etapa 2B

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de fórmula 2-3 mediante la reacción del compuesto de lactona de fórmula 2-2 con un compuesto de alcohol de fórmula R^1-OH en ausencia o presencia de una base en un disolvente inerte.

35 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, nitrobeneno y piridina; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, DME, tetrahidrofurano y dioxano; acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y agua. Los ejemplos de tales bases incluyen: un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fluoruro de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o

una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte para la reacción.

5 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de desde -100°C hasta 250°C, más preferiblemente desde 0°C hasta la temperatura de reflujo. Los tiempos de reacción son, en general, de desde 1 minuto hasta 10 días, más preferiblemente desde 20 minutos hasta 5 días, serán habitualmente suficientes, desde 1 minuto hasta un día, preferiblemente desde 1 hora hasta 10 horas.

10 Etapa 2C

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de ácido de fórmula 2-4 mediante hidrólisis del compuesto de fórmula 2-3. Esta reacción es esencialmente la misma, y puede llevarse a cabo de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción, que la etapa 1F en el esquema 1.

15 Etapa 2D

En esta etapa, puede prepararse el compuesto de fórmula 2-5 mediante la reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula 2-4 con el compuesto de fórmula 1-8 en un disolvente inerte.

20 Esta reacción es esencialmente la misma, y puede llevarse a cabo de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción, que la etapa 1G en el esquema 1.

Etapa 2E

25 En esta etapa, puede prepararse el compuesto de fórmula (Ia) mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 2-5.

Esta reacción es esencialmente la misma, y puede llevarse a cabo de la misma manera y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción, que la etapa 1F en el esquema 1.

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

35 Los materiales de partida en las síntesis generales mencionadas anteriormente están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I), y los productos intermedios de los métodos de preparación anteriormente mencionados, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como recristalización o purificación cromatográfica.

40 Los diversos métodos generales descritos anteriormente pueden ser útiles para la introducción de los grupos deseados en cualquier fase en la formación por etapas del compuesto requerido y se apreciará que estos métodos generales pueden combinarse de diferentes maneras en tales procedimientos de múltiples fases. Evidentemente, la secuencia de las reacciones en procedimientos de múltiples fases debe elegirse de modo que las condiciones de reacción usadas no afecten a grupos en la molécula que se deseen en el producto final.

(a) Método para evaluar actividades biológicas:

50 *Ensayos in vitro*

Ensayo de unión a membrana celular con receptor EP humano:

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

55 Los clones de ADNc de receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos se obtienen mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de bibliotecas de ADNc de riñón o corazón de rata (Clontech).

60 Se transfectan de manera estable células de riñón embrionario humano (HEK 293) con vectores de expresión para receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos según el método descrito en el artículo The journal of biological chemistry vol. 271 n.º 39, págs. 23642-23645.

Preparación de fracción de membrana:

65 Se hacen crecer los transfectantes de EP1, 2, 3 y 4 en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10%, penicilina 50 U/ml, estreptomina 50 µg/ml y G418 500 µg/ml (medio de selección) a 37°C en

una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire. Para la preparación de membrana, se recogen células con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugan a 400 x g durante 5 min. Se suspende el sedimento con PBS enfriado (4°C) que contiene un volumen 1/100 de cóctel de inhibidores de proteasa (SIGMA) (fluoruro de (4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo (AEBSF) 1 mM), aprotinina 0,8 µM, leupeptina 22 µM, bestatina 40 µM, pepstatina A 15 µM y E-64 14 µM). Se someten las células a lisis con un disruptor celular por ultrasonidos para una sonicación de 60 s. Entonces se centrifugan las mezclas de células a 1.000 x g durante 10 minutos. Se centrifuga el sobrenadante a 160.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Se resuspende el sedimento en tampón de ensayo (ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES)-KOH 10 mM, ácido etilendiaminatetra-acético (EDTA) 1 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 6,0) y se determina la concentración de proteínas mediante el método de Bradford (Bio-Rad assay). Se almacena esta preparación de membrana en un congelador a -80°C hasta su uso para el ensayo de unión.

Ensayo de unión:

Ensayo de unión a membrana

Se realizan ensayos de unión a membrana con [³H]-PGE₂ en la mezcla de reacción de MES/KOH 10 mM (pH 6,0), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, [³H]-PGE₂ 1 nM (Amersham TRK431, 164 Ci/mmol), 2~10 µg de proteína de fracción de membrana (transflectante de EP1, 2, 3 y 4 humano/HEK293) y compuesto de prueba (el volumen total es de 0,1 ml en placa de polipropileno de 96 pocillos). Se realiza la incubación durante 60 min a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Printed Filtermat B, 1205-404, fibra de vidrio, doble grosor, tamaño de 102 x 258 mm, Wallac inc., previamente empapado en polietilenimina al 0,2%). Se lavan los filtros con tampón de ensayo y se determina el [³H]-PGE₂ residual unido al filtro mediante contador de centelleo líquido (1205 Betaplate™). Se define la unión específica como la diferencia entre la unión total y la unión no específica que se determina en presencia de PGE₂ 10 µM.

Ensayo de AMPc en transflectante de EP₄ humano

Se mantienen células HEK293 que expresan receptores EP₄ humanos (células hEP₄) en DMEM que contiene FBS al 10% y geneticina 500 µg/ml. Para recoger células hEP₄, se aspira el medio de cultivo y se lavan las células en frascos de 75 cm² con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se añaden otros 10 ml de PBS a las células y se incuban durante 20 min a temperatura ambiente. Se recogen las células EP₄ humanas mediante extracción con pipeta y se centrifugan a 300 x g durante 4 min. Se resuspenden las células en DMEM sin rojo neutro a una densidad de 7 x 10⁵ células/ml que contiene IBMX 0,2 mM (inhibidor de PDE), PGE₂ 1 nM y compuestos de prueba en tubos de PCR, y se incuban a 37°C durante 10 min. Se detiene la reacción calentando a 100°C durante 10 min con un ciclador térmico. Se determina la concentración de AMPc en las mezclas de reacción con un kit de AMPc de SPA (Amersham) o cAMP Screen™ (Applied Biosystems) según las instrucciones del fabricante.

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

Ensayos in vivo

Hiperalgnesia mecánica inducida por carragenanos en ratas:

Se sometieron ratas SD macho de 4 semanas de edad a ayuno durante la noche. Se indujo hiperalgnesia mediante inyección intraplantar de λ-carragenina (0,1 ml de una suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku). Se administraron los compuestos de prueba (1 ml de metilcelulosa al 0,1%/100 g de peso corporal) por vía oral a las 5,5 horas tras la inyección de carragenina. Se midió el umbral de dolor mecánico mediante un medidor de analgesia (Ugo Basile) a las 4, 5, 6,5 y 7,5 horas tras la inyección de carragenina y se calculó el cambio en el umbral de dolor.

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

Hiperalgnesia térmica inducida por prostaglandina E₂ (PGE₂) en ratas:

Se sometieron ratas SD macho de 4 semanas de edad a ayuno durante la noche. Se indujo hiperalgnesia mediante inyección intraplantar de 100 ng de PGE₂ en solución salina/etanol al 0,05% (100 µl) en la pata trasera derecha de las ratas. Se administró a los animales por vía oral o por vía intravenosa o bien vehículo (v.o.: metilcelulosa al 0,1%, i.v.: solución salina/DMSO al 10%) o bien un compuesto de prueba antes de la inyección de PGE₂, respectivamente. Se colocaron las ratas en jaulas de plástico de un aparato de prueba plantar (Ugo Basile) y se concentró la fuente de calor radiante móvil en la pata trasera derecha de las ratas. Se midió la latencia de retirada de la pata térmica (s) a los 15 min tras la inyección de PGE₂.

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

Defectos de soporte de peso inducidos por CFA en ratas:

Se sometieron ratas SD macho de 7 semanas de edad a ayuno durante la noche. Se inyectó CFA (300 µg de H37

RA de *Mycobacterium Tuberculosis* (Difco Laboratories) en 100 µl de parafina líquida (Wako)) en la almohadilla plantar trasera derecha de la rata. Dos días tras la administración de CFA, se midieron los cambios en la distribución de peso en las patas traseras entre las extremidades izquierda (ipsilateral) y derecha (contralateral) como índice del dolor usando un instrumento de prueba Linton Incapacitance (Linton Instrumentation, R. U.). Se administraron los compuestos de prueba suspendidos en MC al 0,1% (Wako) por vía oral en un volumen de 1 ml por 100 g de peso corporal. Se colocó cada animal en el aparato y se midió la carga de peso ejercida por las patas traseras antes de, 1, 2 y 4 horas tras la administración de fármaco.

Comportamiento de lamer/morder inducido por formalina en ratas:

Se sometieron ratas SD macho de 4 semanas de edad a ayuno durante la noche. Se habituaron los animales a cámaras de observación durante al menos 15 min antes de las pruebas. Se indujo comportamiento de lamer/morder mediante inyección intraplantar de formalina (0,05 ml de una disolución al 2% p/v en solución salina, disolución de formaldehído al 37%, Wako Chemicals). Se administraron los compuestos de prueba (1 ml de metilcelulosa al 0,1%/100 g de peso corporal) por vía oral 1 hora antes de la inyección de formalina. Se registró el comportamiento de los animales tras la inyección de formalina durante 45 minutos usando una cámara de vídeo. Se contó el tiempo dedicado a lamer o morder la pata de la inyección mediante cronómetro y se sumó en grupos de 5 minutos durante 45 minutos. Los resultados se expresan como tiempo lamiendo/mordiendo para la fase temprana (0-10 min) y la fase tardía (10-45 min).

Comportamiento de lamer/morder inducido por formalina en ratones:

Se usaron ratones ddY macho de 4 semanas de edad. Se habituaron los animales a cámaras de observación durante al menos 30 min antes de las pruebas. Se indujo comportamiento de lamer/morder mediante inyección intraplantar de formalina (0,02 ml de una disolución al 2% p/v en solución salina, disolución de formaldehído al 37%, Wako Chemicals). Se administraron los compuestos de prueba (0,05 ml de metilcelulosa al 0,1%/10 g de peso corporal) por vía oral 1 hora antes de la inyección de formalina. Se registró el comportamiento de los animales tras la inyección de formalina durante 45 minutos usando una cámara de vídeo. Se contó el tiempo dedicado a lamer o morder la pata de la inyección mediante cronómetro y se sumó en grupos de 5 minutos durante 45 minutos. Los resultados se expresan como tiempo lamiendo/mordiendo para la fase temprana (0-10 min) y la fase tardía (10-45 min).

La mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos de realización que aparecen a continuación en el presente documento demuestran una afinidad superior para receptores EP₄ que para los receptores EP₁, 2 y 3.

Permeabilidad de Caco-2

Se midió la permeabilidad de Caco-2 según el método descrito en Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Se hicieron crecer células Caco-2 sobre soportes de filtro (sistema de inserto de múltiples pocillos de HTS Falcon) durante 14 días. Se retiró el medio de cultivo de los compartimentos tanto apical como basolateral y se preincubaron las monocapas con 0,3 ml de tampón apical y 1,0 ml de tampón basolateral precalentados durante 0,75 horas a 37°C en un baño de agua con agitador a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón biológico de MES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón biológico de HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, se retiraron los medios y se añadió disolución de compuesto de prueba (10 µM) en tampón al compartimento apical. Se movieron los insertos a los pocillos que contenían tampón basolateral reciente y se incubaron durante 1 h. Se midió la concentración de fármaco en el tampón mediante análisis por CL/EM.

Se calculó la velocidad de flujo (F, masa/tiempo) a partir de la pendiente de la aparición acumulativa de sustrato en el lado receptor y se calculó el coeficiente de permeabilidad aparente (P_{app}) a partir de la siguiente ecuación.

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

en la que SA es el área de superficie para el transporte (0,3 cm²), VD es el volumen donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donador a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. Se determinó la integridad de la monocapa mediante transporte de amarillo Lucifer.

Unión a dofetilida en células humanas

Puede suspenderse una pasta celular de células HEK-293 que expresan el producto HERG en un volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25°C con HCl 2 M que contiene MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM. Se homogeneizaron las células usando un homogeneizador Polytron (a la potencia máxima durante 20 segundos) y se

centrifugaron a 48.000 g durante 20 minutos a 4°C. Se resuspendió el sedimento, se homogeneizó y se centrifugó una vez más de la misma manera. Se descartó el sobrenadante resultante y se resuspendió el sedimento final (volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM) y se homogeneizó a la potencia máxima durante 20 segundos. Se tomaron alícuotas del homogeneizado de membrana y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Se usó una alícuota para la determinación de la concentración de proteínas usando un kit de ensayo rápido de proteínas y un lector de placas ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, disolución madre y equipo se mantuvieron sobre hielo en todo momento. Para los ensayos de saturación, se realizaron experimentos en un volumen total de 200 µl. Se determinó la saturación incubando 20 µl de [³H]-dofetilida y 160 µl de homogeneizados de membrana (20-30 µg de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida 10 µM a concentraciones finales (20 µl) para determinar la unión total o no específica, respectivamente. Se terminaron todas las incubaciones mediante filtración a vacío rápida sobre papeles de filtro de fibra de vidrio empapados con PEI usando un colector de célula Skatron seguido por dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C). Se cuantificó la radioactividad unida a receptor mediante recuento de centelleo líquido usando un contador Packard LS.

Para el ensayo de competición, se diluyeron los compuestos en placas de polipropileno de 96 pocillos como diluciones en 4 puntos en formato semilogarítmico. Se realizaron todas las diluciones en primer lugar en DMSO y después se transfirieron a tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25°C) que contenía MgCl₂ 1 mM, KCl 10 mM de modo que la concentración final en DMSO se volvió igual al 1%. Se dispensaron los compuestos por triplicado en placas de ensayo (4 µl). Se configuraron pocillos de unión total y unión no específica en 6 pocillos como vehículo y dofetilida 10 µM a la concentración final, respectivamente. Se preparó el radioligando a 5,6 x concentración final y se añadió esta disolución a cada pocillo (36 µl). Se inició el ensayo mediante la adición de perlas de SPA de YSi/poli-L-lisina (50 µl, 1 mg/pocillo) y membranas (110 µl, 20 µg/pocillo). Se continuó la incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Se incubaron las placas durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente para que sedimentaran las perlas. Se cuantificó la radioactividad unida a receptor mediante recuento con un contador de placas MicroBeta de Wallac.

Ensayo de I_{HERG}

Se usaron células HEK 293 que expresan de manera estable el canal de potasio de HERG para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK puede encontrarse en otra parte (Z. Zhou *et al.*, 1998, Biophysical Journal, 74, págs. 230-241). Antes del día de la experimentación, se recogieron las células de frascos de cultivo y se sembraron sobre portaobjetos de vidrio en un medio MEM convencional con FCS al 10%. Se almacenaron las células sembradas en una incubadora a 37°C mantenida en una atmósfera de O₂ al 95%/CO₂ al 5%. Se estudiaron las células entre 15-28 h tras la recogida.

Se estudiaron las corrientes de HERG usando técnicas de fijación de voltaje convencionales en el modo de célula completa. Durante el experimento, se superfundieron las células con una disolución externa convencional de la siguiente composición (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Se realizaron registros de célula completa usando un amplificador de fijación de voltaje y pipetas de fijación de voltaje que tenían una resistencia de 1-3 MOhm cuando se llenaron con la disolución interna convencional de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptaron para una experimentación adicional aquellas células con resistencias de acceso inferiores a 15 MΩ y resistencias de sellado >1 GΩ. Se aplicó compensación de resistencia en serie hasta un máximo del 80%. No se realizó ninguna sustracción de fugas. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependió del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de la compensación de resistencia en serie que puede usarse de manera segura. Tras lograr la configuración de célula completa y un tiempo suficiente para la diálisis celular con disolución de pipeta (> 5 min), se aplicó un protocolo de voltaje convencional a la célula para provocar corrientes de membrana. El protocolo de voltaje es el siguiente. Se despolarizó la membrana desde un potencial de mantenimiento de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. Esto estuvo seguido por una pendiente de voltaje descendente (tasa de 0,5 mV ms⁻¹) de vuelta al potencial de mantenimiento. Se aplicó el protocolo de voltaje a una célula de manera continua a lo largo de todo el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima provocada a aproximadamente -40 mV durante la pendiente. Una vez obtenidas respuestas de corriente provocada estable en la disolución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la disolución externa convencional) durante 10-20 min mediante una bomba peristáltica. Siempre que hubiera cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de corriente provocada en la condición de control de vehículo, se aplicó el compuesto de prueba de cualquiera de 0,3, 1, 3, 10 µM durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluyó el tiempo durante el que la disolución de suministro estaba pasando a través del tubo desde el depósito de disolución hasta la cámara de registro mediante la bomba. El tiempo de exposición de las células a la disolución de compuesto fue de más de 5 min después de que la concentración de fármaco en la cámara alcanzara adecuadamente la concentración prevista. Hubo un periodo de lavado posterior de 10-20 min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, se expusieron las células a una dosis alta de dofetilida (5 µM), un bloqueador de IKr específico, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (23 ± 1°C). Se registraron las corrientes de membrana provocadas en línea en un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel -3 dB) y se tomaron muestras a 1-2 KHz usando el amplificador de fijación de voltaje y un software de análisis de datos específico. Se midió la amplitud de la corriente máxima, que se produjo a aproximadamente -40 mV, fuera de línea en el ordenador.

Se calculó la media aritmética de los diez valores de amplitud en condiciones de control de vehículo y en presencia de fármaco. Se obtuvo la disminución en porcentaje de I_N en cada experimento mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula: $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, en la que I_D es el valor de corriente medio en presencia de fármaco e I_C es el valor de corriente medio en condiciones de control. Se realizaron experimentos separados para cada concentración de fármaco o control que correspondía en el tiempo, y se define la media aritmética en cada experimento como el resultado del estudio.

Ensayo de interacción entre fármacos

Este método implica esencialmente determinar la inhibición en porcentaje de la formación de producto a partir de una sonda de fluorescencia a 3 μ M de cada compuesto.

Más específicamente, el ensayo se lleva a cabo de la siguiente manera. Se preincubaron los compuestos con CYP recombinantes, tampón fosfato de potasio 100 mM y sonda de fluorescencia como sustrato durante 5 min. Se inició la reacción añadiendo un sistema de generación de NADPH calentado, que consistía en NADP 0,5 mM (excepto por 2D6 0,03 mM), $MgCl_2$ 10 mM, ácido DL-isocítrico 6,2 mM y deshidrogenasa isocítrica (ICD) 0,5 U/ml. Se incubó la placa de ensayo a 37°C (excepto por 1A2 y 3A4 a 30°C) y tomando lecturas de fluorescencia cada minutos a lo largo de 20 a 30 min.

Se realizaron cálculos de datos de la siguiente manera;

1. Se calculó la pendiente (tiempo frente a unidades de fluorescencia) en la región lineal
2. Se calculó el porcentaje de inhibición en compuestos mediante la ecuación

$$\{(V_o - V_i) / V_o\} \times 100 = \% \text{ de inhibición}$$

donde

v_o = velocidad de la reacción de control (sin inhibidor)

v_i = velocidad de la reacción en presencia de compuestos.

Tabla 1. Condición para el ensayo de interacción entre fármacos.

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Sustrato	Azul vívido (Aurora)	MFC (Gentest)	Azul vívido (Aurora)	AMMC (Gentest)	Rojo vívido (Aurora)
Sustrato (μ M)	10	30	10	1	2
Enzima (pmol)	50	50	5	50	5
Ex. / Em (λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Se incubaron compuestos de prueba (1 μ M) con $MgCl_2$ 3,3 mM y HLM 0,78 mg/ml (HL101) en tampón fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a 37°C en la placa de 96 pocillos profundos. Se dividió la mezcla de reacción en dos grupos, un grupo sin P450 y uno con P450. Sólo se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo con P450 en los puntos de tiempo de 0, 10, 30 y 60 min, en los que el punto de tiempo de 0 min indicaba el momento en el que se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo sin P450 en los puntos de tiempo de -10 y 65 min. Se extrajeron las alícuotas recogidas con disolución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. Se centrifugó la proteína precipitada en una centrifuga (2000 rpm, 15 min). Se midió la concentración del compuesto en el sobrenadante mediante un sistema de CL/EM/EM.

Se obtuvo el valor de la semivida trazando el logaritmo natural de la razón del área de pico de compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de ajuste óptimo de los puntos proporciona la velocidad de metabolismo (k). Se convirtió esto en un valor de semivida usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato,

camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

5 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

10 Para una revisión sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

15 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando entre sí disoluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o la base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitarse de la disolución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

25 Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped en los que, al contrario que los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

30 A continuación en el presente documento todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

35 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente en el presente documento, polimorfos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se definen a continuación en el presente documento y compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I).

Tal como se menciona, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente en el presente documento.

40 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden actuar en sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

45 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alquilenilo, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Se desprende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

50 Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

55 Pueden separarse isómeros cis/trans mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

60 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión quiral (HPLC).

65 Alternativamente, puede hacerse reaccionar el racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertirse uno o ambos de los diastereoisómeros en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por un experto.

- 5 Pueden obtenerse compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene isopropanol a desde el 0 hasta el 50%, normalmente desde el 2 hasta el 20%, y desde el 0 hasta el 5% de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- 10 Pueden separarse conglomerados estereoisoméricos mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994). La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados, farmacéuticamente aceptables, de fórmula (I) en la que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza.
- 15 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .
- 20 Determinados compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos, tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.
- 25 La sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento de semivida *in vivo* o una reducción de requisitos de dosificación, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.
- 30 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor por el sustrato.
- 35 Generalmente pueden prepararse compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.
- Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.
- 40 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como fármacos sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización o secado por pulverización, o secado por evaporación. Con este fin puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.
- 45 Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier componente distinto del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.
- 50 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación, por separado, de manera simultánea o de manera secuencial, con uno o más de otros agentes farmacológicamente activos. Los agentes adecuados, particularmente para el tratamiento de dolor, incluyen:
- 55 (i) analgésicos opioides, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- 60 (ii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, zomepiraco y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 65 (iii) sedantes de barbiturato, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal, tiopental y sus sales farmacéuticamente

aceptables;

- 5 (iv) benzodiazepinas que tienen una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (v) antagonistas de H₁ que tienen una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina, clorciclizina y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 10 (vi) diversos sedantes tales como glutetimida, meprobamato, metaqualona, dicloralfenazona y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (vii) relajantes del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfrenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 15 (viii) ligandos alfa-2-delta, por ejemplo gabapentina y pregabalina;
- (ix) compuestos activos alfa-adrenérgicos, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- 20 (x) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina y nortriptilina;
- (xi) anticonvulsivos, por ejemplo carbamazepina y valproato;
- 25 (xii) inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina;
- (xiii) inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina mixtos, por ejemplo milnacipran, venlafaxina y duloxetina;
- (xiv) inhibidores de la recaptación de noradrenalina, por ejemplo reboxetina;
- 30 (xv) antagonistas de taquicininas (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil) bencil]-8,9,10,11-tetrahydro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S)
- 35 (xvi) antagonistas muscarínicos, por ejemplo oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio y darifenacina;
- (xvii) inhibidores de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
- 40 (xviii) inhibidores de COX no selectivos (preferiblemente con protección GI), por ejemplo nitroflurbiprofeno (HCT-1026);
- (xix) analgésicos de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- 45 (xx) neurolépticos, tales como droperidol;
- (xxi) agonistas de receptores de vaniloideas, por ejemplo resinferatoxina;
- 50 (xxii) compuestos beta-adrenérgicos tales como propranolol;
- (xxiii) anestésicos locales, tales como mexiletina;
- (xxiv) corticosteroides, tales como dexametasona
- 55 (xxv) agonistas y antagonistas de receptores de serotonina;
- (xxvi) analgésicos colinérgicos (nicotínicos); y
- 60 (xxvii) diversos agentes analgésicos, tales como Tramadol®.
- (xxviii) Antagonistas de receptores de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) y su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolin-quinona y ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 65 (xxix) inhibidores de PDEV, tales como sildenafil, vardenafilo o taladafilo.

Por tanto, la invención proporciona además una combinación que comprende un compuesto de la invención o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto o una clase de compuestos seleccionados del grupo (i)-(xxix) anterior. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de este tipo, junto con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, particularmente para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado un antagonista de EP₄.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y métodos para su preparación resultarán fácilmente evidentes a los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen materiales particulados, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo llenas de líquido), formulaciones masticables, materiales multi y nanoparticulados, geles, disolución sólida, liposoma, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y comprenden normalmente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas de rápida disolución, rápida disgregación, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para las formas farmacéuticas de comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde el 1% en peso hasta el 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente desde el 5% en peso hasta el 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá desde el 1% en peso hasta el 25% en peso, preferiblemente desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de la forma farmacéutica.

Generalmente se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (tal como monohidratada, monohidratada secada por pulverización o anhidra), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde el 0,2% en peso hasta el 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde el 0,2% en peso hasta el 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde el 0,25% en peso hasta el 10% en peso, preferiblemente desde el 0,5% en peso hasta el 3% en peso del comprimido.

Otros posibles componentes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta el 80% de fármaco, desde el 10% en peso hasta el 90% en peso de aglutinante, desde el 0% en peso hasta el 85% en peso de diluyente, desde el 2% en peso hasta el 10% en peso de disgregante y desde el 0,25% en peso hasta el 10% en peso de lubricante.

Las combinaciones de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante cilindro para formar comprimidos. Las combinaciones de comprimido o porciones de combinaciones pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o en fundido, solidificarse en fundido o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; puede incluso encapsularse.

5 La formulación de comprimidos se comenta en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

10 Pueden formularse formulaciones sólidas para administración oral para tener una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

15 Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la patente estadounidense n.º 6.106.864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas recubiertas y osmóticas, en Verma *et al*, Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14 (2001). El uso de chicles para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

20 ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

25 Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferiblemente, a un pH de desde 3 hasta 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca en polvo para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

30 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

35 La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para su uso con administración mediante inyección sin agujas comprenden un compuesto de la invención en forma en polvo junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

40 Pueden formularse formulaciones para administración parenteral para tener una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Por tanto pueden formularse compuestos de la invención como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas de fármaco y microesferas de PGLA.

45 ADMINISTRACIÓN TÓPICA

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o a la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 8B (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

60 Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Pueden formularse formulaciones para administración tópica para tener una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

65 ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

- Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (o bien solo, como mezcla, por ejemplo, en una combinación seca con lactosa, o bien como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende(n), por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.
- Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, se microniza el producto de fármaco hasta un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (normalmente inferior a 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.
- Pueden formularse cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- Una formulación de disolución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener desde 1 µg hasta 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar desde 1 µl hasta 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en vez de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención previstas para su administración inhalada/intranasal.
- Pueden formularse formulaciones para administración inhalada/intranasal para tener una liberación inmediata y/o controlada modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.
- En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención están normalmente dispuestas para administrar una dosis medida o "ráfaga" que contiene desde 1 µg hasta 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global estará normalmente en el intervalo de 1 µg a 10 mg que puede administrarse como una única dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo de todo el día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

- Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

- Pueden formularse formulaciones para administración rectal/vaginal para tener una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

- Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo o al oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o disolución micronizada en solución salina estéril, isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentillas y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Pueden formularse formulaciones para administración ocular/ótica para tener una liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

5

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

10

Se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como no de inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un portador, diluyente o solubilizante. Para estos fines se usan lo más comúnmente alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional n.ºs WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

15

KIT DE PARTES

Dado que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o un estado particular, queda dentro del alcance de la presente invención que pueden combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

25

Por tanto el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o bolsa de aluminio dividida. Un ejemplo de un kit de este tipo es el envase de tipo blíster familiar usado para envasar por ejemplo comprimidos o cápsulas.

30

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para ajustar la dosis de las composiciones separadas una con respecto a la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende normalmente instrucciones para la administración y puede estar dotado de un denominado recordatorio.

35

DOSIFICACIÓN

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente desde 1 mg hasta 500 mg, dependiendo, evidentemente, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de desde 0,1 mg hasta 3000 mg, preferiblemente desde 1 mg hasta 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir tan sólo desde 0,1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente desde 0,1 mg hasta 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas.

45

Las dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este intervalo, tales como niños y personas ancianas.

Para evitar cualquier duda, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

50

Ejemplos

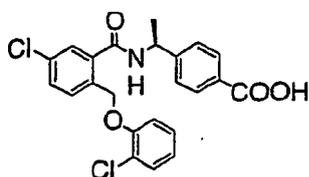
La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitativos en los que, a menos que se mencione lo contrario: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o ambiental, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación de disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina (CCF); los puntos de fusión (p.f.) que se facilitan no están corregidos; la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se garantizaron mediante al menos una de las siguientes técnicas: CCF (placas de CCF previamente recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de CCF previamente recubiertas con gel de NH₂ (un gel de sílice recubierto con amina) F_{254s} de Merck), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se facilitan únicamente para fines ilustrativos. El tratamiento final con una columna de intercambio catiónico se llevó a cabo usando un cartucho SCX (Varian BondElute), que se acondicionó previamente con metanol. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (63-200 µm), gel de sílice 300HG de Wako (40-60 µm), gel de NH (un gel de sílice

65

recubierto con amina de Fuji Silysia (30-50 μm), KP-SIL de Biotage (32-63 μm) o AMINOSILICA de Biotage (un gel de sílice recubierto con amina) (40-75 μm). La CCF preparativa se llevó a cabo usando placas de CCF previamente recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck (0,5 ó 1,0 mm de grosor). Se obtuvieron datos de espectros de masas de baja resolución (EI) en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Se obtuvieron datos de espectros de masas de baja resolución (ESI) en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Se determinaron datos de RMN a 270 MHz (espectrómetro JNM-LA 270 de JEOL), 300 MHz (espectrómetro JNM-LA300 de JEOL) o 600 MHz (espectrómetro AVANCE 600 de Bruker) usando cloroformo deuterado (D al 99,8%) o dimetilsulfóxido (D al 99,9%) como disolvente a menos que se indique lo contrario, con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quint = quintuplete, m = multiplete, a. = ancho, etc. Se midieron espectros de IR mediante un espectrómetro de infrarrojos de Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)), cuant. (rendimiento cuantitativo).

15 EJEMPLO 1

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2-CLOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



20 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se agitó una mezcla de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo (100 mg, 0,38 mmol), 2-clorofenol (43 μl , 0,42 mmol) y carbonato de potasio (105 mg, 0,76 mmol) en N,N-dimetilforamida (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h y a 50°C durante 4 horas. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo la mezcla con dietil éter (15 ml x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (15 ml) y se secaron (sulfato de sodio). Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante CCFp eluyendo con hexano/acetato de etilo (9/1) para proporcionar 103 mg (87%) del compuesto del título:

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,04-8,03 (1H, m), 7,91-7,87 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 7,02-6,90 (2H, m), 5,53 (2H, s), 3,93 (3H, s).

35 ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoico

A una disolución de 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1, 103 mg, 0,33 mmol) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de sodio 2 N (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la eliminación del disolvente, se diluyó el residuo con agua (5 ml) y se acidificó la disolución con ácido clorhídrico 2 N. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 85 mg (86%) del compuesto del título:

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,92 (1H, s.a.), 7,33 (2H, s.a.), 7,48-7,45 (1H, m), 7,35-7,28 (1H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 7,02-6,96 (1H, m), 5,52 (2H, s). No se observó un pico de COOH;

45 EM (ESI) m/z 295 (M - H) $^-$.

50 ETAPA 3. [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]amina (10,00 g, 50,0 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (11,45 g, 52,5 mmol), trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con diclorometano (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (300 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo con hexano frío para proporcionar 14,73 g (98%) del compuesto del título como sólidos blancos:

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,47-7,42 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,30 (2H, s.a.), 1,41 (12H, s.a.).

60 ETAPA 4. 4-[(1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo

Se agitó una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo (etapa 3, 14,73 g, 49,1 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (2,03 g, 4,91 mmol), acetato de paladio (II) (1,10 g, 4,91 mmol), trietilamina (20,5 ml,

147 mmol), N,N-dimetilforamida (120 ml) y metanol (180 ml) a 80°C durante 16 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con éter (800 ml) y se lavó con agua (500 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1) para proporcionar 12,83 g (94%) del compuesto del título como sólidos blancos:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,02-7,99 (2H, m), 7,37 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,83 (2H, s.a.), 3,91 (3H, s), 1,46-1,42 (12H, m).

ETAPA 5. clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo

Se trató 4-[(1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 4, 12,83 g, 45,9 mmol) con ácido trifluoroacético (100 ml) y diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la eliminación del disolvente, se diluyó el residuo con disolución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (100 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida y se lavó el residuo con acetato de etilo para dar 9,40 g (95%) del compuesto del título como sólidos blancos:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,67 (2H, s.a.), 8,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,49 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,87 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 6,9$ Hz).

ETAPA 6. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

Se agitó una mezcla de ácido 5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2, 85 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5, 73 mg, 0,34 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (107 mg, 0,56 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (76 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (117 μl , 0,84 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua (5 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml x 2) y se secaron los extractos orgánicos combinados (sulfato de sodio). Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante CCFp eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) para proporcionar 105 mg (82%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,90-7,87 (2H, m), 7,64 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,50-7,31 (5H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 6,97-6,87 (3H, m), 5,36-5,25 (1H, m), 5,06 (2H, dd, $J = 19,6, 11,2$ Hz), 3,91 (3H, s), 1,27 (3H, d, $J = 7,3$ Hz);

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

ETAPA 7. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoico

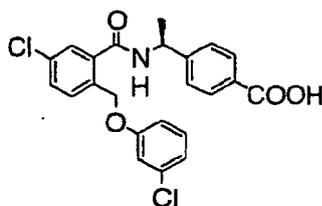
A una disolución con agitación de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 6, 407 mg, 1,02 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. Se recrystalizaron los sólidos residuales en acetato de etilo para proporcionar 248 mg (64%) del compuesto del título como sólidos blancos:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,10-9,07 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,67-7,59 (3H, m), 7,48-7,42 (3H, m), 7,29-7,23 (1H, m), 7,03-6,94 (2H, m), 5,23 (1H, s), 5,17-5,06 (1H, m), 1,44 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó un pico de COOH;

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

EJEMPLO 2

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3-CLOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-clorofenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,00-6,85 (3H, m), 5,44 (2H, s), 3,92 (3H, s).

5 ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,90-7,89 (1H, m), 7,70-7,62 (2H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,08-6,74 (3H, m), 5,44 (2H, s). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 295 (M - H) $^-$.

15 ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,93-7,90 (2H, m), 7,61 (1H, s.a.), 7,45-7,44 (2H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 6,99-6,96 (1H, m), 6,85-6,84 (1H, m), 6,77-6,73 (1H, m), 6,66-6,63 (1H, m), 5,34-5,23 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz);

25 EM (ESI) m/z 458 (M + H) $^+$, 456 (M - H) $^-$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoico

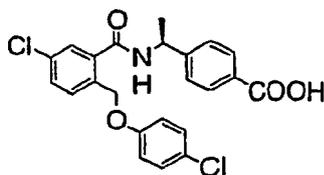
30 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,05-9,02 (1H, m), 7,82-7,85 (2H, m), 7,61-7,55 (3H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,01-6,94 (2H, m), 6,83-6,79 (1H, m), 5,17 (2H, s), 5,15-5,05 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,3 Hz). No se observó un pico de COOH;

35 EM (ESI) m/z 444 (M + H) $^+$, 442 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 3

40 ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[(4-CLOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



45 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 4-clorofenol:

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,28-7,22 (2H, m), 6,94-6,88 (2H, m), 5,43 (2H, s), 3,91 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoico

55 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,89-7,88 (1H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,03-6,97 (2H, m), 5,42 (2H, s). No se observó un pico de COOH;

60 EM (ESI) m/z 295 (M - H) $^-$.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,91-7,88 (2H, m), 7,62 (1H, s.a.), 7,44 (2H, s.a.), 7,37-7,19 (4H, m), 6,82-6,74 (2H, m), 6,67-6,39 (1H, m), 5,34-5,23 (1H, m), 5,00 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,8 Hz);

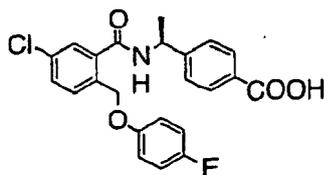
EM (ESI) m/z 458 (M + H)⁺, 456 (M - H)⁻.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,07-9,04 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,60-7,54 (3H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 6,87-6,84 (2H, m), 5,17-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz). No se observó un pico de COOH;

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

EJEMPLO 4ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(4-FLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICOETAPA 1. 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 4-fluorofenol:

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,02-6,89 (4H, m), 5,42 (2H, s), 3,91 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,90-7,89 (1H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 5,40 (2H, s). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 279 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,91-7,88 (2H, m), 7,63 (1H, s.a.), 7,47-7,40 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, m), 6,99-6,92 (2H, m), 6,81-6,75 (3H, m), 5,33-5,23 (1H, m), 4,98 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz);

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

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-

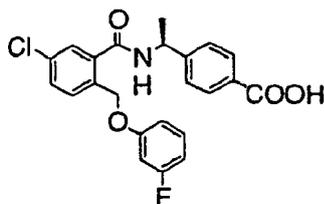
5-{{5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,07-9,04 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,61-7,54 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,88-6,82 (2H, m), 5,13-5,05 (3H, m), 1,42 (3H, d, $J = 6,8$ Hz). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 428 (M + H) $^+$, 426 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 5

10 ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(3-FLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



15 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol:

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ 8,02 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,28-7,19 (1H, m), 6,78-6,65 (3H, m), 5,45 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoico

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7,91-7,89 (1H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,38-7,29 (1H, m), 6,89-6,75 (3H, m), 5,44 (2H, s). No se observó un pico de COOH.

30 ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ 7,93-7,90 (2H, m), 7,61 (1H, s.a.), 7,45 (2H, s.a.), 7,33-7,18 (3H, m), 6,75-6,54 (4H, m), 5,31-5,26 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,91 (3H, s), 1,48 (3H, d, $J = 7,1$ Hz);

EM (ESI) m/z 442 (M + H) $^+$.

40 ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico

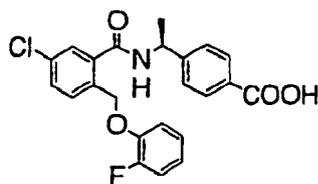
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,08-9,05 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,61-7,55 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,31-7,23 (1H, m), 6,79-6,67 (3H, m), 5,20-5,06 (3H, m), 1,43 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 428 (M + H) $^+$, 426 (M - H) $^-$.

50 EJEMPLO 6

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(2-FLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2-fluorofenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80-7,77 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,15-6,89 (4H, m), 5,52 (2H, s), 3,92 (3H, s).

10

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,91-7,90 (1H, m), 7,74-7,66 (2H, m), 7,28-7,09 (3H, m), 7,01-6,93 (1H, m), 5,49 (2H, s). No se observó un pico de COOH.

20

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, s.a.), 7,42 (2H, s.a.), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11-6,89 (5H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,15-5,05 (2H, m), 3,91 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 442 (M + H)⁺.

30

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

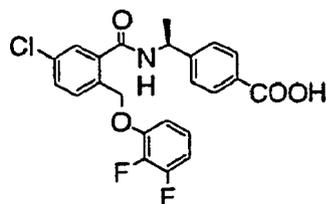
35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,11-9,08 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,64-7,57 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,25-7,17 (1H, m), 7,11-7,03 (2H, m), 6,98-6,90 (1H, m), 5,21-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz). No se observó un pico de COOH;

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

40

EJEMPLO 7

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,3-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



45

ETAPA 1. 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2,3-difluorofenol:

50

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,02-6,92 (1H, m), 6,84-6,75 (2H, m), 5,53 (2H, s), 3,93 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,92-7,91 (1H, m), 7,74-7,65 (2H, m), 7,19-7,10 (1H, m), 7,06-6,97 (2H, m), 5,53 (2H, s). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 297 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,94-7,91 (2H, m), 7,59 (1H, s.a.), 7,45 (2H, s.a.), 7,39-7,35 (2H, m), 7,00-6,64 (4H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,18-5,08 (2H, m), 3,91 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,1 Hz);

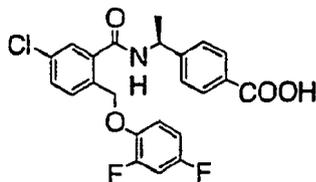
EM (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,10-9,07 (1H, m), 7,85-7,82 (2H, m), 7,63 (3H, s.a.), 7,47-7,44 (2H, m), 7,09-6,90 (3H, m), 5,30-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz). No se observó un pico de COOH;

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

EJEMPLO 8ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[(2,4-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICOETAPA 1. 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2,4-difluorofenol:

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,78-7,75 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,01-6,73 (3H, m), 5,48 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,91-7,90 (1H, m), 7,74-7,65 (2H, m), 7,36-7,27 (1H, m), 7,24-7,15 (1H, m), 7,06-6,97 (1H, m), 5,47 (2H, s). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 297 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,94-7,91 (2H, m), 7,61 (1H, s.a.), 7,42 (2H, s.a.), 7,39-7,36 (2H, m), 6,93-6,73 (4H, m), 5,35-5,25 (1H, m), 5,07 (2H, s), 3,91 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 6,9$ Hz);

5 EM (ESI) m/z 460 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoico

10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

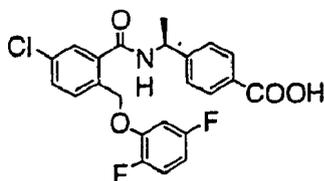
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,10-9,07 (1H, m), 7,85-7,82 (2H, m), 7,59 (3H, s.a.), 7,48-7,45 (2H, m), 7,30-7,21 (1H, m), 7,12-7,03 (1H, m), 6,98-6,90 (1H, m), 5,26-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó un pico de COOH;

15 EM (ESI) m/z 446 ($M + H$) $^+$, 444 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 9

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(2,5-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO

20



ETAPA 1. 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2,5-difluorofenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,03 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,10-7,01 (1H, m), 6,80-6,73 (1H, m), 6,65-6,57 (1H, m), 5,50 (2H, s), 3,93 (3H, s).

30

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoico

35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,89-7,88 (1H, m), 7,71-7,62 (2H, m), 7,31-7,23 (1H, m), 7,15-7,09 (1H, m), 6,82-6,75 (1H, m), 5,48 (2H, s). No se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo

40

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,95-7,92 (2H, m), 7,59 (1H, s.a.), 7,48-7,42 (2H, m), 7,39-7,36 (2H, m), 7,05-6,96 (1H, m), 6,72-6,58 (3H, m), 5,36-5,25 (1H, m), 5,14-5,04 (2H, m), 3,91 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,1$ Hz);

EM (ESI) m/z 460 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoico

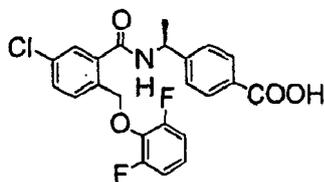
50 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

55 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,11-9,09 (1H, m), 7,84-7,81 (2H, m), 7,60 (3H, s.a.), 7,48-7,45 (2H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 7,09-7,01 (1H, m), 6,80-6,72 (1H, m), 5,23 (2H, s), 5,15-5,05 (1H, m), 1,43 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 ($M + H$) $^+$, 444 ($M - H$) $^-$.

60

EJEMPLO 10

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[(2,6-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO

5

ETAPA 1. 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 2,6-difluorofenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,03-6,84 (3H, m), 5,55 (2H, s), 3,90 (3H, s).

15 ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,88-7,87 (1H, m), 7,77-7,69 (2H, m), 7,16-7,12 (3H, m), 5,53 (2H, s). No se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,03-8,00 (2H, m), 7,65-7,64 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,34-7,21 (4H, m), 7,03-6,85 (2H, m), 5,42-5,18 (3H, m), 3,91 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz);

EM (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoico

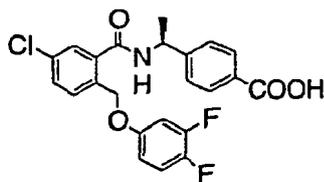
35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,06-9,04 (1H, m), 7,89-7,86 (2H, m), 7,69-7,59 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,13-7,09 (3H, m), 5,33-5,23 (2H, m), 5,15-5,05 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz). No se observó un pico de COOH;

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

EJEMPLO 11

45

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[(3,4-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO50 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3,4-difluorofenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 7,13-7,02 (1H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 6,71-6,65 (1H, m), 5,41 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoico

5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,88-7,87 (1H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,40-7,30 (1H, m), 7,16-7,08 (1H, m), 6,82-6,77 (1H, m), 5,59 (2H, s). No se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,93-7,90 (2H, m), 7,59 (1H, s.a.), 7,45-7,44 (2H, m), 7,36-7,32 (2H, m), 7,09-6,99 (1H, m), 6,68-6,60 (1H, m), 6,58-6,50 (2H, m), 5,34-5,24 (1H, m), 5,04-4,95 (2H, m), 3,92 (3H, s), 1,52 (3H, d, $J = 6,9$ Hz);

EM (ESI) m/z 460 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoico

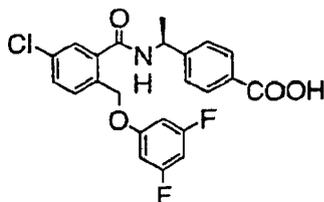
25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,08-9,05 (1H, m), 7,87-7,82 (2H, m), 7,57 (3H, s.a.), 7,48-7,45 (2H, m), 7,35-7,23 (1H, m), 6,98-6,90 (1H, m), 6,68-6,64 (1H, m), 5,16-5,06 (3H, m), 1,43 (3H, d, $J = 6,8$ Hz). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 446 ($M + H$) $^+$, 444 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 12

35 ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[(3,5-DIFLUOROFENOXI)METIL]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



40 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3,5-difluorofenol:

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,04-8,03 (1H, m), 7,66-7,63 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 6,59-6,40 (3H, m), 5,43 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoico

50 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,88 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,69-7,60 (2H, m), 6,84-6,74 (3H, m), 5,42 (2H, s). No se observó un pico de COOH.

55 ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,96-7,93 (2H, m), 7,57 (1H, s.a.), 7,45-7,44 (2H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 6,49-6,33 (4H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 5,04 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 6,9$ Hz);

5 EM (ESI) m/z 460 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoico

10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

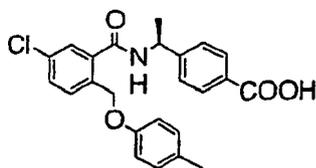
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,09-9,06 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,58 (3H, s.a.), 7,49-7,46 (2H, m), 6,80-6,71 (1H, m), 6,64-6,57 (2H, m), 5,22-5,05 (3H, m), 1,43 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó un pico de COOH;

15 EM (ESI) m/z 446 ($M + H$) $^+$, 444 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 13

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(4-METILFENOXI)METIL]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO

20



ETAPA 1. 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoato de metilo

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 4-metilfenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,00 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 7,10-7,07 (2H, m), 6,89-6,85 (2H, m), 5,43 (2H, s), 3,91 (3H, s), 2,29 (3H, s).

30

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoato de metilo (etapa 1):

35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,85 (1H, m), 7,65-7,59 (2H, m), 7,09-7,06 (2H, m), 6,85-6,82 (2H, m), 5,37 (2H, s), 2,21 (3H, s). No se observó un pico de COOH.

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo

40

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,89-7,86 (2H, m), 7,68 (1H, s.a.), 7,45-7,39 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,10-7,07 (2H, m), 7,01-6,99 (1H, m), 6,78-6,75 (2H, m), 5,33-5,22 (1H, m), 5,02-4,93 (2H, m), 3,91 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 6,9$ Hz);

EM (ESI) m/z 438 ($M + H$) $^+$, 436 ($M - H$) $^-$.

50

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoi}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

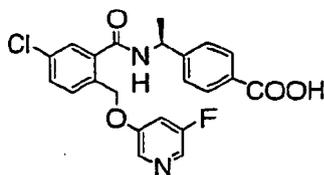
55

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,07-9,04 (1H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,05-7,02 (2H, m), 6,74-6,71 (2H, m), 5,15-5,03 (3H, m), 2,22 (3H, s), 1,43 (3H, d, $J = 7,3$ Hz). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 424 ($M + H$) $^+$, 422 ($M - H$) $^-$.

60

EJEMPLO 14

ÁCIDO 4-{(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)OXI]METIL)BENZOIL)AMINO]ETIL}BENZOICO

5

ETAPA 1. 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoato de metilo

10 A una disolución de 3-fluoro-5-hidroxipiridina (34 mg, 0,30 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 12 mg, 0,30 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (100 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 47 mg (53%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,25 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,10-7,00 (1H, m), 5,51 (2H, s), 3,93 (3H, s).

20 ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoato de metilo (etapa 1). Se usó el compuesto del título en la siguiente etapa sin purificación adicional:

25 EM (ESI) m/z 280 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-{(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoil)amino]etil}benzoato de metilo

30 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,18-8,10 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,43 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,89 (1H, dt, J = 10,0, 2,4 Hz), 6,49-6,42 (1H, m), 5,37-5,22 (1H, m), 5,16 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 7,0 Hz);

EM (ESI) m/z 443 (M + H)⁺.

ETAPA 4. ácido 4-{(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoil)amino]etil}benzoico

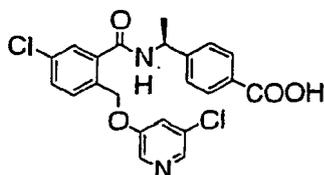
40 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil}benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23-8,09 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60-7,50 (3H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,28 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,10 (1H, dq, J = 8,1, 6,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz);

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

EJEMPLO 15

50

ÁCIDO 4-{(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXI]METIL)BENZOIL)AMINO]ETIL}BENZOICO55 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil}benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-cloro-5-hidroxipiridina:

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,35-7,25 (1H, m), 5,50 (2H, s), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoico

- 10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoato de metilo (etapa 1):

EM (ESI) m/z 296 (M - H) $^-$.

- 15 ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,23-8,15 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57-7,54 (1H, m), 7,48 (2H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,45-6,35 (1H, m), 5,35-5,22 (1H, m), 5,15 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz);

- 25 EM (ESI) m/z 459 (M + H) $^+$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)amino]etil]benzoico

- 30 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil)amino]etil]benzoato (etapa 3):

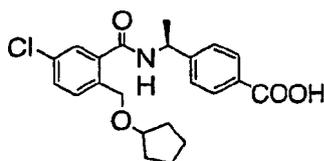
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,23-8,15 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (3H, s.a.), 7,50-7,40 (3H, m), 5,34-5,20 (2H, m), 5,19-5,00 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz);

- 35 EM (ESI) m/z 445 (M + H) $^+$, 443 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 16

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(CICLOPENTILOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

40



ETAPA 1. ácido 5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoico

- 45 Se agitó una mezcla de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (200 mg, 0,80 mmol), ciclopentanol (379 mg, 4,4 mmol) y terc-butóxido de potasio (448 mg, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla acuosa ácida con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) para proporcionar 100 mg (49%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 4,78 (2H, s), 4,15-4,05 (1H, m), 1,90-1,50 (8H, m);

- 55 EM (ESI) m/z 253 (M - H) $^-$.

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

- 60 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,17-8,07 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,45-5,30 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,98-3,87 (4H, m), 1,80-1,40 (11H, m);

5

EM (ESI) m/z 416 (M + H)⁺, 414 (M - H)⁻.

ETAPA 3. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico

10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2):

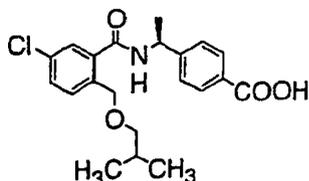
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,93 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,40 (5H, m), 5,22-5,04 (1H, m), 4,42 (2H, s), 3,90-3,80 (1H, a), 1,70-1,35 (11H, m);

15

EM (ESI) m/z 402 (M + H)⁺, 400 (M - H)⁻.

EJEMPLO 17

20 ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-(ISOBUTOXIMETIL)BENZOIL]AMINO]ETIL)BENZOICO



ETAPA 1. ácido 5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoico

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 16 a partir de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo y 2-metilpropan-1-ol:

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,82 (2H, s), 3,36 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,05-1,88 (1H, m), 0,96 (6H, d, J = 6,6 Hz);

EM (ESI) m/z 241 (M - H)⁻.

ETAPA 2. 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo

35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

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

ETAPA 3. ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoil]amino]etil)benzoico

45 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(isobutoximetil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 2):

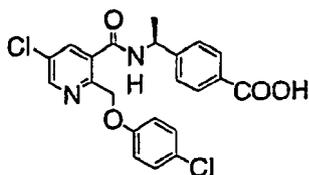
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,55-7,45 (5H, m), 5,12 (1H, dq, J = 8,1, 7,0 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,09 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,80-1,65 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz) 0,82 (6H, d, J = 6,8 Hz);

50

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

EJEMPLO 18

55 ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-[(4-CLOROFENOXI)METIL]PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]ETIL)BENZOICO



ETAPA 1. 3-clorofuro[3,4-*b*]piridin-5(7H)-ona

5 Se agitó una mezcla de 1-óxido de 5-cloro-2-metilnicotinato de metilo en bruto (Organic letters, 2001, 3, 209, 2,29 mmol) y ácido trifluoroacético (453 μ l, 3,21 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 días y se calentó a 45°C durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre hidrogenocarbonato de sodio acuoso sat. (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) para proporcionar 225 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J=2,0 Hz), 5,34 (2H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]nicotínico

15 Se calentó una mezcla de 3-clorofuro[3,4-*b*]piridin-5(7H)-ona (etapa 1, 110 mg, 0,65 mmol) y 4-clorofenol (416 mg, 3,24 mmol) hasta 130°C bajo N_2 , después se añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 250 mg, 1,30 mmol) gota a gota a la mezcla a 130°C. Se calentó la mezcla a la misma temperatura durante 4 horas. Tras enfriar, a la mezcla se le añadió ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 113 mg del compuesto del título:

EM (ESI) m/z 298 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 296 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

25 ETAPA 3. 4-((1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il]carbonil)amino)etil}benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

30 EM (ESI) m/z 459 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 457 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

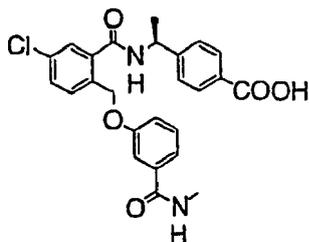
35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3):

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,85 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,23 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,18 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,13-5,15 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,3 Hz);

EM (ESI) m/z 445 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 443 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

EJEMPLO 19

45 ÁCIDO 4-((1S)-1-[(5-CLORO-2-((3-[(METILAMINO)CARBONIL]FENOXI)METIL)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



50 ETAPA 1. 5-cloro-2-[(3-[(metilamino)carbonil]fenoxi)metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 3-hidroxi-N-metilbenzamida (documento WO 2003018566):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J=8,4, 2,3$ Hz), 7,43-7,29 (3H, m), 7,12-7,08 (1H, m), 5,49 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,01 (3H, d, $J=4,9$ Hz). No se observó un pico de NH;

5 EM (ESI) m/z 334 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-({3-[(metilamino)carbonil]fenoxi}metil)benzoico

10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-({3-[(metilamino)carbonil]fenoxi}metil)benzoato de metilo (etapa 1):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,43-8,41 (1H, m), 7,89 (1H, s.a.), 7,70-7,63 (2H, m), 7,42-7,33 (3H, m), 7,12-7,09 (1H, m), 5,45 (2H, s), 2,75 (3H, d, $J = 4,5$ Hz). No se observó un pico de COOH;

15 EM (ESI) m/z 320 ($M + H$) $^+$, 318 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 3. 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-({3-[(metilamino)carbonil]fenoxi}metil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo

20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-({3-[(metilamino)carbonil]fenoxi}metil)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del ejemplo 1):

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,08 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,40-8,39 (1H, m), 7,83 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,61-7,54 (3H, m), 7,48 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,42-7,38 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,97-6,94 (1H, m), 5,21-5,04 (3H, m), 3,81 (3H, s), 2,75 (3H, d, $J = 4,5$ Hz), 1,41 (3H, d, $J = 7,1$ Hz);

EM (ESI) m/z 481 ($M + H$) $^+$, 479 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 4. ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-({3-[(metilamino)carbonil]fenoxi}metil)benzoil]amino]etil)benzoico

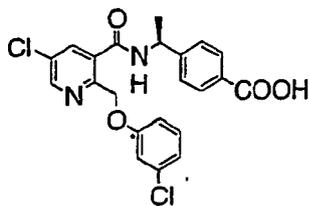
30 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-({3-[(metilamino)carbonil]fenoxi}metil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 3):

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,97-8,94 (1H, m), 8,31-8,29 (1H, m), 7,76-7,73 (2H, m), 7,47-7,14 (8H, m), 6,89-6,84 (1H, m), 5,08-4,94 (3H, m), 2,65 (3H, d, $J = 4,3$ Hz), 1,31 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó un pico de COOH;

EM (ESI) m/z 467 ($M + H$) $^+$, 465 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 20

40 ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-[(3-CLOROFENOXI)METIL]PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL}BENZOICO



45 ETAPA 1. ácido 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]nicotínico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 18 a partir de 3-clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (Organic letters, 2001, 3, 209) y 3-clorofenol:

50 EM (ESI) m/z 298 ($M + H$) $^+$, 296 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 2. 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]piridin-3-il]carbonil]amino]etil)benzoato de metilo

55 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]nicotínico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

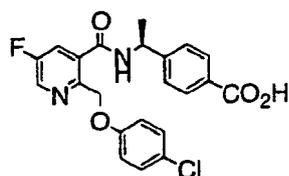
EM (ESI) m/z 459 ($M + H$) $^+$, 457 ($M - H$) $^-$.

ETAPA 3. ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil}benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((3-clorofenoxi)metil)piridin-3-il)carbonil)amino)etil}benzoato de metilo (etapa 2):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,73 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (1H, s), 6,85-6,75 (1H, m), 5,29-5,22 (2H, m), 5,20-5,00 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz);

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

EJEMPLO 21ÁCIDO 4-((1S)-1-((2-((4-CLOROFENOXI)METIL)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL}BENZOICOETAPA 1. 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo

A una disolución de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (5,2 g, 30 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió ácido sulfúrico conc. (0,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 30 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N a la mezcla. Se extrajo el conjunto con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar 3,2 g (25%) del compuesto del título:

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 3,0, 7,6 Hz), 3,98 (3H, s).

ETAPA 2. 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo

Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (etapa 1, 1,5 g, 7,91 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (914 mg, 0,79 mmol), ácido metilborónico (521 mg, 8,70 mmol) y carbonato de potasio (3,28 g, 23,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 110°C durante 20 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite (Celite (marca registrada) (tierra de diatomeas)) y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (de 20/1 a 4/1) para proporcionar 936 mg (64%) del compuesto del título:

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,49 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 3,0, 8,7 Hz), 3,94 (3H, s), 2,81 (3H, s).

ETAPA 3. 1-óxido de 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo

A una disolución enfriada (0°C) de 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo (etapa 2, 936 mg, 5,53 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (2,38 g, 13,8 mmol) y se agitó la suspensión de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante la adición de una disolución de tiosulfato de sodio sat. y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio sat. Se extrajo la mezcla completa con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1,12 g (cuant.) del compuesto del título:

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,40-8,03 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,3, 7,7 Hz), 3,96 (3H, s), 2,73 (3H, s).

ETAPA 4. 3-fluorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 18 a partir de 1-óxido de 5-fluoro-2-metilnicotinato de metilo (etapa 3):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,80-8,74 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 2,6, 6,6 Hz), 5,35 (2H, s).

ETAPA 5. ácido 2-((4-clorofenoxi)metil)-5-fluoronicotínico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 18 a partir de 3-fluorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (etapa 4) y 4-clorofenol:

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

ETAPA 6. 4-{{(1S)-1-[[2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il]carbonil]amino}etil}benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoronicotínico (etapa 5) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 2,8, 8,2 Hz), 7,35-7,20 (5H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,1 Hz), 5,36-5,23 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,12 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,93 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 7. ácido 4-{{(1S)-1-[[2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il]carbonil]amino}etil}benzoico

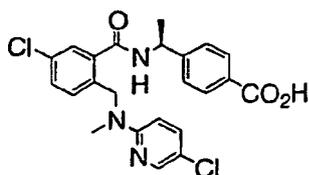
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-{{(1S)-1-[[2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il]carbonil]amino}etil}benzoato de metilo (etapa 6):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 2,9, 8,1 Hz), 7,38-7,20 (5H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 5,36-5,25 (1H, m), 5,22-5,10 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz);

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

EJEMPLO 22

ÁCIDO 4-{{(1S)-1-[[5-CLORO-2-[[5-CLOROPIRIDIN-2-IL](METIL)AMINO]METIL]BENZOIL}AMINO}ETIL}BENZOICO



ETAPA 1. 5-cloro-2-[[5-cloropiridin-2-il](metil)amino]metil}benzoato de metilo

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 46 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió 5-cloro-N-metilpiridin-2-amina (128 mg, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A la mezcla se le añadió 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (250 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó a 80°C durante 8 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) para proporcionar 102 mg (33%) del compuesto del título:

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,07 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,11 (3H, s).

ETAPA 2. ácido 5-cloro-2-[[5-cloropiridin-2-il](metil)amino]metil}benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[[5-cloropiridin-2-il](metil)amino]metil}benzoato de metilo (etapa 1):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,02-7,97 (1H, m), 7,93-7,89 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,98-4,89 (2H, s.a.), 3,29 (3H, s).

ETAPA 3. 4-{{(1S)-1-[[5-cloro-2-[[5-cloropiridin-2-il](metil)amino]metil]benzoil}amino}etil}benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[[5-cloropiridin-2-il](metil)amino]metil}benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

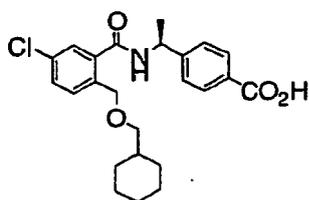
¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,6, 9,1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1, 8,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,42-5,27 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,69 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,92 (3H, s), 3,20 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 4. ácido 4-{(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil)amino}etil}benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4- {(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil)amino}etil}benzoato de metilo (etapa 3):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,54-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 2,6, 9,1 Hz), 7,31-7,25 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,43-5,30 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,21 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz);

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

EJEMPLO 23ÁCIDO 4-{(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(CICLOHEXILMETOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL}BENZOICOETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

A una disolución de terc-butóxido de potasio (533 mg, 4,75 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron ciclohexilmetanol (594 mg, 5,20 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml), 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (250 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidificó la disolución resultante con una disolución de ácido clorhídrico 2 N (pH de aproximadamente 2) a 0°C. Se extrajo con diclorometano, se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 302 mg de ácido 5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoico en bruto. Se convirtió este ácido carboxílico en 132 mg (31%) del compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1:

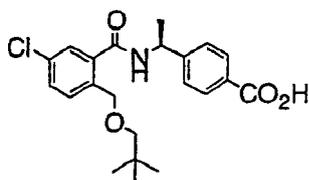
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,13-8,03 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,48-5,29 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,26-3,10 (2H, m), 1,75-1,54 (6H, m), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,50-1,35 (1H, m), 1,23-1,05 (2H, m), 0,93-0,73 (2H, m).

ETAPA 2. ácido 4-{(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoil)amino]etil}benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,3, 8,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,48-5,33 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,29-3,12 (2H, m), 1,74-1,58 (6H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,53-1,33 (1H, m), 1,26-1,08 (2H, m), 0,93-0,78 (2H, m);

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

EJEMPLO 24ÁCIDO 4-{(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(2,2-DIMETILPROPOXI)METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL}BENZOICOETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 23 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo a través de ácido 5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoico como producto intermedio:

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,12-8,00 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,3, 8,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,46-5,33 (1H, m), 4,53 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz), 0,84 (9H, s).

10 ETAPA 2. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoico

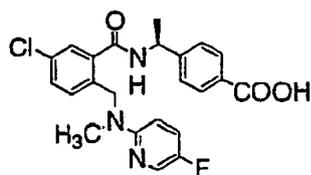
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1):

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,13-8,05 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,49-5,34 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,84 (9H, s);

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

20 EJEMPLO 25

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-2-IL)(METIL)AMINO]METIL]BENZOIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



25

ETAPA 1. 5-fluoro-N-metilpiridin-2-amina

- 30 A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 117,8 mg, 4,91 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió una disolución de 5-fluoropiridin-2-amina (500 mg, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (696,9 mg, 4,91 mmol) a -40°C y se dejó reposar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche con agitación. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua y se extrajo la mezcla completa con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para proporcionar 129 mg (23%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,28-7,17 (1H, m), 6,34 (1H, dd, J = 3,5, 9,1 Hz), 2,90 (3H, d, J = 5,1 Hz).

40 ETAPA 2. 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 22 a partir de 2-(bromoetil)-5-clorobenzoato de metilo y 5-fluoro-N-metilpiridin-2-amina (etapa 1):

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,00 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz) 7,25-7,16 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 3,3, 9,2 Hz), 5,05 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,11 (3H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil]amino]etil]benzoato de metilo

- 50 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en las etapas 2 y 6 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoato de metilo (etapa 2) a través de ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoico como producto intermedio:

- 55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,32 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31-7,19 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 3,3, 9,4 Hz), 5,43-5,25 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,90 (3H, s), 3,17 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,2 Hz).

ETAPA 4. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil]amino]etil]benzoico

- 60 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-

[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,35 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 8,3 Hz), 7,33-7,21 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 3,3, 9,4 Hz), 5,42-5,32 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,69 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,19 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,2 Hz);

EM (ESI) m/z 442 (M + H) $^+$, 440 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 26

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(3-FLUOROFENOXI)METIL]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 2,5-dicloronicotinato de etilo

A una disolución de ácido 2,5-dicloronicotínico (30 g, 0,16 mol) en tolueno (100 ml) se le añadieron etanol (50 ml) y ácido sulfúrico conc. (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 130°C durante 3 días con agitación. Después se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio sat. Se extrajo la mezcla completa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar 34 g (cuant.) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,48 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,44 (2H, dd, J = 7,1, 14,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 2. 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo

Se sometió una mezcla de 2,5-dicloronicotinato de etilo (etapa 1, 10 g, 0,045 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5,2 g, 4,5 mmol), trimetilboroxina (5,65 g, 0,045 mmol) y carbonato de potasio (18,66 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (que contenía agua al 10%, 100 ml) a reflujo durante 7 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (de 50/1 a 20/1) para proporcionar 3,41 g (38%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,57 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,5 Hz), 4,39 (2H, dd, J = 7,1, 14,2 Hz), 2,81 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 3. 1-óxido de 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 21 a partir de 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo (etapa 2):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,42 (2H, dd, J = 7,1, 14,2 Hz), 2,75 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 4. 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotinato de etilo

A una disolución de 1-óxido de 5-cloro-2-metilnicotinato de etilo (etapa 3, 4,1 g, 19 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió anhídrido del ácido trifluorometanoacético (4 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de ácido clorhídrico 2 N (30 ml) con agitación. Tras 30 min, se extrajo la mezcla completa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (de 20/1 a 4/1) para proporcionar 840 mg (20%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,06 (2H, s), 4,42 (2H, dd, J = 7,1, 14,9 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 5. 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotinato de etilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotinato de etilo (etapa 4, 340 mg, 1,59 mmol), 3-fluorofenol (325 mg, 2,90 mmol) y trifetilfosfina (761 mg, 2,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una disolución al 40% de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (506 mg, 2,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo la mezcla completa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para proporcionar 300 mg (56%) del compuesto del título:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27-7,15 (1H, m), 6,80-6,63 (3H, m), 5,49 (2H, s), 4,37 (2H, dd, J = 7,1, 14,2 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz).

ETAPA 6. ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotínico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotinato de etilo (etapa 5):

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

ETAPA 7. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]nicotínico (etapa 6) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

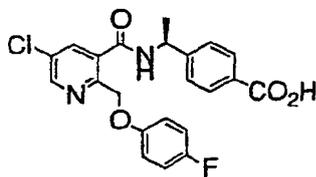
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34-7,14 (4H, m), 6,76-6,65 (2H, m), 6,65-6,56 (1H, m), 5,34-5,20 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,12 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,91 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).

ETAPA 8. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 7):

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,1, 15,8 Hz), 6,83-6,60 (3H, m), 5,24 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,18 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,16-5,03 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz);

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

EJEMPLO 27ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[(4-FLUOROFENOXI)METIL]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICOETAPA 1. ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]nicotínico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 18 a partir de 3-clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (etapa 1 del ejemplo 18) y 4-fluorofenol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,73-8,62 (1H, s.a.), 8,30-8,19 (1H, s.a.), 6,98-6,80 (4H, m), 5,47 (2H, s).

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]nicotínico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 5 del ejemplo 1):

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34-7,27 (3H, m), 7,02-6,91 (2H, m), 6,87-6,78 (2H, m), 5,34-5,22 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,10 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,92 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).

5 **ETAPA 3. ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico**

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 a partir de 4- [(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2):

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,28 (3H, m), 7,03-6,94 (2H, m), 6,92-6,83 (2H, m), 5,37-5,24 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,12 (1H, d, J = 10,3 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,0 Hz);

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

15 Ejemplo experimental

Se realizaron los ensayos de AMPc en transfectante de EP₄ humano usando el método descrito anteriormente. En la tabla 1 se resumen los resultados de estos estudios.

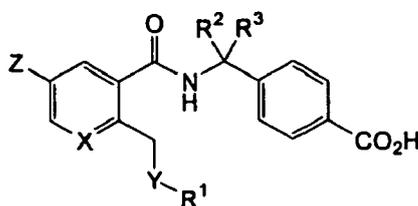
20 Tabla 1. Resultados de los ensayos de AMPc en transfectante de EP₄ humano

Compuesto	Cl ₅₀ de AMPc (nM)
EJEMPLO 1; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	19
EJEMPLO 2; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	11
EJEMPLO 3; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	7,5
EJEMPLO 4; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	15
EJEMPLO 5; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	23
EJEMPLO 6; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	30
EJEMPLO 7; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	15
EJEMPLO 8; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	17
EJEMPLO 9; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	41
EJEMPLO 10; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	24
EJEMPLO 11; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	16
EJEMPLO 12; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	22
EJEMPLO 13; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	8,3
EJEMPLO 14; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil]amino]etil]benzoico	380
EJEMPLO 15; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil]benzoil]amino]etil]benzoico	160
EJEMPLO 16; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclopentiloxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	470
EJEMPLO 17; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(isobutoximetil]benzoil]amino]etil]benzoico	180
EJEMPLO 18; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico	22
EJEMPLO 19; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-[(metilamino)carbonil]fenoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	220
EJEMPLO 20; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico	17
EJEMPLO 21; ácido 4-[(1S)-1-[(2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico	48
EJEMPLO 22; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil]amino]etil]benzoico	68
EJEMPLO 23; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	10
EJEMPLO 24; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]benzoil]amino]etil]benzoico	120
EJEMPLO 25; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(metil)amino]metil]benzoil]amino]etil]benzoico	230
EJEMPLO 26; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico	56
EJEMPLO 27; ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico	91

Cl₅₀: la concentración del compuesto individual requerida para reducir la cantidad de ligando en un 50%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (1):



5

en la que

X es CH o N;

10

Y es NR⁴, O o S;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₃;

15

Z es H o halógeno;

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; o fenilo o un heterociclo de 4-7 miembros Het¹ que contiene o bien 1-4 átomos de N o bien 0-2 átomos de N y 1 átomo de O o 1 átomo de S en el anillo,

20

fenilo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alcanofilo C₂₋₅, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alquilitio C₁₋₄, nitro, amino, mono o di-(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, alcocicarbonilo C₁₋₄, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y un mono o di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; y

25

R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₃; o R² y R³ juntos forman una cadena de alquileo C₃₋₆;

o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es N.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CH.

- 35 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y es O o NR⁴, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es O.

- 40 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Z es halógeno.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; o fenilo o Het¹ que contiene o bien 1-2 átomos de N o bien 0-2 átomos de N y 1 átomo de O o 1 átomo de S en el anillo,

45

en el que fenilo o Het¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄ y alcanofilo C₂₋₅.

- 50 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹ es alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₄₋₆ o un grupo seleccionado de fenilo, piridilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirranilo, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₂ y ciano.

- 55 9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de F, Cl y metilo.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₃.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R² es H y R³ es metilo.
12. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- 5 ácido 4-[(1S)-1-({S-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-metilfenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 10 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,3-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 15 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3,4-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,4-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-clorofenoxi)metil]piridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
 20 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2-clorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3,5-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 25 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(4-clorofenoxi)metil]piridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(3-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,6-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 30 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2-fluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(2,5-difluorofenoxi)metil]benzoil}amino)etil]benzoico; y
 35 ácido 4-[(1S)-1-({2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-fluoropiridin-3-il}carbonil)amino]etil]benzoico;
 o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable adecuado.
- 45 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13 ó 14, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de estados patológicos mediados por prostaglandina en un sujeto mamífero.
- 50 16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, que comprende además otro agente farmacológicamente activo.
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en un método para tratar estados patológicos mediados por prostaglandina en un sujeto mamífero.
- 55 18. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la preparación de un medicamento eficaz en el tratamiento de estados patológicos mediados por prostaglandina en un sujeto mamífero.