

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 742**

51 Int. Cl.:

C07C 255/57	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07C 233/81	(2006.01)
C07D 239/26	(2006.01)	C07C 235/42	(2006.01)
C07C 235/56	(2006.01)		
A61K 31/192	(2006.01)		
A61K 31/277	(2006.01)		
A61K 31/4418	(2006.01)		
A61K 31/4453	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 19/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014 PCT/EP2014/052437**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO2014122267**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014 E 14706498 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2953927**

54 Título: **Benzamidas sustituidas con actividad hacia receptores EP4**

30 Prioridad:

07.02.2013 EP 13382037
27.02.2013 US 201361770096 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2017

73 Titular/es:

DRACONIS PHARMA, S.L. (100.0%)
C/ Innovacio, 2
08225 Terrassa - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

VIRGILI BERNADÓ, MARINA;
CARCELLER GONZALEZ, ELENA y
SALAS SOLANA, JORDI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 615 742 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

Benzamidas sustituidas con actividad hacia receptores EP4.

Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de los ligandos del receptor EP4. Más específicamente, se refiere a compuestos de fórmula general (I) que tienen gran afinidad y selectividad por el receptor EP4. La invención también se refiere al procedimiento para su preparación, a su uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP4 así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Antecedentes de la invención

Los prostanoideos son una familia de eicosanoides que comprenden las prostaglandinas (PG), las prostaciclina (PGI) y los tromboxanos (Tx). Sus receptores pertenecen a la superfamilia de receptores de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y pueden agruparse en cinco clases, concretamente, prostaglandina D (DP), prostaglandina E (EP), prostaglandina F (FP), prostaglandina I (IP) y tromboxano A (TP) basándose en su sensibilidad a cinco prostanoideos que se producen de manera natural, PGD2, PGE2, PGF2[alfa], PGI2 y TxA2, respectivamente (Coleman, R. A., 2000).

Las prostaglandinas son pequeños mediadores inflamatorios potentes que se generan mediante la liberación de ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos de membrana. Posteriormente, las enzimas ciclooxigenasa y prostaglandina sintasa metabolizan el AA para dar prostaglandinas que desempeñan papeles fundamentales en la modulación de sistemas fisiológicos, tales como el SNC y las respuestas inflamatorias e inmunitarias.

Las prostaglandinas contribuyen a la sensibilización de neuronas nociceptivas periféricas y centrales durante la inflamación periférica (Dirig y Yaksh, 1999) y desempeñan un papel importante en la patogénesis de dolor neuropático tras lesión nerviosa (Syriatowicz *et al.* 1999; Samad *et al.*, 2002; Ma y Eisenach, 2003).

Se considera que la prostaglandina E2 (PGE2) es el prostanoides pronociceptivo predominante. Guay y colaboradores, analizando las concentraciones de diferentes prostaglandinas en el líquido cefalorraquídeo, encontraron que PGE2 era el prostanoides más prevalente y mostraba el mayor aumento tras inflamación periférica inducida por carragenanos (Guay *et al.*, 2004). PGE2 se genera en la mayoría de células en respuesta a lesión mecánica, térmica o química y ataque inflamatorio, dando como resultado sensibilización o activación directa de terminaciones nerviosas sensitivas cercanas. Su producción requiere la actividad de al menos una de las dos isoformas de ciclooxigenasa, COX-1 expresada de manera constitutiva o COX-2 que es inducible y particularmente relevante para la formación de PGE2 inducida por inflamación. Por tanto, los inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2 e inhibidores selectivos de COX-2 proporcionan un buen alivio del dolor. Sin embargo, el uso a largo plazo está asociado con efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares, respectivamente.

Los componentes posteriores de la cascada inflamatoria podrían ser un enfoque alternativo para el tratamiento del dolor asociado con PGE2. PGE2 se une a cuatro receptores acoplados a proteína G diferentes denominados EP1, EP2, EP3 y EP4 (Narumiya *et al.*, 1999).

Estudios que emplean antagonistas sugieren que el bloqueo de los receptores EP1, EP2, EP3 o EP4 puede reducir determinados tipos de dolor (Oka *et al.* 1997; Lin *et al.*, 2006). Entre estos receptores de PGE2, la mayoría de los estudios de descubrimiento de fármacos se han centrado en la modulación del receptor EP4. Se ha asociado el receptor EP4 en diversos modelos de respuesta inmunitaria, inflamación, hipoxia, daño de órganos, autoinmunidad, catabolismo óseo y trasplante (M. Zimecki, 2012), revelando la utilidad terapéutica de la aplicación de bien agonista o bien antagonista del receptor EP4.

El receptor EP4 se acopla principalmente a Gs y media el aumento transitorio en la concentración de AMPc intracelular. A su vez, AMPc activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila después proteínas efectoras posteriores, en particular la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB). Además, se ha descrito una proteína asociada al receptor EP4 (EPAP) que se une al dominio citoplasmático carboxilo-terminal largo y único del receptor EP4 para participar en la señalización antiinflamatoria (Takayama, K. *et al.* 2006). Además, los receptores de EP4 activan la vía de señalización para la activación de la fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) (Fujino H., 2003). La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico que conduce a la destrucción de hueso y cartílago. Un conjunto sustancial de pruebas sugiere que la prostaglandina E2 (PGE2) contribuye a la patogénesis de AR y continúan usándose fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la síntesis de PGE2 y otros prostanoideos, en el tratamiento de esta enfermedad.

McCoy y colaboradores examinaron ratones que carecían de cada uno de los cuatro receptores de PGE2 (EP) conocidos tras la generación de artritis inducida por anticuerpos contra colágeno, un modelo animal de AR. La delección homocigota de los receptores EP1, EP2 o EP3 no afectó al desarrollo de artritis, mientras que los ratones deficientes en el receptor EP4 mostraron una disminución de la incidencia y la gravedad de la enfermedad. Estos animales también mostraron una inflamación reducida tal como se evaluó mediante los niveles de IL-6 y amiloide A

sérico circulantes. La histopatología articular de animales *EP4*^{-/-} reveló una destrucción ósea, pérdida de proteoglicanos y descomposición del colágeno tipo II en cartilago reducidas en comparación con ratones *EP4*^{+/+}. Además, hígado y macrófagos aislados de animales *EP4*^{-/-} produjeron significativamente menos IL-1 β e IL-6 que las muestras control. Por tanto, PGE2 contribuye a la progresión de la enfermedad al menos en parte uniéndose al receptor EP4. Los antagonistas de este receptor podrían proporcionar, por tanto, agentes novedosos para el tratamiento de AR. (McCoy *et al.* 2002).

Estudios recientes que implican administración parenteral de varios antagonistas de EP4 (AH-23848, CJ-023423, CJ-042794, MF-498, ONO-AE3-208) han demostrado claramente una implicación principal de los receptores EP4 en modelos de inflamación en animales pequeños. Se suprimieron notablemente el dolor articular, la hiperalgesia mecánica y térmica y el edema, a menudo de manera equivalente a la eficacia de inhibidores selectivos de COX-2 tales como rofecoxib (Jones *et al.*, 2009). Estas son otras pruebas de que los antagonistas de EP4 podrían proporcionar agentes novedosos para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

Dos subconjuntos distintos de células T cooperadoras (TH), TH1 y TH17, median el daño tisular y la inflamación en modelos en animales de diversas enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis y otros trastornos alérgicos de la piel. Estos hallazgos experimentales y la implicación de estos subconjuntos de TH en enfermedades humanas, sugieren la necesidad de medidas farmacológicas para manipular estos subconjuntos de TH. Yao C. y colaboradores mostraron que la prostaglandina E2 (PGE2) que actúa sobre su receptor EP4 en células T y células dendríticas no solo facilita la diferenciación celular de TH1 sino que también amplifica la expansión celular de TH17 mediada por interleucina 23 *in vitro*. La administración de un antagonista selectivo de EP4 *in vivo* disminuye la acumulación tanto de células TH1 como TH17 en ganglios linfáticos regionales y suprime la progresión de diferentes enfermedades en ratones sometidos a encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, hipersensibilidad de contacto o modelo de colitis (Yao C., 2009 y 2013) y diferentes modelos de artritis reumatoide (Chen Q., 2010). Por tanto, la señalización de PGE2-EP4 promueve la inflamación inmunitaria a través de la diferenciación de TH1 y la expansión de TH17 y el antagonismo de EP4 ha sido propuesto como una diana farmacológica muy prometedora para inmunomodulación y puede ser terapéuticamente útil para diversas enfermedades inmunitarias (Yao C. *et al.* 2009).

Puede tener lugar comunicación cruzada entre las vías de señalización canónicas descritas anteriormente y varias vías adicionales se pueden activar en algunas células. Una de las más importantes de estas es la reciente demostración de que los receptores de EP1, EP2 y EP4 pueden transactivar el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que está implicado en proliferación, invasión, resistencia a la apoptosis, angiogénesis y metástasis, todos ellos están asociados con el desarrollo de tumores (Wu, W. *et al.* 2010). La angiogénesis está estrechamente relacionada con manifestaciones clínicas de enfermedades no neoplásicas tales como algunas enfermedades autoinmunes (psoriasis, artritis reumatoide, ...), degeneración macular relacionada con la edad y aterosclerosis (Folkman J., 2007, Heidenreich R., 2009).

La evidencia acumulada indican que niveles elevados de prostaglandina E2 (PGE2) pueden aumentar la proliferación de células epiteliales intestinales y por tanto desempeñan un papel en la tumorigénesis colorrectal. PGE2 ejerce su efecto a través de cuatro subtipos de receptores de PGE acoplados a proteínas G (EP), denominados EP1, EP2, EP3 y EP4. Se requiere una fosforilación de cinasas reguladas extracelulares (ERK1/2) aumentada para que PGE2 estimule la proliferación celular de células de cáncer de colon humano. Cherukuri y colaboradores proporcionan pruebas de que L-161,982, un antagonista selectivo del receptor EP4, bloquea completamente la fosforilación de ERK inducida por PGE2 y la proliferación celular de células HCA-7. Concluyeron que *egr-1* es un gen diana de PGE2 en células HCA-7 y está regulado mediante la ruta de EP4/ERK/CREB recién identificada (Cherukuri *et al.*, 2007). Estos resultados respaldan la noción de que antagonizar los receptores EP4 puede proporcionar un enfoque terapéutico novedoso para el tratamiento de cáncer de colon.

Los antagonistas del receptor EP4 pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de migraña puesto que se ha observado que los antagonistas de EP4 bloquean la relajación inducida por PGE₂ de la arteria cerebral media aislada de ser humano (Davis *et al.*, 2004; Maubach *et al.*, 2009) y se ha ampliado la imagen para incluir la interacción de PGE₂ endógena con liberación de péptido relacionado con el gen de la calcitonina de nervios trigéminos (Maubach *et al.*, 2009).

Chuang y colaboradores hallaron que MF191, un antagonista selectivo del receptor EP4, puede tener efectos sobre el urotelio de la vejiga y células inflamatorias y suprime la hiperactividad de la vejiga inducida por CYP o PGE 2 (Chuang *et al.*, 2012). Los antagonistas del receptor EP4 pueden ser útiles para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

Aplicaciones terapéuticas adicionales para antagonistas de EP4 son la modulación del reflejo tusígeno (Maher *et al.* 2010), el tratamiento para endometriosis en mujeres (Lee *et al.* 2010) y la enfermedad de Alzheimer (Wei *et al.*, 2010).

Basándose en los resultados mencionados anteriormente que provienen de estudios con animales y seres humanos, se ha identificado el receptor EP4 como una diana selectiva para el desarrollo de nuevas terapias potenciales para el tratamiento de aquellos trastornos en los que está implicada la acción de PGE2. En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de agonistas y antagonistas del receptor EP4, se está dirigiendo un gran esfuerzo a hallar

ligandos selectivos. A pesar de intensos esfuerzos de investigación en esta área, se han notificado muy pocos compuestos con actividad de EP4 selectiva.

Ejemplos de compuestos con actividad hacia receptores EP4 se divulgan en los documentos EP2172447, WO2011102149 o WO2008071736.

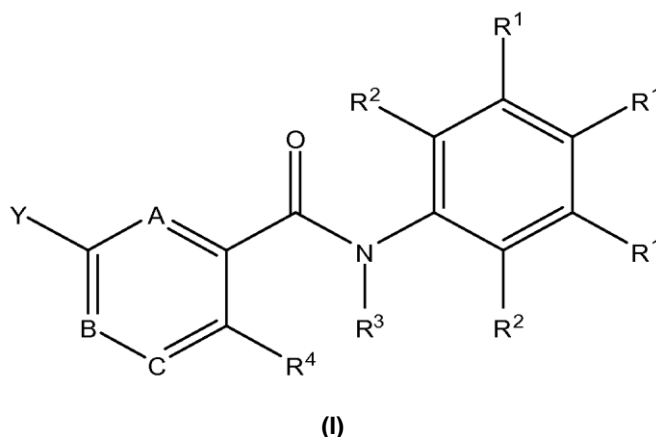
- 5 Existe por tanto todavía la necesidad de hallar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor EP4, que sean tanto eficaces como selectivos, que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción y que muestren un buen perfil toxicológico.

- 10 La presente invención proporciona mediante la presente memoria algunos compuestos novedosos que se ajustan con las propiedades mencionadas anteriormente.

Objeto de la invención

La presente invención divulga compuestos novedosos con gran afinidad por los receptores EP4 que podrían usarse para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con EP4.

Específicamente, es un objeto de la invención un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

- 20 cada R^1 puede ser un $-\text{COOH}$; un H; un halógeno; un tetrazol; un $-\text{SO}_2\text{-NH-C(=O)-R'}$; un $-\text{C(=O)NH-SO}_2\text{-R'}$; o un $-\text{SO}_2\text{-OH}$ con la condición de que solo uno de ellos debe representar siempre un $-\text{COOH}$; o tetrazol o $-\text{SO}_2\text{-NH-C(=O)-R'}$ o $-\text{C(=O)NH-SO}_2\text{-R'}$ o $-\text{SO}_2\text{-OH}$,

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; un halógeno; alquilo C_{1-6} ; u $-\text{O-}$ alquilo C_{1-6} , con la condición de que al menos un R^2 debe ser diferente de H

R^3 se selecciona de H; o un alquilo C_{1-6} ;

R^4 es un halógeno o un alquilo C_{1-6} ;

- 25 **A**, **B** y **C** representan independientemente un CR^a o un N;

Y es un $-\text{NR}^5\text{R}^6$; un $-\text{OR}^7$; un fenilo, sustituido opcionalmente con al menos un R^b ; un bencilo sustituido opcionalmente con al menos un R^b ; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con al menos un R^b , que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; un alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} ; o un alquilo C_{2-6} ;

- 30 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H; un alquilo C_{1-6} ; un bencilo; un cicloalquilo C_{3-6} ; $-\text{alquilen C}_{1-4}-\text{cicloalquilo C}_{3-6}$; o $-\text{alquilen C}_{1-4}-\text{alquioxilo C}_{1-6}$;

R^7 es un H, un alquilo C_{1-6} , un bencilo sustituido opcionalmente con al menos un R^c ; o un $-\text{alquilen C}_{1-4}-\text{cicloalquilo C}_{3-6}$;

R' se selecciona independientemente de un hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; un fenilo sustituido opcionalmente; o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

- 35 R^a es un H o un alquilo C_{1-6} ;

cada R^b es independientemente un H; un alquilo C_{1-6} ; un halógeno; un $-\text{CN}$; un trihalo-alquilo C_{1-6} ; un $-\text{CONR}^8\text{R}^9$; un $-\text{OR}^{10}$ o $-\text{alquilen C}_{1-4}-\text{OR}^{11}$;

cada R^c es independientemente un H; un alquilo C_{1-6} ; o un halógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de H; o un alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H; o un alquilo C_{1-6} ;

5 con la condición de que cuando R^1 es COOH en posición meta y R^2 es bien metilo o bien Cl o cuando R^1 es COOH en posición para y R^2 es metilo, R^7 no es metilo y R^4 no es Br

y con la condición de que cuando R^1 es un tetrazol la circunstancia donde Y es metoxi o pirrolidinilo y R^4 es Br o Cl no es posible y las sales y solvatos del mismo.

También es un objeto de la invención el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

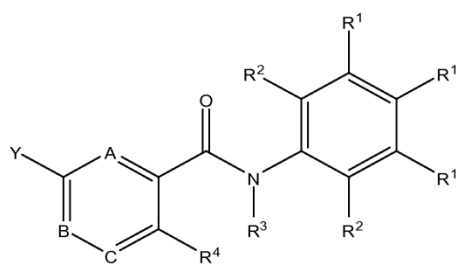
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para su uso como medicamento.

10 Aún otro objeto de la invención es un compuesto de fórmula general (I) para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP4. Esto incluye pero no se limita a enfermedades tales como dolor relacionado con inflamación incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña; trastornos relacionados con la motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento de tumores metastásicos; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas; enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel tales como, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis; enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular tales como conjuntivitis; trastornos pulmonares incluyendo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiaquía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal; trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, piroxia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis, especialmente osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis, especialmente urolitiasis, carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

45 Es otro objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

cada R^1 puede ser un $-\text{COOH}$; un H; un halógeno; un tetrazol; un $-\text{SO}_2\text{-NH-C(=O)-R'}$; un $-\text{C(=O)NH-SO}_2\text{-R'}$; o un $-\text{SO}_2\text{-OH}$ con la condición de que solo uno de ellos debe representar siempre un $-\text{COOH}$; o tetrazol o $-\text{SO}_2\text{-NH-C(=O)-R'}$ o $-\text{C(=O)NH-SO}_2\text{-R'}$ o $-\text{SO}_2\text{-OH}$,

- 5 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; un halógeno; alquilo C_{1-6} ; u $-\text{O}-\text{alquilo}$ C_{1-6} , con la condición de que al menos un R^2 debe ser diferente de H R^3 se selecciona de H; o un alquilo C_{1-6} ;

R^4 es un halógeno o un alquilo C_{1-6} ;

A, B y C representan independientemente un CR^a o un N;

- 10 Y es un $-\text{NR}^5\text{R}^6$; un $-\text{OR}^7$; un fenilo, sustituido opcionalmente con al menos un R^b ; un bencilo sustituido opcionalmente con al menos un R^b ; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con al menos un R^b , que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; un alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} ; o un alquilo C_{2-6} ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H; un alquilo C_{1-6} ; un bencilo; un cicloalquilo C_{3-6} ; $-\text{alquilen}$ C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} ; o $-\text{alquilen}$ C_{1-4} -alquiloxilo C_{1-6} ;

- 15 R^7 es un H, un alquilo C_{1-6} , un bencilo sustituido opcionalmente con al menos un R^c ; o un $-\text{alquilen}$ C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} ;

R' se selecciona independientemente de un hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; un fenilo sustituido opcionalmente; o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^a es un H o un alquilo C_{1-6} ;

- 20 cada R^b es independientemente un H; un alquilo C_{1-6} ; un halógeno; un $-\text{CN}$; un trihalo-alquilo C_{1-6} ; un $-\text{CONR}^8\text{R}^9$; un $-\text{OR}^{10}$ o $-\text{alquilen}$ C_{1-4} - OR^{11} ;

cada R^c es independientemente un H; un alquilo C_{1-6} ; o un halógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de H; o un alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H; o un alquilo C_{1-6} ;

- 25 con la condición de que cuando R^1 es COOH en posición meta y R^2 es bien metilo o bien Cl o cuando R^1 es COOH en posición para y R^2 es metilo, R^7 no es metilo y R^4 no es Br

y con la condición de que cuando R^1 es un tetrazol la circunstancia en la que Y es metoxi o pirrolidinilo y R^4 es Br o Cl no es posible y las sales y solvatos de los mismos.

- 30 En una realización particular de la invención en los compuestos de fórmula (I) cuando R^1 es COOH ambos R^2 son metilos, R^4 es metilo e Y es una piperidina sustituida por un R_b , luego R_b no representa un OR^{10} siendo R^{10} un hidrógeno.

Otra realización particular de la invención viene representada por compuestos de fórmula (I) en la que Y es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con al menos un R^b . En esta realización, el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros no es una piperidina o una pirrolidina.

- 35 También están incluidos dentro del alcance de la invención los isómeros, polimorfos, isótopos, sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula (I). Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) en la totalidad de la presente memoria descriptiva incluye una referencia a cualquier isómero, polimorfo, isótopo, sal, solvato o profármaco de tal compuesto de fórmula (I).

- 40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas físicas, es decir formas amorfas y cristalinas. Además, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos pueden distinguirse mediante diversas propiedades físicas bien conocidas en la técnica tales como patrón de difracción de rayos X, punto de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, están incluidas dentro del alcance de la invención.

- 45 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como varios isómeros ópticos y/o varios diastereoisómeros. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden resolverse mediante técnicas convencionales de resolución óptica para dar isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede llevarse a cabo con cualquier producto intermedio sintético quiral o con los productos de fórmula I. Los isómeros ópticamente puros también pueden obtenerse individualmente usando síntesis enantioespecífica. La presente invención cubre todos los
- 50 isómeros individuales así como mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas o mezclas de

diastereómeros), ya se obtengan mediante síntesis o mezclándolos físicamente.

Además, cualquier fórmula dada en la presente memoria pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas mediante las fórmulas dadas en la presente memoria excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada con emisión de fotones individuales (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede preferirse particularmente para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Además de la forma no marcada, todas las formas marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula I están incluidas dentro del alcance de la invención.

“Halógeno” o “halo” tal como se hace referencia en la presente invención representan flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alquil(o)”, solo o en combinación, significa un radical acíclico, lineal o ramificado, que contiene preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. Cuando no se especifica una sustitución específica, los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos que consisten en hidroxilo, sulfhidrilo, metoxilo, etoxilo, amino, ciano, cloro y fluoro. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos está indicado mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, ‘alquilo C_{1-6} ’ se refiere a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive.

Un grupo de unión de “alquilen” contiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono y representa, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos está indicado mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, ‘alquilen C_{1-4} ’ se refiere a un alquilen de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive.

Un grupo de unión de “alquilenileno” contiene preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y representa, por ejemplo, etenileno, 1,3-propenileno, 1,4-but-1-enileno, 1,4-but-2-enileno. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos está indicado mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, ‘alquilenileno C_{2-4} ’ se refiere a alquilenileno de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive.

“Cicloalquilo” es preferiblemente un cicloalquilo monocíclico que contiene desde tres hasta seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos está indicado mediante el sufijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, ‘cicloalquilo C_{3-6} ’ se refiere a cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive.

El término “carbocíclico”, “anillo carbocíclico” y “carbociclilo” se refieren a un cicloalquilo mono o multicíclico saturado, insaturado o aromático solo formado por átomos de carbono.

Los términos “heterociclo”, “anillo heterocíclico” y “heterociclilo” se refieren a un cicloalquilo mono o multicíclico saturado, insaturado o aromático en el que uno o más átomos de carbono se reemplaza(n) por N, S u O. Los términos “heterociclo”, “sistema de anillos heterocíclico” y “heterociclilo” incluyen estructuras de anillos completamente saturadas tales como piperazinilo, dioxanilo, tetrahidrofurano, oxiranilo, aziridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo y otros. Los términos “heterociclo”, “sistema de anillos heterocíclico” y “heterociclilo” también incluyen estructuras de anillos parcialmente insaturadas tales como dihidrofurano, dihidropirrolilo, pirazolinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, cromanilo, dihidrotienilo y otros. Los términos “heterociclo”, “sistema de anillos heterocíclico” y “heterociclilo” también incluyen estructuras aromáticas tales como piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente.

El término “anillo heteroaromático” se refiere a un anillo heterocíclico aromático. Los ejemplos de “anillo heteroaromático” incluyen piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tionilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente.

El término “anillo” o “sistema de anillos” según la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituidos. Dichos sistemas de anillos pueden condensarse con otros sistemas de anillos carbocíclicos.

El término “anillo monocíclico” se refiere a un sistema de anillos compuesto por un único anillo.

El término “anillo policíclico” se refiere a un sistema de anillos compuesto por al menos dos anillos.

Debe entenderse el término “sal” como cualquier forma de un compuesto activo usado según esta invención en el que el dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye particularmente sales fisiológicamente aceptables. Debe entenderse este término como equivalente a “sales farmacéuticamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, particularmente aplicado o usado en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención - normalmente un ácido (desprotonado)- tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención -normalmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno- tal como un catión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados -particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

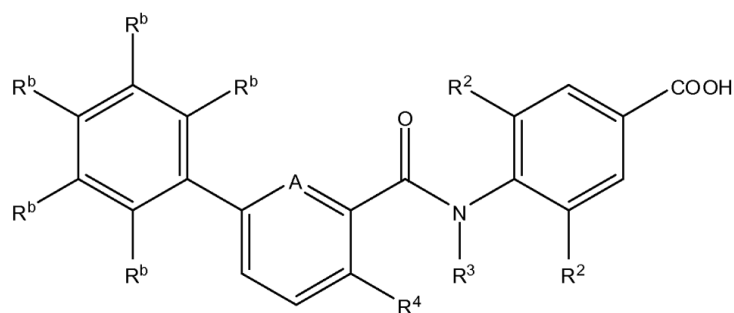
Debe entenderse que el término “solvato” según esta invención significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula (I) que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Los términos “prevención”, “que previene”, “preventivo” “prevenir” y “profilaxis” se refieren a la capacidad de un agente terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o afección antes de su aparición.

Los términos “tratar” o “tratamiento” significan al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con la afección que aqueja al sujeto, donde supresión y mejora se usan en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado con la afección que está tratándose, tal como dolor. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que la afección está completamente inhibida, finalizada, de manera que el sujeto no experimenta ya la afección.

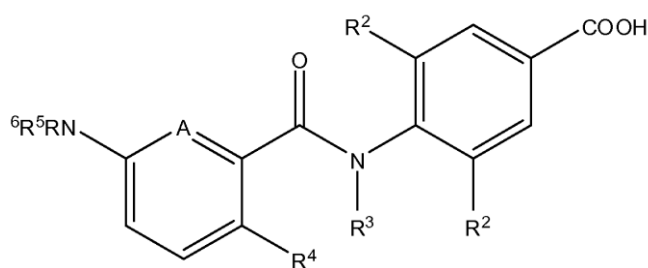
Una realización particular de los compuestos de la invención de fórmula (I) están representados mediante fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^b y **A** tienen los mismos significados que para la fórmula general (I).

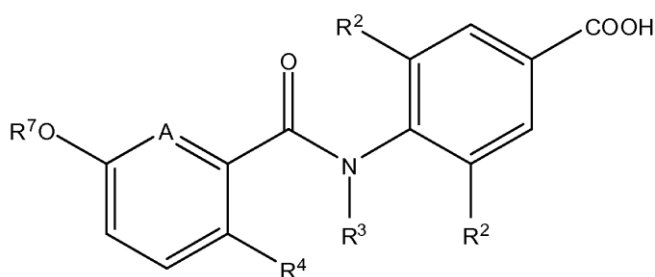
5 En otra realización particular de los compuestos de la invención de fórmula (I) están representados mediante fórmula general (Ib):



(Ib)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y **A** tienen los mismos significados que para la fórmula general (I).

10 Aún otra realización particular de la invención es aquella en la que los compuestos de fórmula (I) están representados mediante fórmula general (Ic):



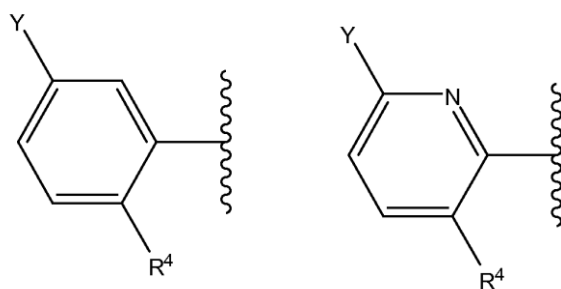
(Ic)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y **A** tienen los mismos significados que para la fórmula general (I).

15 En una realización preferida de la invención, un sustituyente R^1 es $-COOH$ y los otros dos sustituyentes R^1 son hidrógeno.

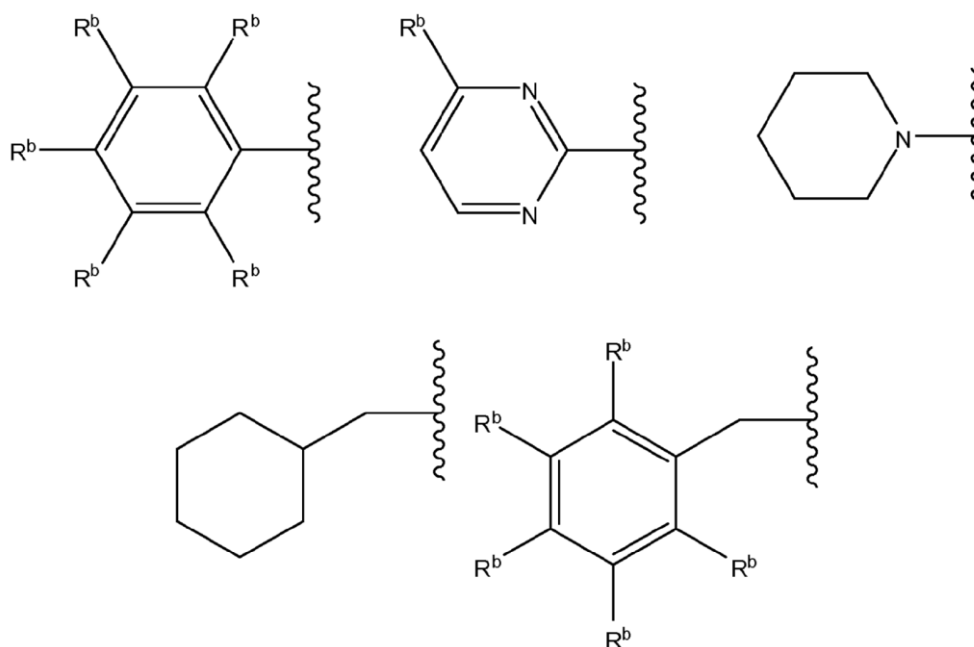
En otra realización preferida de la invención, cada R^2 se selecciona independientemente de H, metilo o Cl con la condición de que al menos un R^2 sea diferente de H.

En otra realización preferida, en los compuestos de la invención **A**, **B** y **C** son tales que dan lugar a un resto seleccionado de:



en los que Y tiene los mismos significados que para la fórmula general (I) y R^4 preferiblemente se selecciona independientemente de H, metilo o Cl.

- 5 Otra realización preferida está representada por compuestos de fórmula (I) en la que Y es un $-NR^5R^6$; un $-OR^7$ o uno de los siguientes grupos:



en los que R^5 , R^6 , R^7 y R^b tienen los mismos significados que para la fórmula (I).

Entre todos los compuestos abarcados por la fórmula general (I), se prefieren particularmente los siguientes compuestos:

- 10
- ácido 4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
 - ácido 4-(4-cloro-3'-(hidroximetil)bifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
 - ácido 4-(3'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
 - ácido 4-(3'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
 - ácido 4-(3'-ciano-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- 15
- ácido 3,5-dicloro-4-(3'-(hidroximetil)-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
 - ácido 3,5-dicloro-4-(3'-ciano-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
 - ácido 3,5-dicloro-4-(3'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
 - ácido 4-(3'-(hidroximetil)-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
 - ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;

- ácido 4-(2',5'-difluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2',5'-difluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2'-fluoro-5'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(3'-carbamoil-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- 5 • ácido 4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-(hidroximetil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-cianobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- 10 • ácido 3,5-dicloro-4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 4-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-3-metilbenzoico;
- ácido 3-cloro-4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-5-metilbenzoico;
- ácido 4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- 15 • ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3-cloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3-cloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-5-metilbenzoico;
- ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-3-metoxibenzoico;
- 20 • ácido 4-(5-(benciloxi)-2-clorobenzamido)-3,5-diclorobenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isopropoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-metoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)benzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-etoxibenzamido)benzoico;
- 25 • ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(neopentiloxi)benzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)benzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)benzamido)benzoico;
- ácido 4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)benzamido)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico;
- ácido 3-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-4-metilbenzoico;
- 30 • ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-2-metilbenzoico;
- ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-4-metilbenzoico;
- ácido 4-cloro-3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-4-metilbenzoico;
- ácido 3-(2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)-4-metilbenzoico;
- 35 • ácido 3-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-4-metilbenzoico;

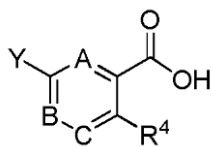
- ácido 3-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-4-isopropilbenzoico;
- ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-4-isopropilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)benzoico;
- ácido 3-cloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-5-metilbenzoico;
- 5 • ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-isobutoxipicolinamido)benzoico
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(ciclopropilmetilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(ciclopentilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 4-(6-(bencilamino)-3-cloropicolinamido)-3,5-diclorobenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-((2-etoxietil)(metil)amino)picolinamido)benzoico;
- 10 • ácido 4-(6-(butil(metil)amino)-3-cloropicolinamido)-3,5-diclorobenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(dietilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(propilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(piperidin-1-il)picolinamido)benzoico;
- 3,5-dimetil-4-(4-metil-3'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoato de sodio;
- 15 • ácido 4-(3'-cloro-5'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)benzoato de sodio;
- ácido 3,5-dicloro-4-(5-(ciclohexilmetil-2-metilbenzamido)benzoico;
- ácido 4-(5-bencil-2-clorobenzamido)-3,5-diclorobenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutilbenzamido)benzoico;
- 20 • ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-metilbenzamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-metilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-etilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-isobutilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-propilbenzamido)benzoico;
- 25 • ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-N-etilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-N-etilbenzamido)benzoico;
- 3-(5-(benciloxi)-2-clorobenzamido)-4-metilbenzoato de sodio;

y las sales, solvatos y profármacos del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la invención.

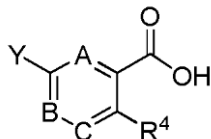
- 30 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida previamente continuará teniendo el significado definido previamente a menos que se indique lo contrario. Se exponen a continuación métodos de síntesis generales ilustrativos y luego se describe la preparación de compuestos de la invención específicos en más detalle en la Sección Experimental.

- 35 Por ejemplo, un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (I) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



(II)

con un compuesto de fórmula general (IV) o una forma protegida del mismo



(IV)

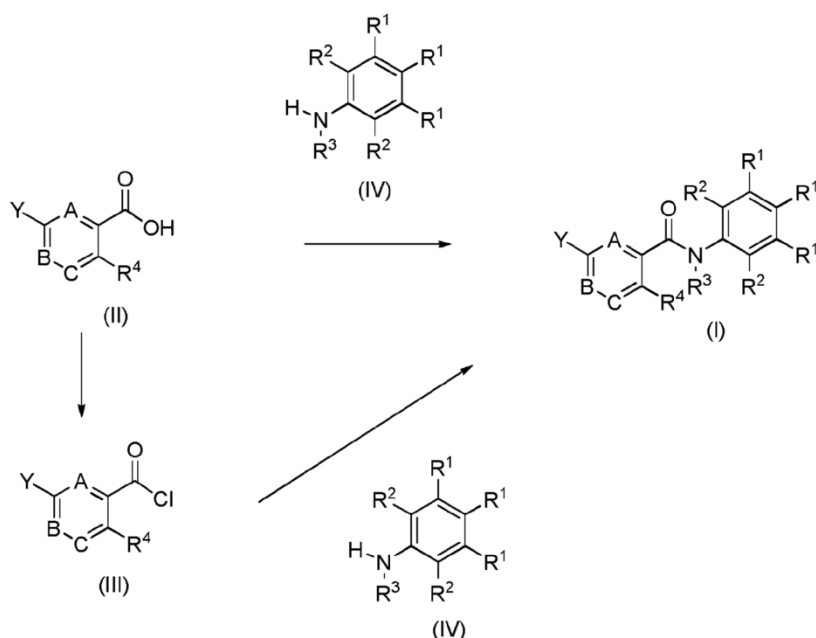
seguido si es necesario por la eliminación de cualquier grupo protector que pueda estar presente.

En general, se usa preferiblemente un compuesto de fórmula IV en forma protegida, es decir si R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, se usa el compuesto IV en forma protegida como un éster y por tanto el ácido debe desprotegerse tras la reacción de II con IV en condiciones convencionales; un conjunto adecuado de condiciones comprende el tratamiento del éster correspondiente con NaOH (al 10%), en tetrahidrofurano o metanol a aproximadamente 50°C .

Un compuesto de fórmula I así obtenido puede convertirse en una sal usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando R^1 en un compuesto de fórmula I es $-\text{CO}_2\text{H}$, puede obtenerse la sal de sodio, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido carboxílico correspondiente con terc-butoxido de sodio en metanol a temperatura ambiente.

El procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general I puede resumirse tal como sigue:

ESQUEMA A

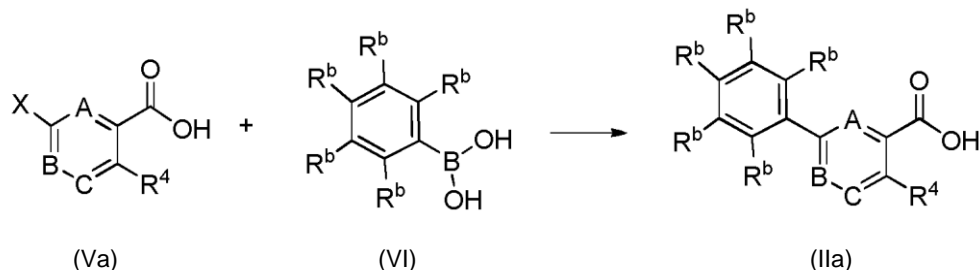


En el esquema anterior, A, B, C, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado definido previamente.

Con referencia al Esquema A, se preparan compuestos de fórmula I mediante procedimientos de acoplamiento de amida. Por ejemplo, el ácido (II) se acopla con la amina (IV) directamente, en presencia de un agente activantes tales como 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio (HATU), 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina/1-hidroxibenzotriazol (EDC/HOBt) o similares. Alternativamente, los ácidos (II) se activan como anhídridos o cloruros de ácido mixtos (III) y luego se acoplan con amidas (IV) en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o similares.

Los compuestos de partida de fórmula general (II) pueden prepararse de varias maneras. El procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general (IIa), en la que Y es un grupo fenilo, puede resumirse tal como sigue:

ESQUEMA B

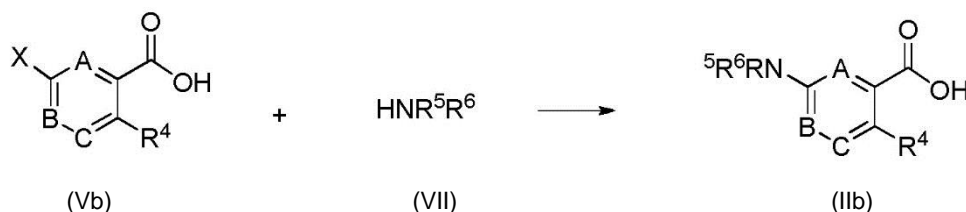


En el esquema anterior, X representa cloro o bromo y todos los sustituyentes restantes tienen los mismos significados tal como se definió previamente en relación con un compuesto de fórmula (I).

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa) incluyen métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki entre haloderivados (Va) y ácidos borónicos (VI) en presencia de una fuente de Pd y un ligando. Por ejemplo, se acoplan (Va) y (VI) mediante tratamiento con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd(PPh₃)₄) en presencia de una base tal como un carbonato de sodio en un disolvente, por ejemplo acetonitrilo a una temperatura, por ejemplo 80°C. Ejemplos de otra combinación de fuentes de Pd y ligandos son acetato de paladio (II) y trifenilfosfina, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Otras bases adecuadas son carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio o similares. Otros disolventes preferidos incluyen dioxano, tetrahidrofurano y piridina. La temperatura puede variarse desde temperatura ambiente hasta 130°C.

El procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general (IIb), en la que Y es un grupo R⁶R⁵N, puede resumirse tal como sigue:

ESQUEMA C

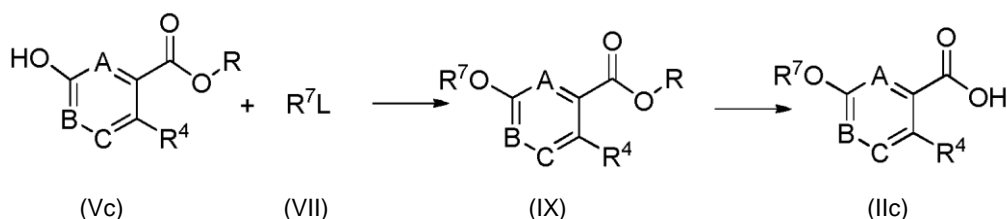


En el esquema anterior, X representa cloro o bromo y todos los sustituyentes restantes tienen los mismos significados tal como se definieron previamente en relación con un compuesto de fórmula (I).

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación un compuesto de fórmula (IIb) incluyen métodos convencionales para desplazamiento de halógeno de haloderivados (Vb) con aminas (VII). La reacción de desplazamiento puede llevarse a cabo, por ejemplo, calentando en un exceso de amina (VII) en presencia o sin disolvente con la ayuda de microondas o sin ellas a una temperatura entre temperatura ambiente y 170°C. Ambos reactivos también pueden acoplarse en condiciones conocidas de reacción de Buchwald-Hartwing.

El procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general (IIc), en la que Y es un grupo OR⁷, puede resumirse tal como sigue:

ESQUEMA D

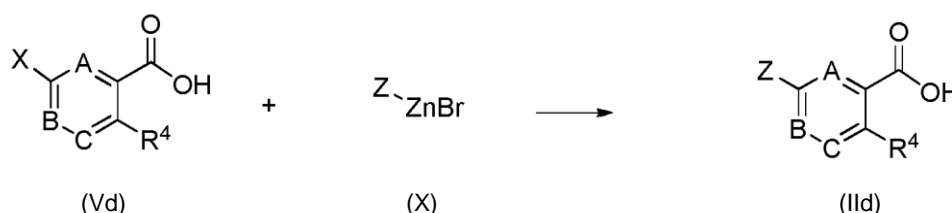


En el esquema anterior, L representa un buen grupo saliente, por ejemplo Cl, Br, I, tosilato, mesilato, triflato o fluorosulfonato, R es grupo alquilo y todos los sustituyentes restantes tienen los mismos significados tal como se

definieron previamente en relación con un compuesto de fórmula (I).

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (IIc) incluyen métodos convencionales para la alquilación de los compuestos de fórmula (Vc) con agentes alquilantes (VIII) para formar un éter (IX) seguido por hidrólisis del éster. La reacción de alquilación de los compuestos de fórmula (Vc) y (VIII) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida a temperatura ambiental o elevada, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o cesio. Finalmente se hidroliza el éster (IX) en condiciones convencionales para dar (IIc); un conjunto adecuado de condiciones comprende el tratamiento del éster correspondiente con NaOH (al 10%), en tetrahidrofurano o metanol a aproximadamente 50°C.

- 10 El procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general (IId), en la que Y es un grupo bencilo, alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, puede resumirse tal como sigue:



- 15 En el esquema anterior X, representa cloro o bromo, Z representa grupo bencilo, alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆ y todos los sustituyentes restantes tienen los mismos significados tal como se definieron previamente en relación con un compuesto de fórmula (I).

Las condiciones de reacción adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (IId) incluyen métodos convencionales para el acoplamiento de Negishi de un reactivo de organozinc (X) y un haluro de arilo o heteroarilo (Vd) en presencia de una fuente de Pd y un ligando. Por ejemplo, se acoplan (X) y (Vd) mediante tratamiento con acetato de paladio (II) y tri-terc-butilfosfina en un disolvente, por ejemplo N-metilpirrolidina a una temperatura, por ejemplo de 100°C. Otros complejos metálicos con, por ejemplo, Mg, Sn o Si también pueden usarse para este acoplamiento.

Los compuestos de fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (VI), (VII), (VIII) y (X), bien están disponibles comercialmente o bien pueden obtenerse mediante métodos convencionales.

- 25 Determinados sustituyentes en cualquiera de los productos intermedios de reacción descritos anteriormente y en los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros sustituyentes mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, ISBN 0-471-19031-4.

- 30 Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, puede variarse el orden preciso de las etapas de síntesis mediante las que se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Estará dentro de la experiencia del profesional en la técnica garantizar que los grupos o restos introducidos en una fase del procedimiento no se verán afectados por transformaciones y reacciones posteriores y seleccionar el orden de las etapas de síntesis por consiguiente. En algunos casos puede ser apropiado usar grupos protectores para impedir reacciones entre uno o más grupos o restos. Los expertos en la técnica están familiarizados con tales procedimientos (véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 10 1999) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994).

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por los receptores EP4. Por este motivo, son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades mediados por los receptores EP4.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para modular el dolor. Los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir el dolor asociado con varias afecciones patológicas que comprenden, entre otros, dolor relacionado con inflamación (Oka *et al.* 1997; Lin *et al.* 2006 y Jones *et al.* 2009) incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio incluyendo procedimientos dentales; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña y similares.

Además, mediante la inhibición de la contracción del músculo liso inducida por prostanoideos antagonizando los prostanoideos contráctiles o imitando los prostanoideos de relajación, los moduladores de EP4 pueden usarse en el tratamiento de trastornos relacionados con la motilidad (con o sin dolor) tales como trastornos gastrointestinales e

incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias (Chuang *et al.* 2012), dismenorrea y parto prematuro.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en trastornos de proliferación mediados por prostaglandinas tales como en retinopatía diabética y angiogénesis tumoral, cáncer (Cherukuri *et al.* 2007), la inhibición de transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento de tumores metastásicos.

Pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica) (Wei *et al.* 2010), neuroprotección/accidente cerebrovascular, glaucoma, pérdida ósea (osteoporosis) y la proporción de formación ósea (tratamiento de fracturas) y otras enfermedades óseas tales como enfermedad de Paget.

Los compuestos de la invención también son particularmente útiles para modular la respuesta inmunitaria y la inflamación (Zimecki *et al.*, 2012; Takayama *et al.*, 2006; McCoy *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2009; Yao C. *et al.*, 2009). Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para modular enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con una componente inflamatoria tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis (especialmente, osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis (especialmente, urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

Los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de migraña puesto que se ha observado que los antagonistas de EP4 bloquean la relajación inducida por PGE₂ de arteria cerebral media aislada de ser humano (Davis *et al.*, 2004; Maubach *et al.*, 2009) y se ha ampliado la imagen para incluir la interacción de PGE₂ endógena con liberación de péptido relacionado con el gen de la calcitonina de nervios trigéminos (Maubach *et al.*, 2009).

Los compuestos de la presente invención también pueden tener efecto sobre la modulación del reflejo tusígeno (Maher *et al.* 2010) y el tratamiento para endometriosis en mujeres (Lee *et al.* 2010).

En este sentido, el compuesto de fórmula general (I) para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP4. Esto incluye, pero no se limita a, enfermedades tales como dolor relacionado con inflamación incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña; trastornos relacionados con la motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento de tumores metastásicos; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas; enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel tales como, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis; enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular tales como conjuntivitis; trastornos pulmonares incluyendo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal; trasplante de órganos; otras afecciones con una componente inflamatoria tales como

enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis, especialmente osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis, especialmente urolitiasis, carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

Un aspecto relacionado se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por los receptores EP4 o en los que están implicados los receptores EP4.

En una realización, la enfermedad o el trastorno mediado por EP4 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña; trastornos relacionados con la motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento de tumores metastásicos; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrótico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas; enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel tales como quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis; enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular incluyendo conjuntivitis; trastornos pulmonares incluyendo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiaquía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal; trasplante de órganos; otras afecciones con una componente inflamatoria tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis, especialmente osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis especialmente urolitiasis, carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

Un aspecto de la invención relacionado con el uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I) es un método de tratamiento y/o profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por los receptores EP4 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I). En una realización, la enfermedad o el trastorno mediado por EP4 se selecciona del grupo que consiste en dolor relacionado con inflamación incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña; trastornos relacionados con la motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento de tumores metastásicos; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia,

hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas; enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel tales como quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis; enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular tales como conjuntivitis; trastornos pulmonares incluyendo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiaquía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal; trasplante de órganos; otras afecciones con una componente inflamatoria tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis, especialmente osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis, especialmente urolitiasis, carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

La cantidad de principio activo que debe administrarse al paciente depende del peso del paciente, el tipo de aplicación, la afección y la gravedad de la enfermedad. Normalmente, en seres humanos se administra de 1 a 1500 mg del compuesto activo diariamente en una o varias dosis.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los materiales auxiliares o aditivos pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para aplicación tópica o sistémica, particularmente para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son comprimidos, pastillas, chicles, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes. Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

Los compuestos de la invención están formulados como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones a la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Sección experimental

Se han usado las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

AcN: acetonitrilo

DCM: diclorometano

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

Et₂O: dietil éter

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

CL-EM: cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas

Mel: yodometano

MeOH: metanol

NMP: N-metilpirrolidona

5 Pd(AcO)₂: acetato de paladio

Pd(PPh₃)₄: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

PtBu₃: tri-terc-butilfosfina

THF: tetrahidrofurano

CCF: cromatografía en capa fina

10 t_R: tiempo de retención

UPLC: cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución

Se usó el siguiente método para determinar los espectros de CL-EM:

Método 1: Columna Acquity UPLC BEH C18 de Waters (1,7 µm, 2,1 mm x 50 mm), temperatura: 40°C, flujo: 0,5 ml/min, eluyente: ACN (A) / bicarbonato de amonio 10 mM (B), gradiente: 0 min. 10% de A – 3,75 min. 90% de A.

15 **Compuesto intermedio 1: 4-amino-3,5-diclorobenzoato de etilo**

A una suspensión de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico (5 g, 24,27 mmol) en EtOH (40 ml), se le añadió cloruro de tionilo (3,17 ml, 43,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 18 h. Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

20 CL-EM (método 1): t_R = 2,38 min; m/z = 232(MH⁺).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 1, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Compuesto intermedio	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de UPLC	t _R (min)	m/z
1a	4-amino-3-cloro-5-metilbenzoato de etilo	ácido 4-amino-3-cloro-5-metilbenzoico	1	2,21	214
1b	4-amino-3-metoxibenzoato de etilo	ácido 4-amino-3-metoxibenzoico	1	1,78	196

Compuesto intermedio 2: 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de etilo

25 **a) 3,5-Dimetil-4-nitrobenzoato de etilo**

A una solución de ácido 3,5-dimetil-4-nitrobenzoico (5 g, 25,6 mol) en EtOH (50 ml), se le añadió cloruro de tionilo (3,35 ml, 46,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 18 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se usó el producto en bruto de la reacción en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Compuesto del título

30 A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (5,7 g, 25,6 mmol) en EtOAc/EtOH 1:1 (50 ml), se le añadió Pd al 10%/C (1,0 g). Se purgó la mezcla de reacción, se llenó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de Celite® y se evaporó hasta sequedad para producir 3,0 g del producto deseado (rendimiento del 60,8%).

CL-EM (método 1): t_R = 1,99 min; m/z = 194 (MH⁺).

Compuesto intermedio 3: 4-(5-bromo-2-clorobenzamido)-3,5-dimetilbenzoato de etilo**a) Cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo**

5 A una solución de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (2 g, 8,49 mmol) en diclorometano (25 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (1,26 ml, 14,44 mmol) y una cantidad catalítica (dos gotas) de DMF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se usó el producto en bruto de la reacción en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Compuesto del título

10 A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (1,5 g, 5,95 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C, se le añadieron el ejemplo de referencia 2 (1,38 g, 7,14 mmol) y DIPEA (1,55 ml, 8,93 mmol). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó por concentración el disolvente. Se disolvió el residuo en bruto en EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaOH 1 N (3 x 20 ml) y solución acuosa de HCl 3 N (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. Se suspendió el sólido resultante en Et₂O (10 ml) durante 10 minutos y se filtró para producir 1,32 g (rendimiento del 54,2%) del compuesto deseado.

15 CL-EM (método 1): $t_R = 2,52$ min; $m/z = 412$ (MH⁺).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 3, pero usando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Compuesto intermedio	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
3a	4-(5-bromo-2-metilbenzamido)-3,5-dimetilbenzoato de etilo	ácido 5-bromo-2-metilbenzoico y compuesto intermedio 2	1	2,56	390

Compuesto intermedio 4: Ácido 4-(5-bromo-2-clorobenzamido)-3,5-diclorobenzoico

20 A una solución del compuesto intermedio 1 (230 mg, 0,98 mmol) en DMF (6 ml) a -10°C, se le añadió dispersión de NaH al 55% en aceite mineral (70 mg, 2,96 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le añadió una solución del compuesto intermedio 3, sección a (250 mg, 0,98 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción añadiendo solución acuosa de HCl 1 N (5 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. Se suspendió el sólido resultante en MeOH/DCM 1:1 (10 ml) durante 10 minutos y se filtró para producir 200 mg (rendimiento del 48,0%) del compuesto deseado.

25 CL-EM (método 1): $t_R = 4,25$ min; $m/z = 425$ (MH⁺).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 4, pero usando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Compuesto intermedio	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
4a	ácido 3,5-dicloro-4-(3,6-dicloropicolinamido)-benzoico	ácido 3,6-dicloropicolínico y ejemplo de referencia 1	1	1,36	379

Compuesto intermedio 5: 4-(5-bromo-2-metilbenzamido)-3,5-diclorobenzoato de etilo

30 A una solución del compuesto intermedio 1 (1,71 g, 7,31 mmol) en DMF (30 ml) a -10°C, se le añadió dispersión de NaH al 55% en aceite mineral (0,95 g, 21,9 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se le añadió una solución de cloruro de 5-bromo-2-metilbenzoilo (1,71 g, 7,338 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción añadiendo solución acuosa de NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. Se suspendió el sólido resultante en Et₂O (40 ml)

35

durante 10 minutos y se filtró para producir 1,49 g (rendimiento del 47,3%) del compuesto deseado.

CL-EM (método 1): $t_R = 2,73$ min; $m/z = 432$ (MH^+).

Compuesto intermedio 6: ácido 3'-cloro-4-metilbifenil-3-carboxílico

- 5 A una suspensión de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (4000 mg, 18,6 mmol) en AcN (40 ml) en atmósfera de Ar, se le añadieron ácido 3-clorofenilborónico (4360 mg, 27,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1075 mg, 0,93 mmol) y solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (28 ml, 55,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 18 h. Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida. Se lavó la fase acuosa dos veces con EtOAc y se ajustó el pH de la solución a 2 añadiendo solución acuosa de HCl al 10%. Se filtró la mezcla resultante y se lavaron con agua los sólidos recogidos y se secaron durante la noche en el horno para producir 3360 mg del producto deseado (rendimiento del 73,2%).

- 10 CL-EM (método 1): $t_R = 1,46$ min; $m/z = 245$ (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 6, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Compuesto intermedio	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
6a	Ácido 3',4-diclorobifenil-3-carboxílico	ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y ácido 3-clorofenilborónico	1	1,41	265
6b	Ácido 3-cloro-6-(3-clorofenil)-picolínico	ácido 3,6-dicloropicolínico y ácido 3-clorofenilborónico	1	1,25	266
6c	Ácido 2-cloro-5-(4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)benzoico	2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina y ácido 5-borono-2-clorobenzoico	1	1,27	301

Compuesto intermedio 7: 3,5-dicloro-4-(3,6-dicloropicolinamido)benzoato de etilo

- 15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 1, pero usando el compuesto intermedio 4a como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado.

CL-EM (método 1): $t_R = 2,63$ min; $m/z = 409$ (MH^+).

Compuesto intermedio 8: ácido 2-cloro-5-isobutoxibenzoico

a) 2-Cloro-5-hidroxibenzoato de etilo

- 20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 1, pero usando ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico en lugar de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

b) 2-Cloro-5-isobutoxibenzoato de etilo

- 25 A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (2 g, 9,97 mmol) y Cs_2CO_3 (9,74 g, 29,9 mmol) en AcN (100 ml), se le añadió 1-bromo-2-metilpropano (1,62 ml, 14,95 mmol) a temperatura ambiente. Se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. Se eliminó por concentración el disolvente. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad para dar 2,31 g del producto deseado (rendimiento del 90%).

c) Compuesto del título

- 30 A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (3,28 g, 12,4 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió una solución de solución acuosa de NaOH al 20% (20 ml, 124 mmol) a temperatura ambiente. Se sometió la mezcla a reflujo durante 4 h. Se eliminó por concentración el disolvente. Se diluyó con agua y se le añadió solución acuosa de HCl 1 N hasta que se alcanzó un pH ácido y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad para dar 2,85 g del producto deseado (rendimiento del

100%).

CL-EM (método 1): $t_R = 1,30$ min; $m/z = 227$ (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al del compuesto intermedio 8 descrito, pero usando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Compuesto intermedio	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
8a	Ácido 5-(benciloxi)-2-clorobenzoico	bromuro de bencilo	1	1,37	261

5 Compuesto intermedio 9: ácido 5-(ciclohexilmetil)-2-metilbenzoico

A una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (600 mg, 2,79 mmol) en NMP (6 ml) en atmósfera de Ar, se le añadieron solución de cloruro de (ciclohexilmetil)zinc (II) 0,5 M en THF (16,7 ml, 8,37 mmol), $Pd(AcO)_2$ (31 mg, 0,14 mmol) y solución de $PtBu_3$ 1 M en tolueno (0,28 ml, 0,28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 18 h. Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida. Se lavó la fase acuosa dos veces con EtOAc y agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo en bruto en un sistema de resolución rápida en gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexano/EtOAc de polaridad creciente como eluyente para producir 468 mg del producto deseado (rendimiento del 72,2%).

CL-EM (método 1): $t_R = 1,71$ min; $m/z = 231$ (MH^+).

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 9, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Compuesto intermedio	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
9a	Ácido 5-bencil-2-clorobenzoico	ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y bromuro de bencilzinc (II)	1	1,37	245
9b	Ácido 2-cloro-5-isobutilbenzoico	ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y bromuro de isobutilzinc (II)	1	1,36	211

Compuesto intermedio 10: 3-ámimo-4-isopropilbenzoato de etilo

a) Ácido 4-isopropil-3-nitrobenzoico

20 A una solución de ácido 4-isopropilbenzoico (0,5 g, 3,05 mmol) en H_2SO_4 a -10°C, se le añadió lentamente una mezcla de H_2SO_4/HNO_3 1:1 (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 1 h. Se vertió la suspensión en agua helada y se retiró por filtración el sólido, se lavó con agua fría y se secó para dar 580 mg del producto deseado (rendimiento del 91%).

b) 4-Isopropil-3-nitrobenzoato de etilo

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 1, pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior, en lugar de 4-amino-3,5-diclorobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado. Se usó el producto en bruto de la reacción en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Compuesto del título

30 Se hidrogenó una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (340 mg, 1,43 mmol) en EtOAc (28 ml) con el aparato H-cube (Pd/C , 1 ml/min, 40°C). Se concentró la solución resultante hasta sequedad para dar 300 mg del compuesto del título (rendimiento del 100%) que puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (método 1): $t_R = 2,24$ min; $m/z = 208$ (MH^+).

Ejemplo 1: ácido 4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico**a) 4-(4-Cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoato de etilo**

A una solución del compuesto intermedio 3 (150 mg, 0,365 mmol) en MeOH (3 ml) en atmósfera de Ar, se le añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (56 mg, 0,365 mmol), Pd(AcO)₂ (1,02 mg, 4,57 µmol) y solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,36 ml, 0,73 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un horno microondas Biotage a 140°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de Celite® y se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo en bruto en un sistema de resolución rápida en gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexano/EtOAc de polaridad creciente como eluyente para producir 64 mg del producto deseado (rendimiento del 40%).

CL-EM (método 1): t_R = 2,71 min; m/z = 438 (MH⁺).

b) Compuesto del título

A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (64 mg, 0,146 mmol) en THF (2 ml), se le añadió una solución de solución acuosa de NaOH 2 N (0,73 ml, 0,146 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se eliminó por concentración el disolvente. Se diluyó con agua y se le añadió solución acuosa de HCl 1 N hasta que se alcanzó un pH ácido. Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se retiró por filtración el sólido, se lavó con agua fría y se secó para dar 25 mg del producto deseado (rendimiento del 42%).

CL-EM (método 1): t_R = 1,68 min; m/z = 410 (MH⁺).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
2	Ácido 4-(4-cloro-3'-(hidroximetil)bifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3 y ácido 3-(hidroximetil)-fenilborónico	1	1,38	410
3	Ácido 4-(3'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 3-metoxifenilborónico	1	1,69	390
4	Ácido 4-(3'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 3-fluorofenilborónico	1	1,72	378
5	Ácido 4-(3'-ciano-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 3-cianofenilborónico	1	1,58	385
6	Ácido 3,5-dicloro-4-(3'-(hidroximetil)-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 5 y ácido 3-(hidroximetil)-fenilborónico	1	1,47	430
7	Ácido 3,5-dicloro-4-(3'-ciano-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 5 y ácido 3-cianofenilborónico	1	1,68	425
8	Ácido 3,5-dicloro-4-(3'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 5 y ácido 3-metoxifenilborónico	1	1,81	430

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
9	Ácido 4-(3'-(hidroximetil)-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 3-(hidroximetil)-fenilborónico	1	1,37	390
10	Ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico	1	1,84	412
11	Ácido 4-(2',5'-difluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 2,5-difluorofenilborónico	1	1,72	396
12	Ácido 4-(2'-fluoro-5'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico	1	1,72	408
13	Ácido 4-(3'-carbamoil-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 3-cianofenilborónico	1	1,25	403
14	Ácido 4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3 y ácido 3-clorofenilborónico	1	1,76	414
15	Ácido 3,5-dicloro-4-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 5 y ácido 3-clorofenilborónico	1	1,91	434

Ejemplo 16: ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-(hidroximetil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoico

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 (sección a), pero usando el compuesto intermedio 4 y ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico en lugar del compuesto intermedio 3 y ácido 3-metoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto deseado.

- 5 CL-EM (método 1): t_R = 1,45 min; m/z = 449 (MH⁺).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 16, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
17	Ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 4 y 3-metoxifenilborónico	1	1,75	450
18	Ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-cianobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 4 y 3-cianofenilborónico	1	1,63	447
19	Ácido 3,5-dicloro-4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 4 y 3-clorofenilborónico	1	1,93	456

Ejemplo 20: ácido 4-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico**a) Cloruro de 3'-cloro-4-metilbifenil-3-carbonilo**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 3 sección a, pero usando el compuesto intermedio 6 en lugar de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

5 b) 4-(3'-Cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoato de etilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 3 sección b, pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior, en lugar de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo, se obtuvo el compuesto deseado.

CL-EM (método 1): $t_R = 2,91$ min; $m/z = 422$ (MH^+).

c) Compuesto del título

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección b, pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado.

CL-EM (método 1): $t_R = 1,81$ min; $m/z = 394$ (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 20, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
21	Ácido 4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-3-metilbenzoico	compuesto intermedio 6a y 4-amino-3-metilbenzoato de metilo	1	1,80	400
22	Ácido 3-cloro-4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-5-metilbenzoico	compuesto intermedio 6a y compuesto intermedio 1a	1	1,88	434
23	Ácido 4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 6b y compuesto intermedio 2	1	1,76	415
24 ^a	Ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 2 y compuesto intermedio 8	1	1,72	376
25 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-benzoico	compuesto intermedio 1 y compuesto intermedio 8	1	1,84	416
26 ^a	Ácido 3-cloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-benzoico	compuesto intermedio 8 y 4-amino-3-clorobenzoato de metilo	1	1,84	382
27 ^a	Ácido 3-cloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-5-metilbenzoico	compuesto intermedio 1a y compuesto intermedio 8	1	1,79	396
28 ^a	Ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-3-metoxibenzoico	compuesto intermedio 1b y compuesto intermedio 8	1	1,81	378

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
29 ^a	Ácido 4-(5-(benciloxi)-2-clorobenzamido)-3,5-diclorobenzoico	compuesto intermedio 1 y compuesto intermedio 8a	1	1,86	415
30 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isopropoxibenzamido)-benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-isopropoxibenzoico	1	1,68	403
31 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-metoxibenzamido)-benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-metoxibenzoico	1	1,42	375
32 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)-benzamido)benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)-benzoico ^b	1	1,93	427
33 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-etoxibenzamido)-benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-etoxibenzoico ^c	1	1,57	387
34 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(neopentiloxi)-benzamido)benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-(neopentiloxi)-benzoico ^d	1	2,02	431
35 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-benzamido)benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-benzoico ^e	1	1,88	485
36 ^a	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-benzamido)benzoico	compuesto intermedio 1 y ácido 2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-benzoico ^f	1	2,00	503
37	Ácido 4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-benzamido)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico	Ácido 2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-benzoico ^e y 4-aminotetrafluorobenzoato de metilo	1	1,86	489
38	Ácido 3-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-4-metilbenzoico	compuesto intermedio 6 y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo	1	1,79	379
39	Ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-2-metilbenzoico	compuesto intermedio 6a y 3-amino-2-metilbenzoato de etilo	1	1,66	400

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
40	Ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-4-metilbenzoico	compuesto intermedio 6a y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo	1	1,75	400
41	Ácido 4-cloro-3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico	compuesto intermedio 6a y 3-amino-4-clorobenzoato de etilo	1	1,86	420
42	Ácido 3-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-4-metilbenzoico	compuesto intermedio 6b y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo	1	1,78	401
43	Ácido 3-(2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)-4-metilbenzoico	compuesto intermedio 6c y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo	1	1,64	436
44	Ácido 3-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-4-metilbenzoico	compuesto intermedio 8 y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo	1	1,70	362
45	Ácido 3-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-4-isopropilbenzoico	compuesto intermedio 6 y compuesto intermedio 10	1	1,93	407
46	Ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-4-isopropilbenzoico	compuesto intermedio 6a y compuesto intermedio 10	1	1,91	428
^a usando K ₂ CO ₃ y THF en lugar de DIPEA y CH ₂ Cl ₂ ^b obtenido tal como se describe en el documento WO2009/056582 ^c obtenido tal como se describe en el documento WO2009/056582 pero usando yodoetano como agente alquilante ^d obtenido tal como se describe en el documento WO2009/056582 pero usando yoduro de neopentilo como agente alquilante ^e obtenido tal como se describe en el documento WO2009/056582 pero usando 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno como agente alquilante ^f obtenido tal como se describe en el documento WO2009/056582 pero usando 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno como agente alquilante					

Ejemplo 47: ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)benzoico**a) Cloruro de 3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinoilo**

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el compuesto intermedio 3 sección a, pero usando el compuesto intermedio 6b en lugar de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

b) 3,5-Dicloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)benzoato de etilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el compuesto intermedio 5, pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior en lugar de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo, se obtuvo el compuesto deseado.

c) Compuesto del título

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 sección b, pero usando el compuesto obtenido en la sección anterior, en lugar de 4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoato de etilo, se obtuvo el compuesto deseado.

CL-EM (método 1): $t_R = 1,83$ min; $m/z = 457$ (MH^+).

- 10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 47, pero usando el material de partida correspondiente, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
48	Ácido 3-cloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)-picolinamido)-5-metilbenzoico	compuesto intermedio 6b y compuesto intermedio 1a	1	1,84	437

Ejemplo 49: ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-isobutoxipicolinamido)benzoico

- 15 A una solución de 2-metilpropan-1-ol (0,09 ml, 0,98 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C, se le añadió dispersión de NaH al 55% en aceite mineral (39 mg, 0,98 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se le añadió una solución del compuesto intermedio 7 (100 mg, 0,245 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción añadiendo solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo en bruto en un sistema de resolución rápida en gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexano/EtOAc de polaridad creciente como eluyente para producir 9,7 mg del producto deseado (rendimiento del 9,5%).

- 20 CL-EM (método 1): $t_R = 1,91$ min; $m/z = 417$ (MH^+).

Ejemplo 50: ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(ciclopropilmetilamino)picolinamido)-benzoico

Se calentó una suspensión del compuesto intermedio 4a (60 mg, 0,158 mmol) en ciclopropilmetanamina (0,3 ml, 3,46 mmol) en un horno microondas Biotage a 170°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se obtuvieron 12,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 18,5%) tras purificación preparativa con UPLC).

- 25 CL-EM (método 1): $t_R = 1,63$ min; $m/z = 414$ (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 50, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
51	Ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(ciclopentilamino)-picolinamido)benzoico	ciclopentanamina	1	1,77	428
52	Ácido 4-(6-(bencilamino)-3-cloropicolinamido)-3,5-diclorobenzoico	bencilamina	1	1,67	450
53	Ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-((2-metoxietil)-(metil)amino)picolinamido)-benzoico	2-metoxi-N-metiletanamina	1	1,54	432

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
54	Ácido 4-(6-(butil(metil)amino)-3-cloropicolinamido)-3,5-diclorobenzoico	N-metilbutan-1-amina	1	1,93	430
55	Ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(dietilamino)-picolinamido)benzoico	dietilamina	1	1,81	416
56	Ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(propilamino)-picolinamido)benzoico	propan-1-amina	1	1,58	402
57	Ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(piperidin-1-il)picolinamido)benzoico	piperidina	1	1,84	428

Ejemplo 58: 3,5-dimetil-4-(4-metil-3'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoato de etilo

a) 3,5-Dimetil-4-(4-metil-3'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoato de etilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 sección a, pero usando el compuesto intermedio 3a y ácido 3-trifluorofenilborónico en lugar del compuesto intermedio 3 y 3-metoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto deseado.

b) Compuesto del título

10 A una solución del compuesto obtenido anteriormente (113 mg, 0,248 mmol) en THF (3 ml), se le añadió solución acuosa de NaOH 2 N (0,5 ml, 1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 60°C hasta que la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se enfrió y se eliminó el THF a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua (x3) y salmuera y se secó con MgSO₄ para producir 45 mg del compuesto deseado (rendimiento del 42%).

CL-EM (método 1): t_R = 1,90 min, m/z = 428

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58, pero usando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
59	Ácido 4-(3'-cloro-5'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico	compuesto intermedio 3a y ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico	1	1,88	424

Ejemplo 60: 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)benzoato de sodio

a) Cloruro de 2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzoilo

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el compuesto intermedio 3, sección a, pero usando el compuesto intermedio 6c en lugar de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

b) Compuesto del título

20 A una solución del compuesto intermedio 1 (195 mg, 0,82 mmol) en DMF (4 ml) a -10°C, se le añadió dispersión de NaH al 55% en aceite mineral (108 mg, 2,47 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le añadió una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (265 mg, 0,82 mmol) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida. Se diluyó la mezcla de reacción añadiendo solución acuosa de NaOH 1 N (5 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad para producir 326 mg del compuesto deseado (rendimiento del 77%).

CL-EM (método 1): $t_R = 1,77$ min; $m/z = 492$ (MH^+).

Ejemplo 61: ácido 3,5-dicloro-4-(5-(ciclohexilmetil-2-metilbenzamido)benzoico

a) Cloruro de 5-(ciclohexilmetil-2-metilbenzoilo

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el compuesto intermedio 3 sección a, pero usando el compuesto intermedio 9 en lugar de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado.

b) Compuesto del título

10 A una solución del compuesto intermedio 1 (260 mg, 1,11 mmol) en DMF (5 ml) a -10°C , se le añadió dispersión de NaH al 55% en aceite mineral (145 mg, 2,47 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se le añadió una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (258 mg, 1,11 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción añadiendo solución acuosa de HCl 1 N (5 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad. Se sometió a cromatografía el residuo en bruto en un sistema de resolución rápida en gel de sílice (Biotage SP1) usando mezclas de hexano/EtOAc de polaridad creciente como eluyente para producir 497 mg del producto deseado (rendimiento del 100%).

15 CL-EM (método 1): $t_R = 2,20$ min; $m/z = 420$ (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 61, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
62	Ácido 4-(5-bencil-2-clorobenamido)-3,5-diclorobenzoico	compuesto intermedio 9a	1	1,84	434
63	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutilbenzamido)-benzoico	compuesto intermedio 9b	1	1,86	402

Ejemplo 64: ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-metilbenzamido)-3,5-dimetilbenzoico

20 A una solución del ejemplo 24 (150 mg, 0,4 mmol) y yodometano (0,1 ml, 1,6 mmol) en THF (4 ml) a 0°C , se le añadió dispersión de NaH al 55% en aceite mineral (52 mg, 1,2 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida y se ajustó el pH de la solución a 2 añadiendo solución acuosa de HCl al 10%. Se filtró la mezcla resultante y se lavaron con agua los sólidos recogidos y se secaron durante la noche en el horno para producir 127 mg del producto deseado (rendimiento del 82%).

25 CL-EM (método 1): $t_R = 1,83$ min; $m/z = 390$ (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 64, pero usando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t_R (min)	m/z
65	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-metilbenzamido)benzoico	ejemplo 25 y yodometano	1	1,99	430
66	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-etilbenzamido)benzoico	ejemplo 25 y yodoetano	1	2,06	444
67	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-isobutilbenzamido)benzoico	ejemplo 25 y 1-yodo-2-metilpropano	1	2,00	472

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Método de UPLC	t _R (min)	m/z
68	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-propilbenzamido)benzoico	ejemplo 25 y 1-yodopropano	1	1,90	458
69	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-N-etilbenzamido)benzoico	ejemplo 35 y yodoetano	1	2,05	513
70	Ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-N-etilbenzamido)benzoico	ejemplo 36 y yodoetano	1	1,97	531

Ejemplo 71: 3-(5-(benciloxi)-2-clorobenzamido)-4-metilbenzoato de sodio

a) 3-(5-(Benciloxi)-2-clorobenzamido)-4-metilbenzoato de etilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 20, sección b, pero usando el compuesto intermedio 8a y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo como materiales de partida, se obtuvo el compuesto deseado.

5 b) Compuesto del título

A una solución del compuesto obtenido anteriormente (15 mg, 0,037 mmol) en MeOH (1 ml), se le añadió solución acuosa de NaOH 1 N (0,055 ml, 0,055 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 70°C hasta que la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se enfrió y se eliminó el THF a vacío para producir 15 mg del compuesto deseado (rendimiento del 100%).

10 CL-EM (método 1): t_R = 1,71 min, m/z = 396

Ejemplos de actividad biológica

En los siguientes ejemplos se muestra la actividad biológica de compuestos de fórmula (I) hacia receptores EP4.

Prueba 1: ensayo de unión a radioligandos del receptor EP4 humano

15 Para investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor EP4 al receptor EP4 humano, se usaron membranas de células HEK-293 transfectadas y [3H]-PGE2 (Perkin Elmer). En placas de 96 pocillos se llevó a cabo el ensayo con un volumen de reacción total de 250 µl, que contenía 25 µl de suspensión de membrana (30 µg de proteína/pocillo), 25 µl de [3H]-PGE2 (1 nM) bien en ausencia o bien en presencia de 25 µl de bien tampón o bien PGE2 (10 µM) para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía MES 25 mM, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM a pH 6,0. Se incubaron placas a 25°C durante 120 minutos. Tras el periodo de incubación, se transfirieron 200 µl de material incubado a placas MultiScreen HTS, FB (Millipore), se filtraron y se lavaron las placas 6 veces con MES 10 mM enfriado con hielo, BSA al 0,01% a pH 6,0. Se secaron los filtros y se realizó un recuento en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando cóctel de centelleo líquido EcoScint.

25 Se calculó la inhibición en porcentaje relacionando la actividad de los compuestos con la inhibición del 0% de los pocillos incubados con [3H]-PGE2 1 nM sola (unión total) e inhibición del 100% de los pocillos incubados con [3H]-PGE2 1 nM más PGE2 10 µM (unión no específica).

Prueba 2: medición de respuestas de AMPc mediante fluorescencia con resolución temporal homogénea

30 Se realizaron mediciones de AMPc en células HEK-293 que expresaban de manera estable receptores EP4 humanos usando un sistema basado en fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF). Esta tecnología permite la medición directa de AMPc en células vivas. El principio de este ensayo se basa en la competencia entre AMPc producido por células y conjugado de AMPc-d2 para la unión con conjugado anti-AMPc monoclonal-criptato. Se usó el kit de HTRF de AMPc de CisBio según las instrucciones del fabricante. Se realizó el procedimiento experimental tal como se indica a continuación.

35 Se añadieron células suspendidas (30.000 células por pocillo) a placas de cultivo de 96 pocillos en 30 µl de Optimem complementado con IBMX 500 µM. Se añadieron después los compuestos en 10 µl de tampón de estimulación y se incubaron a 25°C durante 30 minutos seguido por 10 µl de PGE2 hasta una concentración final de 1 nM. Tras 30 minutos a 25°C, se detuvo la reacción lisando las células con una mezcla de 25 µl de criptato y 25 µl de AMPc-d2 preparada en el tampón de lisis suministrado por el fabricante. Se incubaron las placas durante una hora adicional a temperatura ambiente y se leyeron a 665 nm/620 nm usando un lector de placas UltraEvolution (Tecan).

ES 2 615 742 T3

Se calculó la inhibición en porcentaje del antagonista relacionando la actividad de los compuestos con la inhibición del 0% de los pocillos incubados con PGE2 1 nM sola y la inhibición del 100% de los pocillos incubados con PGE2 1 nM más 1 μ M del antagonista de referencia.

Ejemplo	Resultados de la prueba 1*	Resultados de la prueba 2**
1	#	\$
2	#	\$
3	#	\$
4	#	\$
5	#	\$
6	#	\$
7	#	\$
8	#	\$
9	#	\$
10	#	\$
11	#	\$
12	#	\$
13	#	\$
14	#	\$
15	#	\$
16	#	\$
17	#	\$
18	#	\$
19	#	\$
20	#	\$
21	#	\$
22	#	\$
23	#	\$
24	#	\$
25	#	\$
26	#	
27	#	
28	#	

Ejemplo	Resultados de la prueba 1*	Resultados de la prueba 2**
29	#	
30	#	
31	#	
32	#	
33	#	
34	#	
35	#	\$
36	#	\$
37	##	
38	#	\$
39	#	
40	#	
41	#	
42	#	\$
43	#	
44	#	
45	#	\$
46	#	\$
47	#	\$
48	#	\$
49	#	
50	#	
51	#	
53	#	
54	#	
55	#	
56	#	
57	#	\$
58	#	\$
59	#	\$

Ejemplo	Resultados de la prueba 1*	Resultados de la prueba 2**
60	#	\$
61	#	
62	#	
63	#	
66	#	
67	#	
69	#	
70	#	
71	#	
<ul style="list-style-type: none"> * Ensayo de unión (prueba 1) a 10 μM, # % de inh. > 75, ## 45 < % de inh. < 75; ** Ensayo funcional (prueba 2) a 10 μM, \$ % de inh. > 75. 		

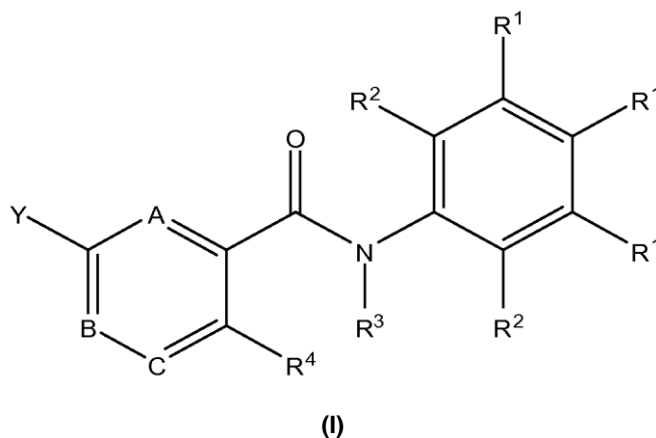
Referencias

- Coleman, R. A., Prostanoid Receptors. IUPHAR compendium of receptor characterization and classification, 2^a edición, 338-353, 2000.
- 5 Chen Q, Muramoto K, Masaaki N, Ding Y, Yang H, Mackey M, Li W, Inoue Y, Ackermann K, Shirota H, Matsumoto I, Spyvee M, Schiller S, Sumida T, Gusovsky F, Lamphier M. A novel antagonist of the prostaglandin E(2) EP(4) receptor inhibits Th1 differentiation and Th17 expansion and is orally active in arthritis models Br J Pharmacol. 2010 May;160(2):292-310.
- 10 Cherukuri DP, Chen BO, Goulet A-C, Young RN, Han Y, Heimark RL, Regan JW, Meuillet E, Nelson MA. The EP4 receptor antagonist, L-161,982, blocks prostaglandin E2-induced signal transduction and cell proliferation in HCA-7 colon cancer cells. Experimental Cell Research 313 (2007) 2969–2979.
- Yao-Chi Chuang, Pradeep Tyagi, Chao-Cheng Huang, Michael B. Chancellor y Naoki Yoshimura. Mechanisms and urodynamic effects of a potent and selective EP4 receptor antagonist, MF191, on cyclophosphamide and prostaglandin E 2 -induced bladder overactivity in rats. BJU International| 110, 1558 – 1564 (2012).
- 15 Davis RJ, Murdoch CE, Ali M, Purbrick S, Ravid R, Baxter GS *et al.* (2004). EP4 prostanoid receptor-mediated vasodilatation of human middle cerebral arteries. Br J Pharmacol 141: 580–585.
- Dirig DM, Yaksh TL. (1999) *In vitro* prostanoid release from spinal cord following peripheral inflammation: effects of substance P, NMDA and capsaicin. Br J Pharmacol. 126(6):1333-40.
- T.W. Greene y P.G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis" (John Wiley & sons 10 1999).
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nat Rev Drug Discov. 2007 Apr;6(4):273-86.
- 20 Guay J., Bateman, K., Gordon R., Mancini J., Riendeau D. (2004) Carrageenan-induced paw edema in rat elicits a predominant prostaglandin E2 (PGE2) response in the central nervous system associated with the induction of microsomal PGE2 synthase-1 J. Biol Chem 279, 24866-24872.
- Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. Int J Exp Pathol. 2009 Jun;90(3):232-48.
- 25 Jones RL, Giembycz MA y Woodward DF. Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications. British Journal of Pharmacology (2009) 158 104–145.
- Lin CR, Amaya F, Barrett L, Wang H, Takada J, Samad TA, Woolf CJ (2006) Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. J Pharmacol Exp Ther. 319(3):1096-103.

- Lee J, Banu SK, Rodríguez R, Starzinski-Powitz A, Arosh JA. Selective blockade of prostaglandin E(2) receptor EP2 and EP4 signaling inhibits proliferation of human endometriotic epithelial cells and stromal cells through distinct cell cycle arrest. *Fertil Steril*. 5 de marzo de 2010.
- 5 Ma W, Eisenach JC. (2003) Four PGE2 EP receptors are up-regulated in injured nerve following partial sciatic nerve ligation. *Exp Neurol*. 183(2):581-92.
- Maher, Sarah A.; Belvisi, Maria G. prostanoids and the Cough Reflex. *Lung* 2010; 188 (Supl. 1): 9-12.
- McCoy, Jennifer M; Wicks, Joan R.; y Audoly, Laurent P. The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest*. 110:651–658 (2002).
- 10 Maubach KA, Clark DE, Fenton G, Lockey PM, Clark KL, Oxford AW *et al.* (2009). BCG20-1531, a novel, potent and selective prostanoid EP4 receptor antagonist; a putative new treatment for migraine headache. *Br J Pharmacol* 156: 316–327.
- Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. (1999) Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*. 79 (1999) 1193-1226.
- 15 Oka T, Hosoi M, Oka K, Hori T. (1997) Biphasic alteration in the trigeminal nociceptive neuronal responses after intracerebroventricular injection of prostaglandin E2 in rats. *Brain Res*. 749(2):354-7. Errata en: *Brain Res* 757(2):299.
- Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. (2002) Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med*. Agosto de 2002; 8(8):390-6.
- 20 Syriatowicz JP, Hu D, Walker JS, Tracey DJ. (1999) Hyperalgesia due to nerve injury: role of prostaglandins. *Neuroscience*. 94(2):587-94.
- Takayama K, Sukhova GK, Chin MT, *et al.* A novel prostaglandin E receptor 4 associated protein participates in anti-inflammatory signaling. *Circ Res*. 2006; 98:499–504.
- Wei, Li-Li; Shen, Yue-Di; Zhang, Ying-Chun; Hu, Xing-Yue; Lu, Pei-Ling; Wang, Li; Chen, Wei. Roles of the prostaglandin E2 receptors EP subtypes in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2010; 26 (1): 77-84.
- 25 Wu WK, Sung JJ, Lee CW, Yu J, Cho CH. Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms. *Cancer Lett*. 2010 Sep1;295(1):716.
- Yao C., Daiji Sakata, Yoshiyasu Esaki, Youxian Li, Toshiyuki Matsuoka, Kenji Kuroiwa, Yukihiko Sugimoto, Shuh Narumiya. Prostaglandin E2–EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion. *Nature Medicine* Vol 15, nº 6 (2009) 633-40.
- 30 Yao C, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, Narumiya S. Prostaglandin E2 promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat Commun*. 2013;4:1685.
- Zimecki, M. Potential therapeutic interventions via EP2/EP4 prostaglandin receptors., 2012; 66; 287-294.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



5 en la que:

cada R^1 puede ser un $-\text{COOH}$; un H; un halógeno; un tetrazol; un $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$; un $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}'$; o un $-\text{SO}_2-\text{OH}$ con la condición de que solo uno de ellos debe representar siempre un $-\text{COOH}$; o tetrazol o $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}'$ o $-\text{SO}_2-\text{OH}$,

10 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; un halógeno; alquilo C_{1-6} ; u $-\text{O}-$ alquilo C_{1-6} , con la condición de que al menos un R^2 debe ser diferente de H

R^3 se selecciona de H; o un alquilo C_{1-6} ;

R^4 es un halógeno o un alquilo C_{1-6} ;

A, B y C representan independientemente un CR^a o un N;

15 Y es un $-\text{NR}^5\text{R}^6$; un $-\text{OR}^7$; un fenilo, sustituido opcionalmente con al menos un R^b ; un bencilo sustituido opcionalmente con al menos un R^b ; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con al menos un R^b , que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; un alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} ; o un alquilo C_{1-6} ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H; un alquilo C_{1-6} ; un bencilo; un cicloalquilo C_{3-6} ; $-\text{alquilen C}_{1-4}$ -cicloalquilo C_{3-6} ; o $-\text{alquilen C}_{1-4}$ -alquinoxilo C_{1-6} ;

20 R^7 es un H, un alquilo C_{1-6} , un bencilo sustituido opcionalmente con al menos un R^c ; o un $-\text{alquilen C}_{1-4}$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

R' se selecciona independientemente de un hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; un fenilo sustituido opcionalmente; o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^a es un H o un alquilo C_{1-6} ;

25 cada R^b es independientemente un H; un alquilo C_{1-6} ; un halógeno; un $-\text{CN}$; un trihalo-alquilo C_{1-6} ; un $-\text{CONR}^8\text{R}^9$; un $-\text{OR}^{10}$ o $-\text{alquilen C}_{1-4}-\text{OR}^{11}$;

cada R^c es independientemente un H; un alquilo C_{1-6} ; o un halógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de H; o un alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H; o un alquilo C_{1-6} ;

30 con la condición de que cuando R^1 es COOH en posición meta y R^2 es bien metilo o bien Cl o cuando R^1 es COOH en posición para y R^2 es metilo, R^7 no es metilo y R^4 no es Br y

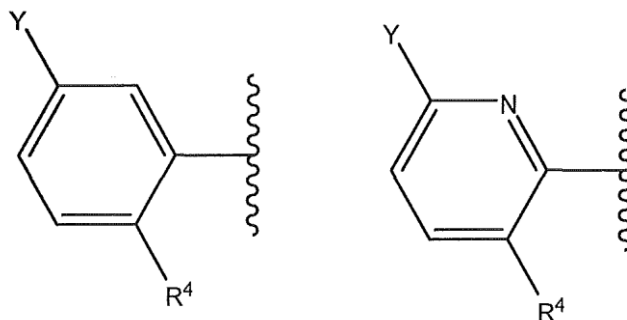
con la condición de que cuando R^1 es un tetrazol las circunstancias en las que Y es metoxi o pirrolinilo y R^4 es Br o Cl no son posibles,

y las sales y solvatos del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que un sustituyente R^1 es $-\text{COOH}$ y los otros dos sustituyentes R^1 son hidrógeno.

3. Un compuesto según cualquier reivindicación de 1 a 2, en el que cada R^2 se selecciona independientemente de H, metilo o Cl con la condición de que al menos un R^2 sea diferente de H.

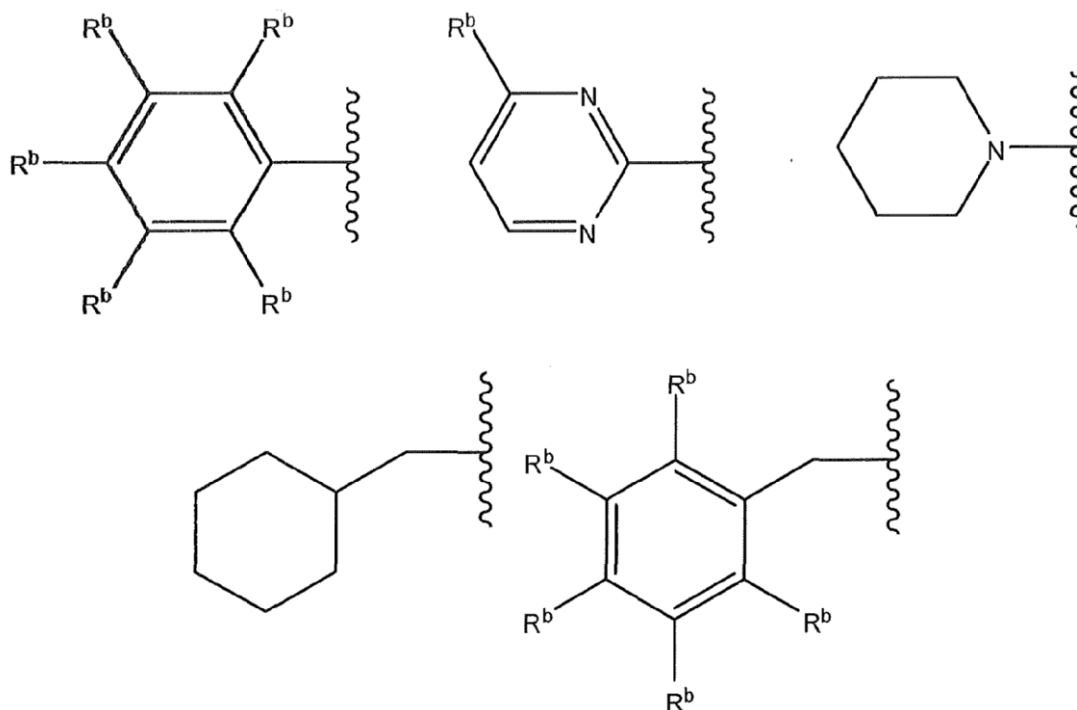
5 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **A**, **B** y **C** son tales que dan lugar a un resto seleccionado de:



en los que R^4 e Y tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

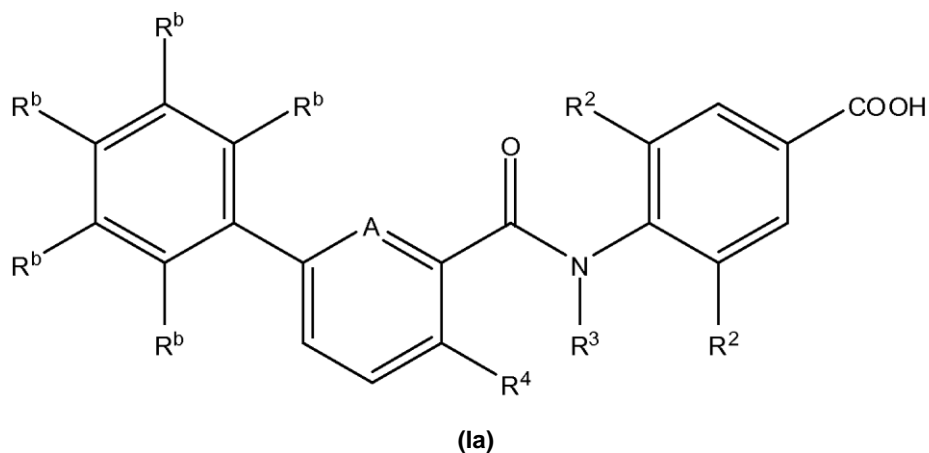
10 5. Cl. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que cada R^4 se selecciona independientemente de metilo o Cl.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es un $-\text{NR}^5\text{R}^6$; un $-\text{OR}^7$ o uno de los siguientes grupos:



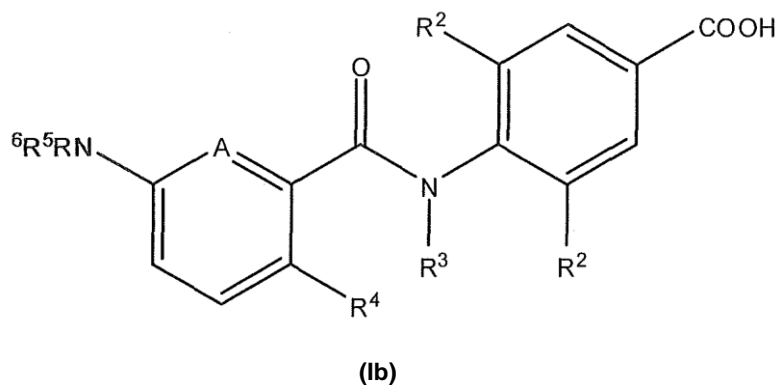
en los que R^5 , R^6 , R^7 y R^b tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (Ia):



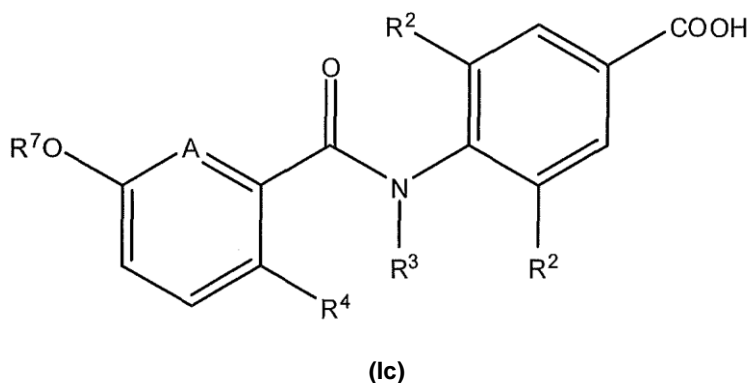
en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^b y A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (Ib):



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (Ic):



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y A tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionado de:

- ácido 4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(4-cloro-3'-(hidroximetil)bifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(3'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;

- ácido 4-(3'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(3'-ciano-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3'-(hidroximetil)-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3'-ciano-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- 5 • ácido 3,5-dicloro-4-(3'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 4-(3'-(hidroximetil)-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2',5'-difluoro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2'-fluoro-5'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- 10 • ácido 4-(3'-carbamoil-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-(hidroximetil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-metoxibifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- 15 • ácido 3,5-dicloro-4-(4-cloro-3'-cianobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 4-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-3-metilbenzoico;
- ácido 3-cloro-4-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-5-metilbenzoico;
- 20 • ácido 4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3-cloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3-cloro-4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-5-metilbenzoico;
- 25 • ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-3-metoxibenzoico;
- ácido 4-(5-(benciloxi)-2-clorobenzamido)-3,5-diclorobenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isopropoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-metoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)benzamido)benzoico;
- 30 • ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-etoxibenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(neopentiloxi)benzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)benzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)benzamido)benzoico;
- ácido 4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)benzamido)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico;
- 35 • ácido 3-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-4-metilbenzoico;

- ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-2-metilbenzoico;
- ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-4-metilbenzoico;
- ácido 4-cloro-3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)benzoico;
- ácido 3-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-4-metilbenzoico;
- 5 • ácido 3-(2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)-4-metilbenzoico;
- ácido 3-(2-cloro-5-isobutoxibenzamido)-4-metilbenzoico;
- ácido 3-(3'-cloro-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-4-isopropilbenzoico;
- ácido 3-(3',4-diclorobifenil-3-ilcarboxamido)-4-isopropilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)benzoico;
- 10 • ácido 3-cloro-4-(3-cloro-6-(3-clorofenil)picolinamido)-5-metilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-isobutoxipicolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(ciclopropilmetilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(ciclopentilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 4-(6-(bencilamino)-3-cloropicolinamido)-3,5-diclorobenzoico;
- 15 • ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-((2-etoxietil)(metil)amino)picolinamido)benzoico;
- ácido 4-(6-(butil(metil)amino)-3-cloropicolinamido)-3,5-diclorobenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(dietilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(propilamino)picolinamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(3-cloro-6-(piperidin-1-il)picolinamido)benzoico;
- 20 • 3,5-dimetil-4-(4-metil-3'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarboxamido)benzoato de sodio;
- ácido 4-(3'-cloro-5'-metoxi-4-metilbifenil-3-ilcarboxamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)benzoato de sodio;
- ácido 3,5-dicloro-4-(5-(ciclohexilmetil-2-metilbenzamido)benzoico;
- ácido 4-(5-bencil-2-clorobenzamido)-3,5-diclorobenzoico;
- 25 • ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutilbenzamido)benzoico;
- ácido 4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-metilbenzamido)-3,5-dimetilbenzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-metilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-etilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-isobutilbenzamido)benzoico;
- 30 • ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-isobutoxi-N-propilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(2,4-difluorobenciloxi)-N-etilbenzamido)benzoico;
- ácido 3,5-dicloro-4-(2-cloro-5-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-N-etilbenzamido)-benzoico;
- 3-(5-(benciloxi)-2-clorobenzamido)-4-metilbenzoato de sodio;

y las sales, solvatos y profármacos del mismo.

- 35 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por el receptor EP4.

13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o los trastornos comprende(n) dolor relacionado con inflamación incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña; trastornos relacionados con la motilidad incluyendo trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; dismenorrea; parto prematuro; retinopatía diabética; angiogénesis tumoral; cáncer; crecimiento de tumores metastásicos; enfermedades neurodegenerativas incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o esclerosis lateral amiotrófica; neuroprotección/accidente cerebrovascular; glaucoma; osteoporosis; fracturas óseas; enfermedad de Paget; hipertermia incluyendo diferentes tipos de fiebre como fiebre reumática; síntomas asociados con gripe u otras infecciones virales; trastornos gastrointestinales relacionados con quimioterapia o síndrome del intestino irritable; hemorragia gastrointestinal; trastornos de la coagulación incluyendo anemia, hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragia; enfermedades renales incluyendo nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico; trombosis y enfermedades vasculares oclusivas; enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel tales como, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis; enfermedades oftálmicas incluyendo glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular tales como conjuntivitis; trastornos pulmonares incluyendo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal; trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas **caracterizadas por** metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis, especialmente osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis, especialmente urolitiasis, carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o los trastornos comprende(n) dolor relacionado con inflamación incluyendo lumbalgia y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dolor de muelas, esguinces y distensiones musculares, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras incluyendo lesiones debidas a radiación y productos químicos corrosivos y quemaduras solares; dolor posoperatorio; dolor neuropático; dolor visceral; cefalea tensional; cefaleas en racimos; migraña; incontinencia urinaria y otras enfermedades de las vías urinarias; enfermedades inflamatorias incluyendo el tratamiento de afecciones de la piel tales como quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis; enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda del tejido ocular tales como conjuntivitis; trastornos pulmonares incluyendo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad por reflujo gastrointestinal; trasplante de órganos; otras afecciones con una componente inflamatoria tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren; enfermedades óseas **caracterizadas por** metabolismo óseo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis, especialmente osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia asociada a cáncer con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis, especialmente urolitiasis, carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; enfermedades inmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos alérgicos de la piel; hipersensibilidad de contacto, tos y endometriosis.

15. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.