

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 976**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014 PCT/US2014/037416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14186218**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014 E 14727692 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2997015**

54 Título: **Compuestos de fenoxietil dihidro-1H-isoquinolina**

30 Prioridad:

17.05.2013 US 201361824436 P

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

26.07.2017

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

YORK, JEREMY SCHULENBURG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 626 976 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de fenoxietil dihidro-1H-isoquinolina

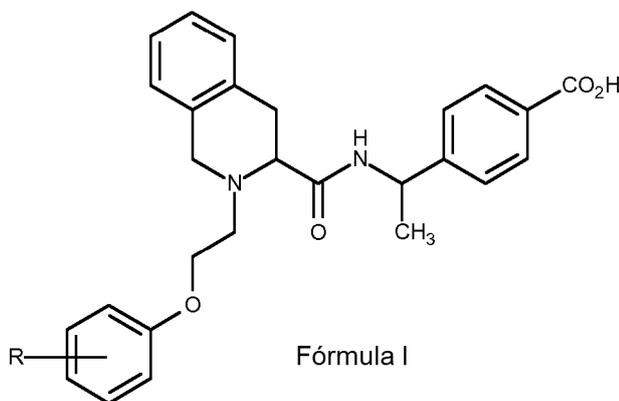
La presente invención se refiere a compuestos de fenoxietil dihidro-1H-isoquinolina nuevos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos de utilización de los compuestos para tratar trastornos fisiológicos, y a los intermediarios y procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos.

La presente invención se encuentra en el campo del tratamiento de las afecciones inflamatorias, tales como la artritis, incluyendo la osteoartritis y la artritis reumatoide, e incluyendo adicionalmente el dolor asociado con estas afecciones. La artritis afecta a millones de personas solo en los Estados Unidos y es una causa principal de incapacidad. Además, se reconoce a la artritis como una causa de incapacidad significativa en animales de compañía. Los tratamientos a menudo incluyen a los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroides) o a los inhibidores de la COX-2, los cuales pueden producir en los pacientes efectos secundarios cardiovasculares y/o gastrointestinales desafortunados. Como tal, puede excluirse a determinados pacientes del uso de los AINE o los inhibidores de la COX-2. Por lo tanto, existe una necesidad de un tratamiento alternativo para la osteoartritis y la artritis reumatoide, preferentemente sin los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

Se han identificado cuatro subtipos de receptores de prostaglandinas E_2 (PGE_2) como sigue: EP1, EP2, EP3 y EP4. Se ha desvelado que en modelos de roedores de artritis reumatoide y osteoartritis, EP4 es principal receptor implicado en dolor articular inflamatorio. Por consiguiente, un antagonista selectivo de EP4 podría ser útil en el tratamiento de la artritis, incluyendo el dolor artrítico. Además, se ha sugerido que dado que el antagonismo de EP4 no interfiere con la biosíntesis de prostanoïdes, tales como PGI_2 y TxA_2 , un antagonista selectivo de EP4 podría no poseer los posibles efectos secundarios cardiovasculares observados con los AINE y los inhibidores de la COX-2.

El documento WO 2013/004290 desvela derivados de aminas cíclicas como antagonistas del receptor EP4. El documento US 2005/0250818 desvela determinados compuestos de aril y heteroaril amida orto sustituidos que son antagonistas selectivos del receptor EP4 con actividad analgésica. Además, El documento WO 2011/102149 desvela determinados compuestos que son antagonistas selectivos de EP4, que son útiles en el tratamiento de las enfermedades mediadas por IL-23.

La presente invención proporciona determinados compuestos nuevos que son inhibidores selectivos de EP4 con respecto a EP1, EP2 y EP3. Además, la presente invención proporciona determinados compuestos nuevos con el potencial de reducir los efectos secundarios cardiovasculares o gastrointestinales en comparación con los AINE tradicionales. En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



en la que R es H o F;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

la presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular para el tratamiento de la osteoartritis. Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. La invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide. Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis. La invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis o la artritis reumatoide.

La invención adicionalmente proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos. La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la artritis que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta invención también abarca intermedios novedosos y procedimientos para la síntesis del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratando" o "para tratar" incluye la restricción, la disminución, la detención o la inversión de la progresión o la gravedad de un síntoma o trastorno existente.

10 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero que incluye un ser humano, un animal de compañía, tales como un gato o un perro, o un animal de ganado, tales como un caballo, una vaca o un cerdo. Los seres humanos y los animales de compañía son los pacientes preferidos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que, tras la administración de dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente en diagnóstico o tratamiento.

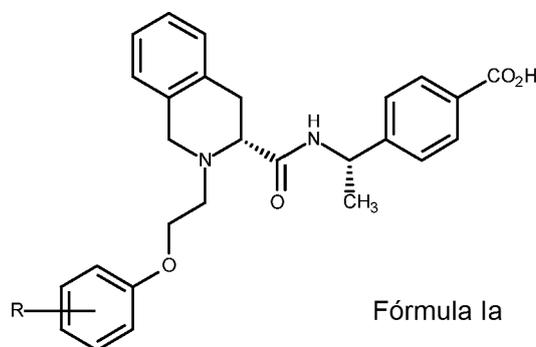
15 Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el médico asistente, como un experto en la materia, por el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz para un paciente, se consideran una serie de factores por el médico asistente, que incluyen, pero no se limitan a: las especies de mamíferos; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico implicado; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

20 Los compuestos de la presente invención son generalmente eficaces sobre un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo dicho anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores con efectos secundarios aceptables, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el ámbito de la invención de ninguna manera.

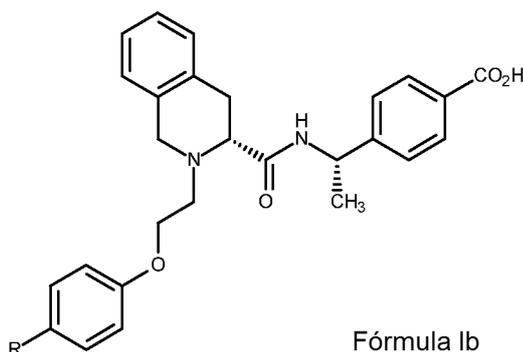
30 Los compuestos de la invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier ruta que hace biodisponible el compuesto. Lo más preferentemente, tales composiciones son para la administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para preparar las mismas son bien conocidas en la materia. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21ª Edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

35 Los compuestos de la invención de presentación son particularmente útiles en los procedimientos de tratamiento de la invención, pero se prefieren determinados grupos, sustituyentes y configuraciones. Los párrafos siguientes describen tales grupos, sustituyentes y configuraciones preferidas. Se entenderá que estas preferencias son aplicables tanto a los procedimientos de tratamiento como a los nuevos compuestos de la invención.

El compuesto de Fórmula la:

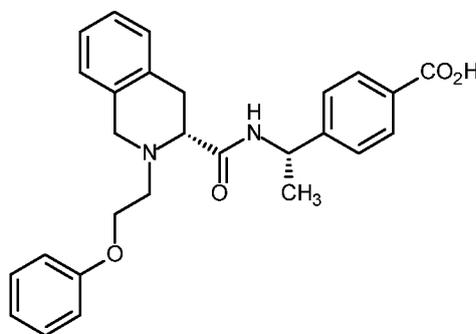


40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere. Además, el compuesto de Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere.

Un compuesto especialmente preferido es ácido 4-[(1S)-1-[[[(3R)-2-(2-fenoxietil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico, que es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

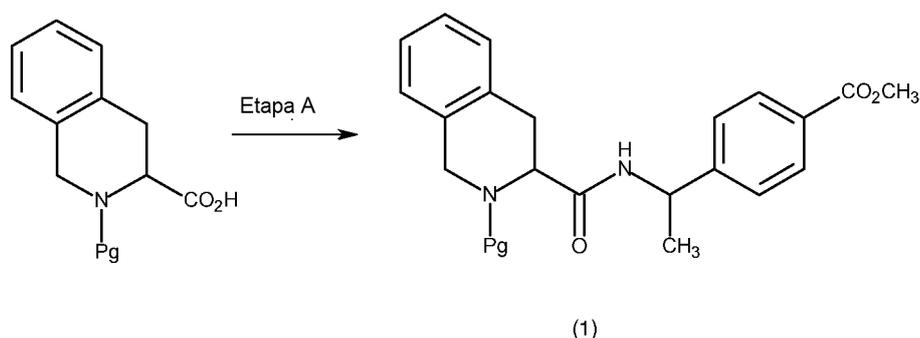
Lo más preferido es el ácido 4-[(1S)-1-[[[(3R)-2-(2-fenoxietil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico.

Determinados centros estereoquímicos se han dejado sin especificar y determinados sustituyentes se han eliminado en los esquemas siguientes por razones de claridad y no se pretende limitar la enseñanza de los esquemas de ninguna manera. Además, los isómeros individuales, enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse o resolverse por un experto en la materia en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos de Fórmula I por procedimientos, tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quiral (Véase, por ejemplo, J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Como alternativa, también pueden utilizarse materiales de partida quirales adecuados y fácilmente disponibles como se aprecian por un experto en la materia. De forma adicional, los intermedios descritos en los siguientes esquemas contienen grupos protectores de nitrógeno. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por los expertos en la materia y se describen en la bibliografía (Véase, por ejemplo, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, de Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Como se usa en el presente documento, "kPag" se refiere a calibre en kilopascales; "Pg" se refiere a un grupo protector adecuado; "DMEM" se refiere a un Medio Eagle Modificado con Dulbecco; "Boc" se refiere a un grupo protector de *tert*-butoxi carbonilo; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "Et₂O" se refiere a éter dietílico; "TBME" se refiere a *tert*-butil metil éter; "BOP" se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio; "PGE₂" se refiere a prostaglandina E₂; "FBS" se refiere a Suero Bovino Fetal; "IBMX" se refiere a (3-isobutil-1-metilxantina); "MES" se refiere a ácido (2-(N-morfolino)etanosulfónico); "HEPES" se refiere a ácido (2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico); "HTRF" se refiere a tecnología homogénea de fluorescencia resuelta en el tiempo; "HEK" se refiere a riñón embrionario humano; "HBSS" se refiere a Solución Salina Equilibrada de Hank; "EC₈₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 80 % de la máxima eficacia posible para ese agente; y "CI₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50 % de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente.

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la materia, algunas de las cuales se ilustran en los esquemas, preparaciones y ejemplos a continuación. Las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras o conjuntamente con etapas de diferentes esquemas, para preparar el

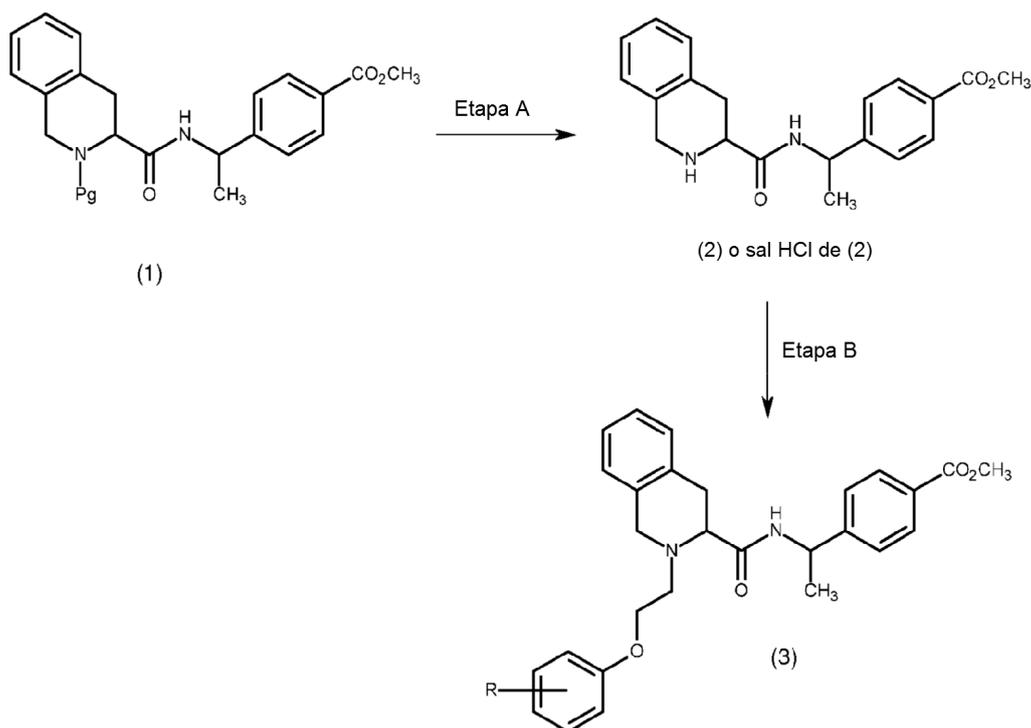
5 compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los productos de cada etapa de los esquemas siguientes se pueden recuperar por procedimientos convencionales, que incluyen la extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, son como se han definido previamente. Se entiende que estos esquemas, preparaciones y ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la invención de ninguna manera.

Esquema I

10 En el Esquema 1, etapa A, un ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carboxílico protegido, en el que Pg es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como un grupo protector *tert*-butoxi carbonilo (BOC), se acopla con 4-(1-aminoetil)benzoato de metilo en condiciones convencionales para proporcionar la isoquinolin amida protegida de estructura (1). Por ejemplo, el ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carboxílico protegido se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano, se enfría a aproximadamente 0 °C, y se trata con aproximadamente 1,1 equivalentes de una base orgánica adecuada, tal como trietilamina. Después, se añaden con agitación 1,1 equivalentes de cloroformiato de isobutilo. La mezcla se deja agitar durante aproximadamente 20 minutos a 0 °C, seguido de la adición de aproximadamente 1,1 equivalentes del 4-(1-aminoetil)benzoato de metilo. Después, la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. Después, se aísla la isoquinolin amida protegida (1) usando procedimientos conocidos en la materia, tales como técnicas de extracción. Por ejemplo, se añade agua a la mezcla, las capas se separan y la fase orgánica se lava con bisulfato potásico acuoso, seguido de bicarbonato sódico acuoso. Después, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la isoquinolin amida protegida (1).

15

20

Esquema 2

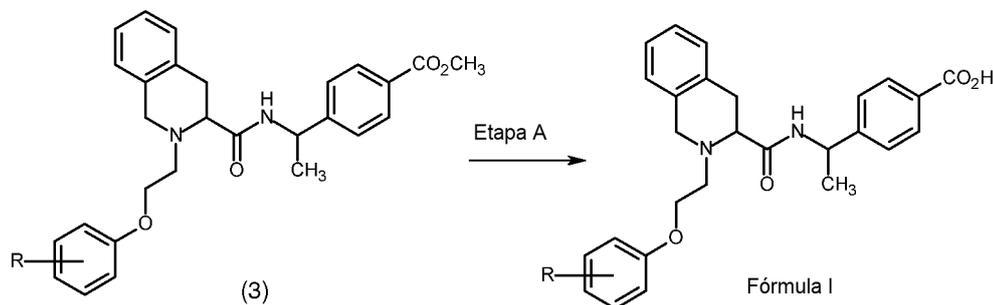
En el Esquema 2, etapa A, la isoquinolin amida protegida (1) se desprotege en condiciones bien conocidas en la materia para proporcionar la isoquinolin amida desprotegida (2). Por ejemplo, se añade gota a gota aproximadamente 10 equivalentes de cloruro de acetilo a aproximadamente 11 equivalentes de etanol disuelto en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente y después se añade una solución de aproximadamente 1 equivalente de la isoquinolin amida protegida (1) en acetato de etilo a la mezcla de reacción con agitación. Después, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 12 horas. Después, se enfría a temperatura ambiente y la isoquinolina desprotegida se aísla usando técnicas bien conocidas en la materia. Por ejemplo, el sólido se recoge por filtración y se seca a presión reducida. Se añade agua al sólido seguido de la adición de amoniaco acuoso al 32 % hasta que el pH de la mezcla alcanza aproximadamente 10. Los sólidos se recogen de nuevo por filtración y se secan a presión reducida a aproximadamente 45 °C para proporcionar la isoquinolin amida desprotegida (2).

Como alternativa, en el Esquema 2, etapa A, la isoquinolin amida protegida (1) puede desprotegerse en condiciones bien conocidas en la materia para proporcionar la sal de HCl de la isoquinolin amida desprotegida (2). Por ejemplo, la isoquinolin amida protegida (1) se disuelve en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La reacción se agita durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. Después, la sal de HCl de la isoquinolin amida desprotegida (2) se aísla mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida.

En el Esquema 2, etapa B, la isoquinolin amida desprotegida (2) se acopla con un compuesto fenoxi adecuadamente sustituido para proporcionar la fenoxietil isoquinolina (3). Por ejemplo, se combina gel de sílice con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano a aproximadamente 22 °C, y se añade gota a gota una solución de aproximadamente 2 equivalentes de peryodato sódico en agua a la mezcla de gel de sílice con agitación. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se añaden aproximadamente 1,5 equivalentes de 3-fenoxi-1,2-propanodiol. La mezcla se agita durante aproximadamente otros 30 minutos, después se filtra para retirar los sólidos, las capas se separan y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtra de nuevo y se añade aproximadamente 1 equivalente de la isoquinolin amida desprotegida (2) seguido de aproximadamente 2 equivalentes de un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico en porciones. Después, la mezcla de reacción se deja agitar durante aproximadamente una hora seguido de la adición de agua en exceso. Se añadió una solución acuosa de amoniaco al 32 % a la mezcla hasta que el pH de la capa acuosa alcanza aproximadamente 10.

Después, la fenoxietil isoquinolina (3) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la materia. Por ejemplo, las capas de la mezcla de reacción se separan, la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El aceite en bruto se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como TBME, se añade agua, seguido de HCl acuoso 1 M. La suspensión resultante se agita durante aproximadamente 30 minutos y después, se concentra a presión reducida para retirar el disolvente orgánico. Después, el precipitado se recoge por filtración y se añade a una mezcla de agua y TBME. La mezcla se trata como amoniaco acuoso al 32 % hasta que el pH de la capa acuosa alcanza aproximadamente 10, las capas se separan y la capa orgánica se lava con cloruro sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexanos para proporcionar la fenoxietil isoquinolina purificada (3).

Como alternativa, en el Esquema 2, etapa B, la sal de HCl de la isoquinolin amida desprotegida (2) puede acoplarse con un compuesto fenoxi adecuadamente sustituido para proporcionar la fenoxietil isoquinolina (3). Por ejemplo, se combinan aproximadamente 1,5 equivalentes de un 2-fenoxiacetaldehído, tal como 2(4-fluorofenoxi)acetaldehído, con aproximadamente 1 equivalente de la sal de HCl de la isoquinolin amida desprotegida (2) en un disolvente orgánico adecuado, tal como 1,2-dicloroetano. A esta mezcla se le añaden aproximadamente 1,4 equivalentes de un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. Después, se añade bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción y la fenoxietil isoquinolina (3) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la materia. Por ejemplo, la reacción se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinan, se lavan con cloruro sódico acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. Después, el material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexanos para proporcionar la fenoxietil isoquinolina purificada (3).

Esquema 3

En el Esquema 3, etapa A, la fenoxietil isoquinolina (3) se hidroliza en condiciones bien conocidas en la materia para proporcionar el compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, la fenoxietil isoquinolina (3) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF o una mezcla de metanol/THF, y después se trata con aproximadamente 2 a 4 equivalentes de una base acuosa adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso. Después, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 12 horas. Después, el compuesto de Fórmula I se aísla y se purifica en condiciones bien conocidas en la materia. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para retirar el disolvente orgánico. Se añade agua y la capa acuosa se lava con un disolvente orgánico adecuado, tal como TBME. Después, la capa acuosa se enfría a aproximadamente 5 °C y se trata con un ácido acuoso adecuado, tal como un ácido clorhídrico, con agitación, hasta que el pH alcanza aproximadamente 2. Después, la reacción se calienta a temperatura ambiente y los sólidos se recogen por filtración. Después, los sólidos se añaden al agua, se calientan a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente una hora, se enfrían a temperatura ambiente, se recogen por filtración y se secan a presión reducida a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 12 horas. El sólido seco se añade después a un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de isopropilo y se seca durante aproximadamente 5 horas. Los sólidos se recogen por filtración y se secan a presión reducida para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula I.

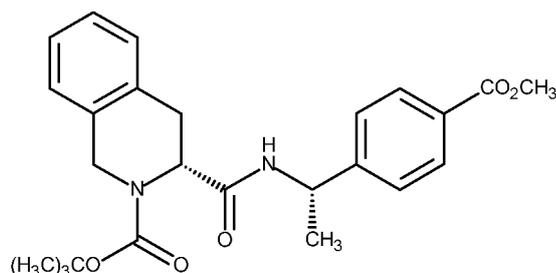
Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para la preparación de las mismas son bien conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., y col. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., y col., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977). Un experto en la materia de síntesis apreciará que los compuestos de la presente invención pueden convertirse y pueden aislarse como una sal farmacéuticamente aceptable usando técnicas y condiciones bien conocidas para un experto ordinario en la materia.

Preparaciones y ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención. A menos que se indique lo contrario, los compuestos ilustrados en el presente documento se nombran y se numeran usando Accelrys Draw (nombre IUPAC).

Preparación 1

Síntesis de (3R)-3-[[[(1S)-1-(4-metoxicarbonilfenil)etil]carbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo.

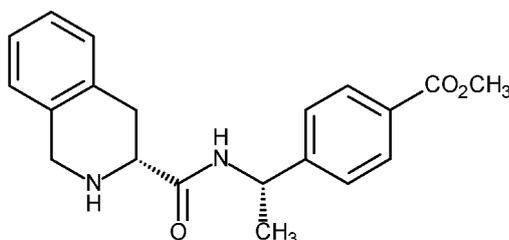


Esquema 1, Etapa A: A una mezcla a 0 °C del ácido (3R)-2-*tert*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carboxílico (40,0 g, 141,4 mmol) y diclorometano (784 ml), se le añadió trietilamina (21,7 ml, 155,5 mmol). Después, se le añadió cloroformiato de isobutilo (20,3 ml, 155,5 mmol) en un modo gota a gota. Después del final de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 minutos. Después, se añadió (S)-4-(1-aminoetil)benzoato de metilo

(27,9 g, 155,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (400 ml), se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con KHSO_4 acuoso 1 M (500 ml), seguido de NaHCO_3 acuoso saturado (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró para retirar los sólidos, y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 g, rendimiento del 97 %). Espectro de masas (m/z): 339 ($[\text{M} + \text{H} - \text{Boc}]^+$), 383 ($[\text{M} + \text{H} - t\text{-Bu}]^+$), 439 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Preparación 2

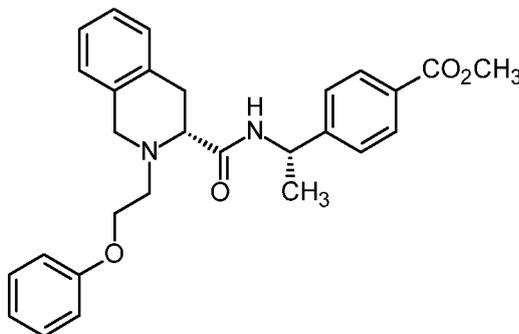
Síntesis de 4-[(1S)-1-[(3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo.



Esquema 2, Etapa A: Se enfrió una mezcla de acetato de etilo (214 ml) y etanol (87,6 ml, 1,51 mol) a 0 °C, y después se añadió cloruro de acetilo (97,4 ml, 1,37 mol) en un modo gota a gota. Se agitó la mezcla durante 30 minutos mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de (3R)-3-[(1S)-1-(4-metoxicarbonilfenil)etil]carbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (60 g, 137 mmol) en acetato de etilo (480 ml), y después se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante toda la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, después el precipitado resultante se aisló por filtración, y se secó a presión reducida. Se añadió agua (300 ml) al sólido, y después se añadió una solución de amoníaco al 32 % hasta que el pH de la mezcla alcanzó 10. Se aislaron los sólidos suspendidos por filtración, después se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 g, rendimiento del 95 %). Espectro de masas (m/z): 339 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), 677 ($[\text{2M} + \text{H}]^+$), 699 ($[\text{2M} + \text{Na}]^+$).

Preparación 3

Síntesis de 4-[(1S)-1-[(3R)-2-(2-fenoxietil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo.



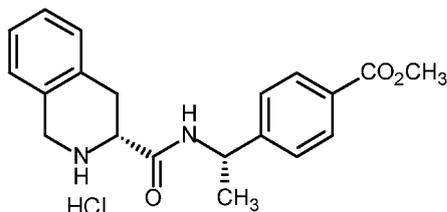
Esquema 2, Etapa B: A una mezcla agitada de gel de sílice (200 g, 3,33 mol) y diclorometano (1100 ml) a 22 °C, se le añadió una solución de peryodato sódico (56,2 g, 260 mmol) en agua (352 ml) de un modo gota a gota. Después del final de la adición, la mezcla se agitó durante unos 30 minutos adicionales, después se añadió 3-fenoxil-1,2-propanodiol (34,5 g, 195 mmol), dando como resultado una ligera exotermia. La mezcla se agitó durante unos 30 minutos adicionales, después se filtró para retirar los sólidos, se descargó la capa acuosa y se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró para retirar los sólidos y se trató el filtrado con 4-[(1S)-1-[(3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (44 g, 130 mmol). Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (57,4 g, 260 mmol) en pequeñas porciones. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante una hora adicional, después se añadió agua (200 ml). Se añadió una solución acuosa al 32 % de amoníaco hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 10. Se separaron las capas, se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró para retirar los sólidos y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el aceite en bruto resultante en TBME (300 ml), después, se añadió agua (250 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (200 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 30 minutos, se concentró a presión reducida para retirar el TBME, y el precipitado de color blanco resultante se aisló por filtración. Se vertió este precipitado en una mezcla de agitación de agua (400 ml) y TBME (400 ml) y se añadió una solución acuosa al 32 % de amoníaco hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 10. Se retiró la capa acuosa, y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml). Se aisló la capa orgánica, se

secó sobre MgSO_4 , se filtró para retirar los sólidos y se concentró a presión reducida. Se sometió al material en bruto resultante a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 30 % al 70 %/hexanos. Se consolidaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 g, rendimiento del 74 %). Espectro de masas (m/z): 459 ($[M + H]^+$).

5

Preparación 4

Síntesis de clorhidrato de 4-[(1S)-1-[(3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo.



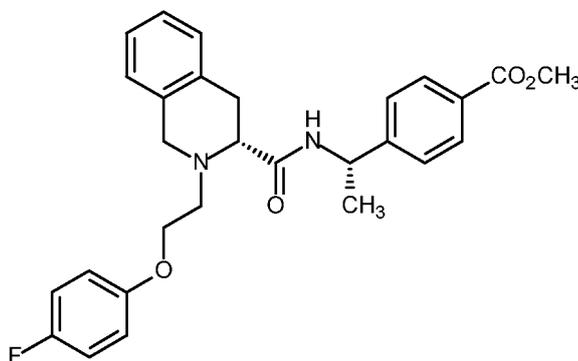
Esquema 2, etapa A: Se disolvió (3R)-3-[[[(1S)-1-(4-metoxicarbonilfenil)etil]carbamoi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,5 g, 12,5 mmol) en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (30 ml, 120 mmol). La mezcla se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente, y después se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,70 g, rendimiento del 100 %). Espectro de masas (m/z): 339 ($[M + H]^+$), 677 ($[2M + H]^+$), 699 ($[2M + Na]^+$).

10

Preparación 5

Síntesis de 4-[(1S)-1-[(3R)-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo.

15



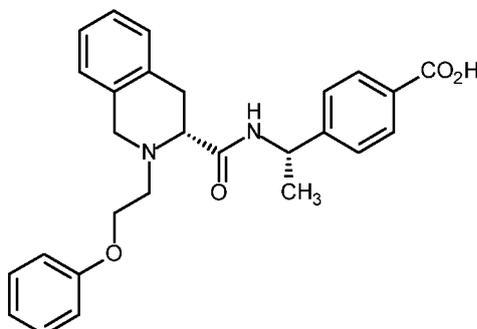
Esquema 2, Etapa B: A una mezcla de clorhidrato de 4-[(1S)-1-[(3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (800 mg, 2,13 mmol) y 2-(4-fluorofenoxi)acetaldehído (493 mg, 3,2 mmol) en 1,2- dicloroetano (10,7 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (633 mg, 2,99 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió NaHCO_3 acuoso, saturado (25 ml) y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió al material en bruto resultante a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc del 0% al 60%/hexanos. Se consolidaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (550 mg, rendimiento del 54%). Espectro de masas (m/z): 477 ($[M + H]^+$).

20

25

Ejemplo 1

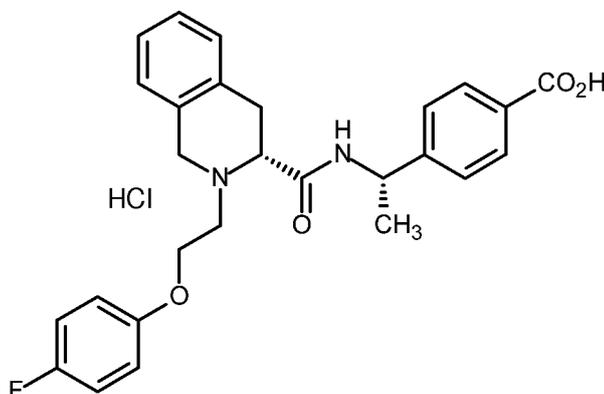
Síntesis de ácido 4-[(1S)-1-[[[(3R)-2-(2-fenoxietil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico.



5 Esquema 3, Etapa A: Se agitó una mezcla de 4-[(1S)-1-[[[(3R)-2-(2-fenoxietil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (41,5 g, 90,5 mmol), THF (291 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (181 ml, 360 mmol) a 40 °C durante toda una noche. Se concentró a presión reducida para retirar el THF. Se añadió agua (200 ml), después, se lavó la capa acuosa con TBME (2 x 200 ml). Se enfrió la capa acuosa a 5 °C y se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado con agitación hasta que el pH alcanza 2 (como se estimó mediante el análisis del papel de pH). Con agitación, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se
10 aislan los sólidos por filtración. Añadir los sólidos a agua (500 ml) y calentar a 80 °C durante una hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, aislar los sólidos por filtración y secar los sólidos en un horno de vacío a 45 °C durante toda una noche. Añadir los sólidos a acetato de isopropílico (300 ml) y agitar vigorosamente durante 5 h. Aislar los sólidos por filtración y secar los sólidos a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (26 g, rendimiento del 60 %). Espectro de masas (*m/z*): 445 ([M + H]⁺).

Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato del ácido 4-[(1S)-1-[[[(3R)-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico.



20 Esquema 3, Etapa A: Se disolvió 4-[(1S)-1-[[[(3R)-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (550 mg, 1,15 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,462 ml, 2,31 mmol), después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante toda una noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se retiraron los sólidos suspendidos por filtración,
25 aclarándose los sólidos con THF (5 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Se trituró el material en éter dietílico caliente (10 ml) y filtrar para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (535 mg, rendimiento del 93 %). Espectro de masas (*m/z*): 463 ([M + H]⁺), 485 ([M + Na]⁺).

Unión a EP1, EP2, EP3 y EP4 humanos *in vitro*

30 Las membranas de EP1h y EP4h se preparan a partir de células HEK293 recombinantes que expresan de forma estable los receptores EP1 (número de referencia de Genbank AY275470) o EP4 (número de referencia de Genbank AY429109). Las membranas de EP2h y EP3h se preparan a partir de células HEK293 transfectadas de forma

transitoria y con plásmidos de los receptores EP2 (número de referencia de Genbank AY275471) o EP3 (isoforma VI: número de referencia de Genbank AY429108). Los sedimentos de células congelados se homogeneizan en tampón de homogeneización utilizando un homogeneizador de Teflon/vidrio. Las proteínas de membrana se dividen en alícuotas y se congelan rápidamente en nieve carbónica antes del almacenamiento a -80 °C. El tampón de homogeneización (véase por ejemplo, Mauback, K.A., British Journal of Pharmacology, 156: 316-327 (2009)) contenía Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, sacarosa 250 mM, EDTA 1 mM, indometacina 0,3 mM y más Complete™, con EDTA, obtenido de Roche Molecular Biochemicals (número de catálogo 1 697 498).

Los valores de K_d para la unión de $[^3\text{H}]\text{-PGE}_2$ a cada receptor se determinan mediante estudios de unión de saturación o competición homóloga. Los compuestos se ensayan en un formato de 96 pocillos utilizando series de diluciones con factor 3 para generar una curva de 10 puntos. Los compuestos diluidos se incuban con membrana de EP1 20 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$, de EP2 10 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$, de EP3 1 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$ o de EP4 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$ durante 90 minutos a 25 °C, en presencia de $[^3\text{H}]\text{-PGE}_2$ 0,3 a 0,5 nM (PerkinElmer, 118 a 180 Ci/mmol). La reacción de unión se realiza en 200 μl de tampón MES (MES 10 mM pH 6,0 con KOH, MgCl_2 10 mM y EDTA 1 mM), utilizando placas de poliestireno de pocillos profundos de 96 pocillos de 0,5 ml. La unión no específica se calcula comparando la unión en presencia y ausencia de PGE_2 2 μM . Las membranas se recogen por filtración (colector TomTek), se lavan 4 veces con tampón enfriado en hielo (MES 10 mM pH 6,0 con KOH, MgCl_2 10 mM, se secan en un horno a 60 °C y se cuantifica la radiactividad como cuentas por minuto (CPM) utilizando un detector TopCount®. La unión específica porcentual se calcula como el porcentaje de unión en ausencia de cualquier inhibidor, corregido para la unión no específica en presencia de PGE_2 2 μM . Los datos se analizan utilizando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (ABase Equation 205) como se muestra: $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D))))$ en donde, y = inhibición específica %, A = parte inferior de la curva; B = parte superior de la curva; C = Cl_{50} relativa = concentración que provoca el 50 % de inhibición a base del intervalo de datos desde la parte superior a la parte inferior; D = pendiente de Hill = pendiente de la curva. Conversión de K_i a partir de valores de Cl_{50} ($K_i = \text{Cl}_{50} / (1 + [L] / K_d)$ en donde [L] es la concentración de ligando).

Tabla 1: Unión de los Ejemplos 1 y 2 a EP1, EP2, EP3 y EP4 humanos *in vitro*

Compuesto de ensayo	EP1h, K_i (nM)	EP2h, K_i (nM)	EP3h, K_i (nM)	EP4h, K_i (nM)
Ej. 1	7920±5810(n=3)	1320±1780(n=4)	>14800(n=3)	0,403±0,247(n=9)
Ej. 2	4650 (n=1)	331±72(n=2)	>14600(n=1)	0,380±0,142(n=4)

Los compuestos se ensayan siguiendo los procedimientos esencialmente como se describe anteriormente. Los datos en la Tabla 1 demuestran que los compuestos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se unen a EP4h a concentraciones subnanomolares. Los datos en la Tabla 1 también demuestran que los compuestos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se unen a EP4h de manera más fuerte que a EP1h, EP2h y EP3h, indicando selectividad por el receptor EP4h.

Actividad antagonista funcional de EP4 humano *in vitro*

Los ensayos se realizan en células HEK293 recombinantes que expresan de forma estable el receptor EP4 humano. Las líneas celulares se mantienen cultivando en DMEM con alta glucosa y clorhidrato de piridoxina (Invitrogen), complementado con suero fetal bovino (SFB) al 10 %, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 10 mM, geneticina 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y L-glutamina 2 mM. Se cultivan cultivos confluentes a 37 °C en una atmósfera que contiene CO_2 al 5 %. Las células se recogen utilizando Tripsina-EDTA al 0,25 %, se suspenden en medio de congelación (SFB con DMSO al 6 %) a 10^7 células/ml y se dividen en alícuotas, y se almacenan en nitrógeno líquido. Justo antes del ensayo, las células se descongelan en DMEM, se centrifugan y se resuspenden en tampón de AMPc.

La inhibición de la producción de AMPc estimulada por PGE_2 por parte de los antagonistas de EP4 se mide utilizando HTRF (Cisbio n.º de catálogo 62AM4PEB). Se incuba una alícuota equivalente a 4000 células con 50 μl de tampón de ensayo de AMPc que contiene PGE_2 , en una concentración predeterminada para producir una CE_{80} (PGE_2 0,188 nM de Sigma, número de catálogo P5640-10mg) y antagonistas de EP4 a temperatura ambiente durante 20 minutos. El tampón de ensayo de AMPc contiene HBSS 500 ml, BSA al 0,1 %, HEPES 20 mM e IBMX 200 μM (Sigma I5879). CJ-042794 sirve como un control positivo (véase el documento WO 2005/021508, ejemplo 68, ácido 4- $\{[(1\text{S})-1-[(5\text{-cloro-2-}[(4\text{-fluorofenil)oxi]fenil]carbonil)amino]etil]benzoico$; véase también Murase, A., y col., Life Sciences, 82:226-232 (2008)). Para medir los niveles de AMPc, se incuba conjugado AMPc-d2 y conjugado AMPc-criptato en tampón de lisis con las células tratadas a temperatura ambiente durante 1 hora. La señal de HTRF se detecta utilizando un lector de placa EnVision® (Perkin-Elmer) para calcular la proporción de fluorescencia a 665 nm con respecto a la de a 620nm. Los datos sin procesar se convierten a una cantidad de AMPc (pmol/pocillo) utilizando una curva patrón de AMPc generada para cada experimento. Los datos se analizan utilizando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (ABase Equation 205) como se muestra: $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D))))$ donde y = inhibición específica %, A = parte inferior de la curva, B = parte superior de la curva, C = Cl_{50} relativa = concentración que provoca el 50 % de inhibición basado en el intervalo de datos desde la parte superior a la parte inferior, D = Hill, pendiente = pendiente de la curva.

Los compuestos se ensayan siguiendo los procedimientos esencialmente como se describe anteriormente. El compuesto del Ejemplo 1 tiene una Cl_{50} de 0,752±0,538 nM (n=12) y el compuesto del Ejemplo 2 tiene una Cl_{50} de

0,450±0,256 nM (n=4) en EP4 humano. Esto demuestra que los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 son antagonistas de EP4 humano *in vitro*.

Actividad antagonista funcional de EP4 humano en rata *in vitro*

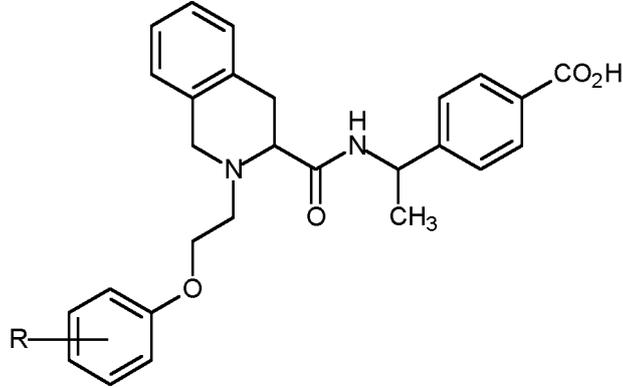
- 5 Se clona el ADNc de EP4 de rata (número de referencia de Genbank NM_03276) en el vector pcDNA 3.1 y posteriormente se transfecta en células HEK293 para la expresión del receptor. Se hace el cambio de escala de un clon estable de EP4 de rata y después se congela como banco de células para la exploración futura de compuestos. Para probar los compuestos antagonistas de EP4 en células EP4r, se descongelan las células congeladas y después se resuspenden las células en tampón de ensayo de AMPc. El tampón de AMPc se fabrica de HBSS sin rojo de fenol (Hyclone, SH30268) complementado con HEPES 20 mM (Hyclone, SH30237), BSA al 0,1% (Gibco, 15260) e IBMX 125 µM (Sigma, I5879) (véase, por ejemplo, Murase, A., y col., Life Sciences, 82:226-232 (2008)).
- 10 Las células se siembran en placas negras de fondo plano de poliestireno de media superficie de 96 pocillos (Costar 3694). Los compuestos se diluyen en serie con DMSO para proporcionar curvas de respuesta a la concentración de 10 puntos. Después, los compuestos diluidos se añaden al tampón de ensayo de AMPc que contiene PGE₂ (Cayman 14010, a una concentración predeterminada para producir una CE₈₀) a una proporción de DMSO/tampón de 1/100. Las células se tratan con los compuestos en presencia de PGE₂ (concentración de CE₈₀) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los niveles de AMPc generados de las células se cuantifican mediante un kit de ensayo de HTRF de AMPc (Cisbio 62AM4PEC). Las placas se leen en un lector de placas EnVision utilizando un protocolo de HTRF optimizado (PerkinElmer). Las CI₅₀ se calculan utilizando la regresión no lineal de Graphpad Prism (v. 4), de ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidea.
- 15
- 20 Los compuestos se ensayan siguiendo los procedimientos esencialmente como se describe anteriormente. El compuesto del Ejemplo 1 tiene una CI₅₀ de 2,0 nM (n=1) y el compuesto del Ejemplo 2 tiene una CI₅₀ de 6,7 nM (n=1) medidas en EP4 de rata. Esto demuestra que los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 son antagonistas de EP4 de rata *in vitro*.

Actividad antagonista en sangre completa humana *in vitro*

- 25 Se cree que los efectos inhibidores de PGE₂ sobre la producción de TNFα inducida por LPS de macrófagos/monocitos están mediados por los receptores EP4 (véase Murase, A., y col., Life Sciences, 82:226-232 (2008)). La capacidad del compuesto del Ejemplo 1 para invertir el efecto inhibidor de PGE₂ sobre la producción de TNFα inducida por LPS en sangre completa humana es un indicio de actividad funcional.
- 30 La sangre se recoge de donantes normales voluntarios en tubos de vacutainer con heparina sódica. Los donantes no han tomado AINE ni celecoxib dentro de las 48 horas o glucocorticoides dentro de las dos semanas anteriores a la donación. Todos los tubos/donante se agrupan en tubos cónicos de centrifuga Falcon de 50 ml y se distribuyen 98 µl/pocillo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon 3072). Los compuestos se diluyen en DMSO hasta 100 X final y se añade a la sangre 1 µl/pocillo por triplicado para proporcionar curvas de respuesta a la dosis de 7 puntos. La sangre se pretrata con los compuestos a 37 °C, en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%, durante 30 minutos, tras lo cual se añade 1 µl/pocillo de una solución de lipopolisacárido (LPS) 1 mg/ml (Sigma 0111:B4) en seroalbúmina bovina (BSA) 0,2 mg/ml/PBS, tanto con como sin PGE₂ 1 mM (Cayman 14010), para proporcionar una concentración de LPS final de 10 µg/ml, tanto con como sin PGE₂ 10 nM. Las placas se incuban durante 20-24 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %, en atmósfera humidificada. Las placas se centrifugan a 1800 x g durante 10 minutos a 22 °C, en una centrifuga Eppendorf 5810R. Se retira el plasma de la capa de células y se transfiere a placas de poliestireno con fondo en v. Se cuantifican los niveles de TNFα en 2 µl de plasma por un inmunoensayo enzimático disponible de forma comercial (R&D Systems DY210), utilizando placas Immulon 4 HBX (Thermo 3855) y sustrato 3,3',5,5' tetrametilbifenil-4,4'-diamina (KPL 50-76-03). Las placas se leen a A₄₅₀-A₆₅₀ en un lector de placas (Molecular Devices Versamax) utilizando el programa informático SOFTmaxPRO (v. 4.3.1). Las CI₅₀ se calculan utilizando la regresión no lineal de Graphpad Prism (v. 4), con ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidea. Los resultados se expresan como la media geométrica ± desviación típica (DT); n = número de determinaciones independientes.
- 35
- 40
- 45 Los compuestos se ensayan siguiendo los procedimientos esencialmente como se describe anteriormente. El compuesto del Ejemplo 1 tiene una CI₅₀ de 39±21 nM (n=8) y el Ejemplo 2 tiene una CI₅₀ de 61±55 nM (n=5) medidos en EP4 humano. Esto demuestra que los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 son antagonistas de EP4 en el ensayo de inducción de TNFα de sangre humana.

REIVINDICACIONES

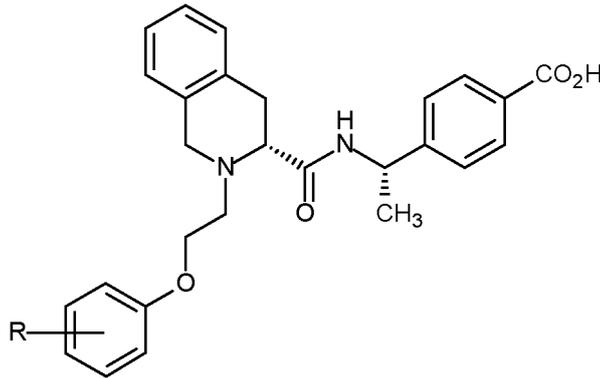
1. Un compuesto de fórmula:



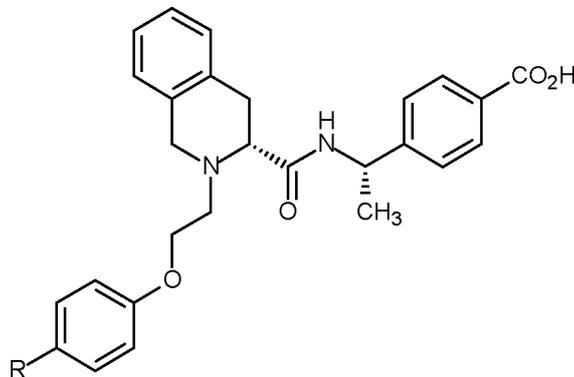
en la que R es H o F;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

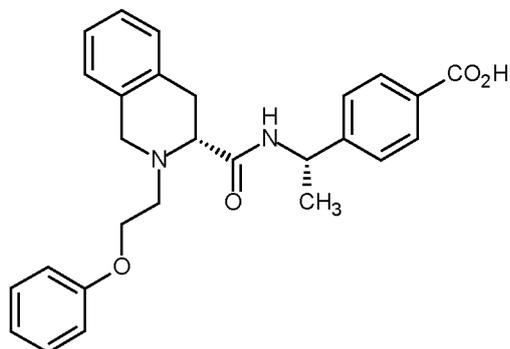
2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



3. El compuesto o sal de acuerdo, ya sea con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es:

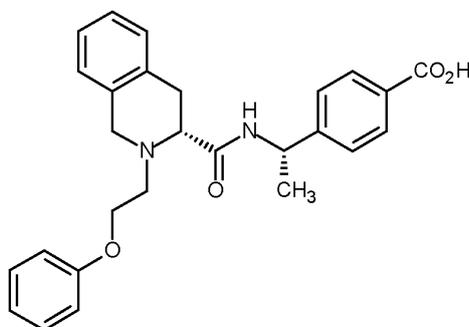


10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es ácido 4-[(1S)-1-[(3R)-2-(2-fenoxietil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico:



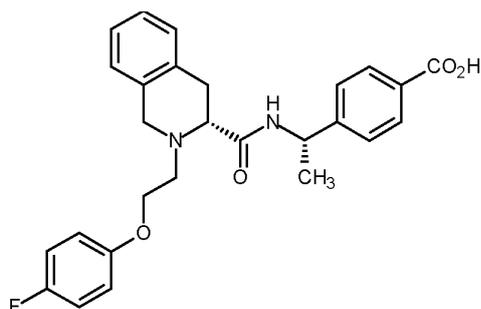
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es ácido 4-[(1S)-1-[(3R)-2-(2-fenoxi)etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico:



5

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es ácido 4-[(1S)-1-[(3R)-2-(2-(4-fluorofeno)xi)etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carbonil]amino]etil]benzoico:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para uso en terapia.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de la osteoartritis.

15 9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento del dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide.

20 11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.