



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 425**

51 Int. Cl.:

**C07C 317/22** (2006.01) **C07D 295/26** (2006.01)  
**C07D 295/18** (2006.01) **C07D 205/04** (2006.01)  
**C07D 211/16** (2006.01) **C07D 207/06** (2006.01)  
**C07D 261/02** (2006.01) **C07C 235/42** (2006.01)  
**C07D 207/10** (2006.01) **A61K 31/192** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05773308 .1**

96 Fecha de presentación : **22.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1784388**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54

Título: **Derivados de ácido bifeniloxiacético para el tratamiento de enfermedades respiratorias.**

30

Prioridad: **24.08.2004 GB 0418830**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.03.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.03.2010**

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**AstraZeneca AB., Global Intellectual Property**  
**151 85 Södertälje, SE**

72

Inventor/es: **Luker, Timothy, Jon;**  
**Birkinshaw, Timothy , Nicholas y**  
**Mohammed, Rukhsana, Tasneem**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 335 425 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

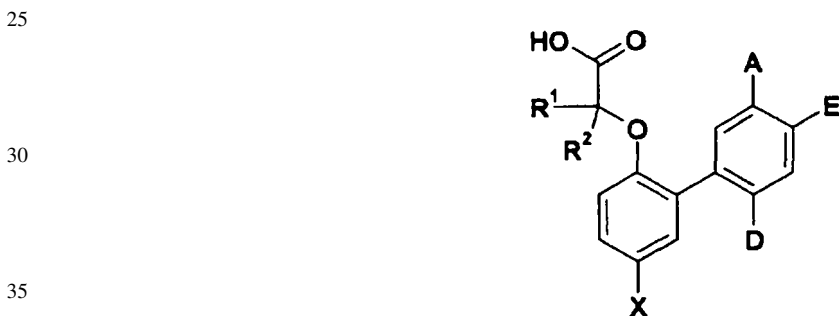
Derivados de ácido bifeniloxiacético para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

5 La presente invención se refiere a ácidos fenoxiacéticos sustituidos como compuestos farmacéuticos útiles para tratar trastornos respiratorios, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a procedimientos para su preparación.

10 Derivados del ácido 2-(fenilamino)bencenoacético útiles en el tratamiento del asma se describen en el documento WO 99/11605 A.

15 El documento EPA 1 170 594 describe métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la prostaglandina D2, un ligando para el receptor huérfano CRTH2. El documento GB 1356834 describe una serie de compuestos que se dice que poseen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Se ha descubierto que determinados ácidos fenoxiacéticos son activos en el receptor CRTH2, tales como los derivados sustituidos del ácido fenoxiacético descritos en el documento WO 2004/089885, y como consecuencia cabe esperar que sean potencialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluyendo el asma y COPD.

20 En un primer aspecto la invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

40 en la que:

X es halógeno o alquilo C<sub>1-2</sub>, que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno;

45 A y E se independientemente seleccionan de halógeno, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>n</sub>R<sup>5</sup> (n = 1 o 2), CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, o alquilo C<sub>1-3</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

D es hidrógeno o flúor;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 eslabones que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S, NR<sup>6</sup> y opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>;

55 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> independientemente representan hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>, estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, OR<sup>6</sup> y NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

o

60 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 eslabones que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S(O)<sub>n</sub> (donde n = 0, 1 o 2), NR<sup>8</sup>, y estar opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

65 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, que puede estar opcionalmente sustituido por átomos de halógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

## ES 2 335 425 T3

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>

o

5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado 3 a 8 eslabones como ha definido anteriormente para R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, con la condición de que el compuesto no sea ácido [[4'-(aminosulfonil)-2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético o ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il-oxi]acético.

10

En el contexto de la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo o un resto alquilo en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado.

15 Anillos heterocíclicos como se definen para R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> significa heterociclos saturados, cuyos ejemplos incluyen morfolina, acetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina.

Preferiblemente X es trifluorometilo, cloro o fluoro.

20 Preferiblemente A y E independientemente representan trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>. Más preferiblemente A y E independientemente representan trifluorometilo, metilo, fluoro, cloro, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Et, SO<sub>2</sub>iPr, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

Más preferiblemente A es trifluorometilo, metilo, fluoro o cloro.

25 Más preferiblemente E es SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Et, SO<sub>2</sub>iPr, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente forman un anillo de morfolina o E es CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente forman un anillo de pirrolidina, piperidina, acetidina o isoxazolina, cada una opcionalmente sustituida con halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, o E es CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> independientemente representan hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados.

30

Más preferiblemente E es SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Et, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente forman un anillo de morfolina o E es CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente forman un anillo de pirrolidina, piperidina, acetidina o isoxazolina, cada una opcionalmente sustituida con fluoro o metilo, o E es CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> independientemente representan hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>3-6</sub>. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados.

35

Preferiblemente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, más preferiblemente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno o uno es hidrógeno e el otro es metilo.

Preferiblemente D es hidrógeno o flúor, más preferiblemente hidrógeno.

40

Los sustituyentes preferidos A, D, E, X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los ilustrados en la presente memoria. Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

45 Ácido (2S)-2-[[4'-(metilsulfonil)-3',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;

ácido [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;

ácido [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;

50

ácido (2S)-2-[[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico;

ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[2,5-difluoro-4-(4-morfolinilsulfonil)fenoxi]fenoxi]-propanoico;

55

ácido [[3'-fluoro-4'-[(1-metiletil)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;

ácido [[5-cloro-4'-(metilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;

ácido [[5-fluoro-4'-(metilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;

60

ácido [[4'-(etilsulfonil)-3',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;

ácido (2S)-2-[[4'-(etilsulfonil)-3',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico;

65

ácido [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;

ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico;

## ES 2 335 425 T3

- ácido [[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico;
- 5 ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;
- ácido (2S)- 2-[[5-cloro-4'-(metilsulfonil)-(3'-trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico;
- 10 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico;
- ácido [[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido [[3',5-dicloro-4'-(4-morfolinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- 15 ácido [[4'-(1-azetidilcarbonil)-3',5-dicloro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido [[3',5-dicloro-4'-[[2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido [[3',5-dicloro-4'-[(2-metil-1-pirrolidinil)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- 20 ácido [[3',5-dicloro-4'-(2-isoxazolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- 25 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido [[3'-metil-4'-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido [[3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- 30 ácido (2S)-2-[[4'-[[bis(1-metiletil)amino]carbonil]-5-cloro-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-(etilmetilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- 35 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[metil(1-metiletil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-(diethylamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- 40 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- 45 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[1-metiletil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[2-metilpropil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- 50 ácido (2S)-2-[[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico ;
- 55 ácido [[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido [[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido (2S)-2-[[3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- 60 ácido [[3',5-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;
- ácido (2S)-2-[[3',5-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(2-metil-1-pirrolidinil)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- 65 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[2S)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;
- ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[2R)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;

## ES 2 335 425 T3

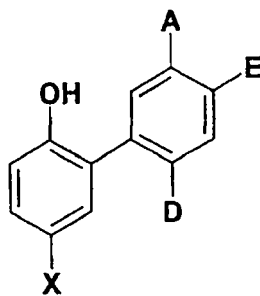
ácido (2S)-2-[[4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[3'-fluoro-4'-[(1-metiletil)amino]carbonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
5 ácido (2S)-2-[[4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
10 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopropilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(1-etilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
15 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido [[5-cloro-4'-[(1-etilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
20 ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
25 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclobutilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
30 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(3-metilbutil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención comprende todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas incluyendo racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

40 El compuesto de fórmula (I) anterior se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición básica tal como de sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición ácida tal como un hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o p-toluensulfonato.

45 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales en los reactivos de partida o compuestos intermedios mediante grupos protectores. De este modo, la preparación del compuesto de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe de manera completa en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

50 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

## ES 2 335 425 T3

en la que X, A, D y E son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de fórmula (III):



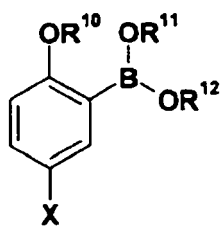
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definió en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R<sup>9</sup> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y L es un grupo saliente, y opcionalmente, después, en cualquier orden:

- eliminar cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R<sup>9</sup> al ácido correspondiente
- oxidación de sulfuros a sulfóxidos o sulfonas
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

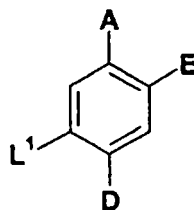
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o DMF utilizando una base tal como carbonato de potasio o similar. Los grupos R<sup>9</sup> adecuados incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> tales como metilo, etilo o terc-butilo. El grupo L adecuado es un grupo saliente tal como tosilato o halo, en particular, cloro o bromo. L también puede ser hidroxilo, de manera que se puede realizar una reacción de Mitsunobu con el compuesto (II) usando por ejemplo, trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. La hidrólisis del grupo éster R<sup>9</sup> puede llevarse a cabo usando procedimientos rutinarios, por ejemplo, tratamiento de ésteres de metilo y etilo con hidróxido sódico acuoso, y tratamiento de ésteres de terc-butilo con ácidos tal como ácido trifluoroacético.

El compuesto 3',4',5-tricloro-(1,1'-bifenil)-2-ol se da a conocer en *Chemosphere*, 2001, 45(8), 1119-1127.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) por una reacción de acoplamiento de Suzuki seguida de desprotección de R<sup>10</sup>:



(IV)



(V)

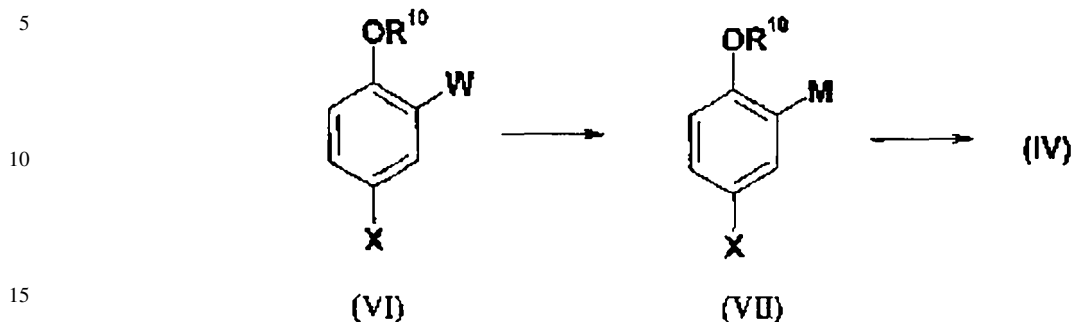
en la que X, A, D y E son como se definió en la fórmula (I) o son protegidos derivados de la misma,

R<sup>10</sup> es H o un grupo protector adecuado, por ejemplo bencilo o metilo, L<sup>1</sup> es yoduro, bromuro, cloruro o triflato y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son H o grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> conjuntamente pueden formar un anillo de 5 o 6 eslabones opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como dioxano usando un catalizador de paladio tal como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y una base tal como fluoruro de cesio, preferiblemente a temperaturas elevadas.

Cuando R<sup>10</sup> es un grupo protector tal como bencilo puede eliminarse usando hidrógeno con un catalizador adecuado por ejemplo platino o paladio sobre carbón activado. Si el grupo R<sup>10</sup> es alquilo por ejemplo metilo, entonces puede escindirarse utilizando tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

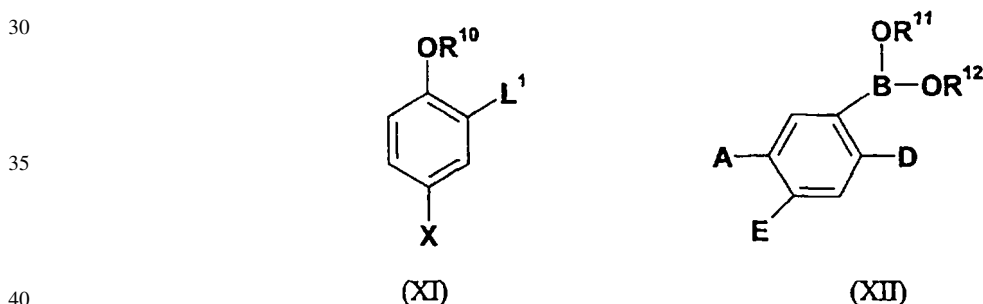
Algunos compuestos de fórmula (IV) están disponibles en el mercado. Determinados compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante formación de un compuesto organometálico (VII) seguida de reacción con un éster de borato, como se esboza en el Esquema I.

Esquema I



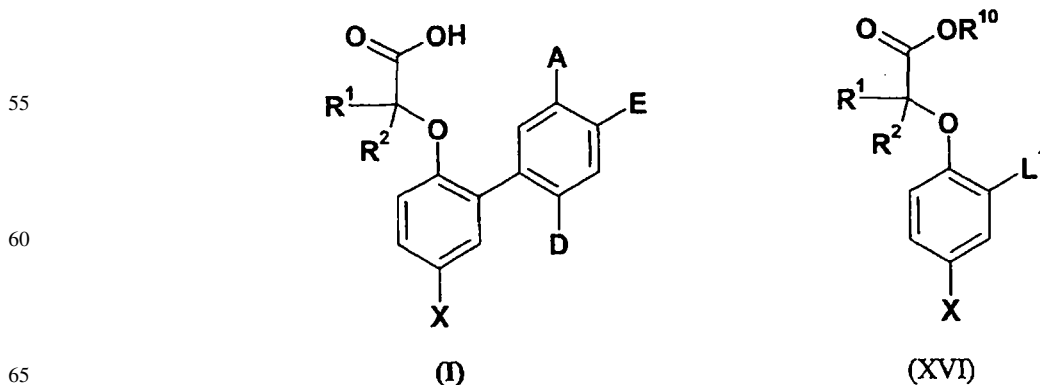
20 en el que X es como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R<sup>10</sup> es como se define en la fórmula (IV), W es hidrógeno o halógeno y M es un metal tal como Na o Li. Por ejemplo, cuando R<sup>10</sup> es bencilo y E es bromo, puede usarse butil-litio para formar el intermedio (VII) donde M = Li. La reacción se lleva a cabo a -78°C en éter dietílico, después se extingue con un éster de borato tal como borato de trimetilo.

25 Los compuestos de fórmula (II) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) usando la metodología de acoplamiento de Suzuki.

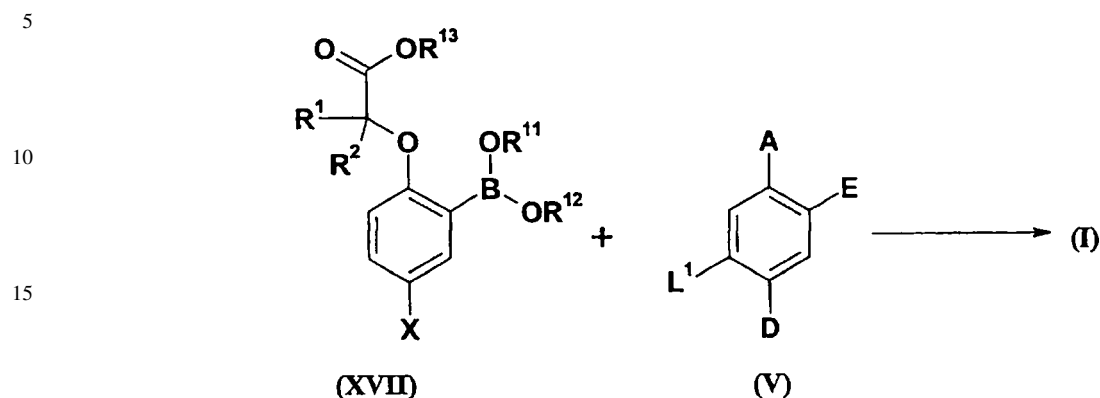


45 en que X, A, D, E, R<sup>10</sup>, L<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron anteriormente y compuestos de fórmula (XI) y (XII) pueden prepararse utilizando la misma metodología que anteriormente.

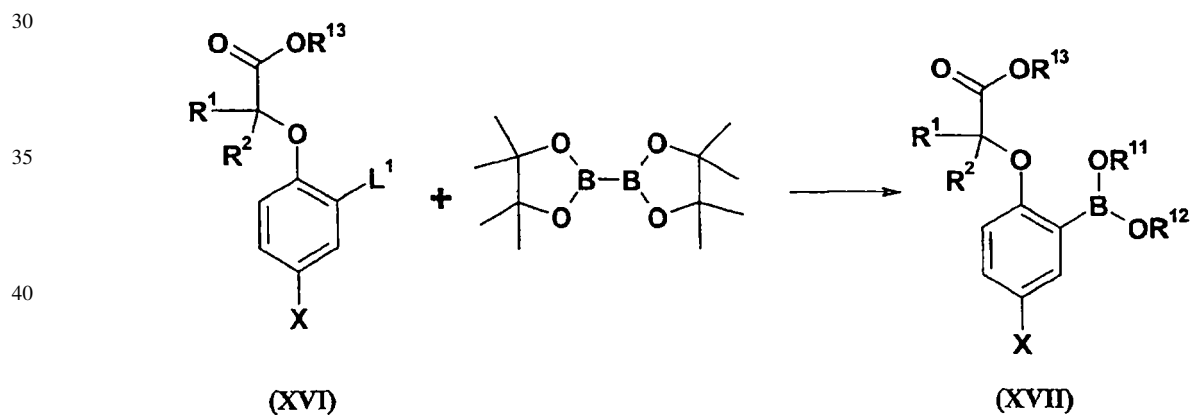
50 La secuencia de las etapas anteriores puede cambiarse, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) puede formarse por la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XII) utilizando un acoplamiento de Suzuki.



O, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XVII) con un compuesto de la fórmula (V):

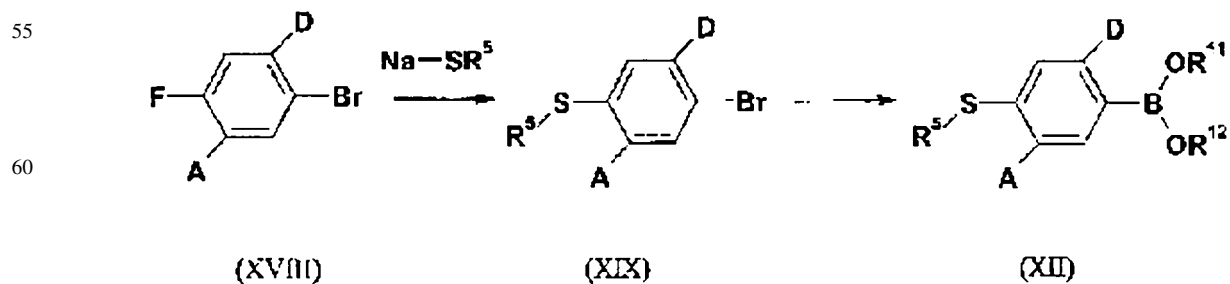


25 Donde los grupos A, D, E, L<sup>1</sup>, X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente o los derivados protegidos de los mismos. R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> por ejemplo metilo, etilo o butilo terciario. Si R<sup>13</sup> es un grupo éster se hidroliza posteriormente utilizando condiciones ácidas o básicas, tal como TFA o NaOH. Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse como se esboza en el documento WO 2004089885 o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con bis(pinocolato)dibórico utilizando la reacción de Suzuki.



Un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse por el método A o B.

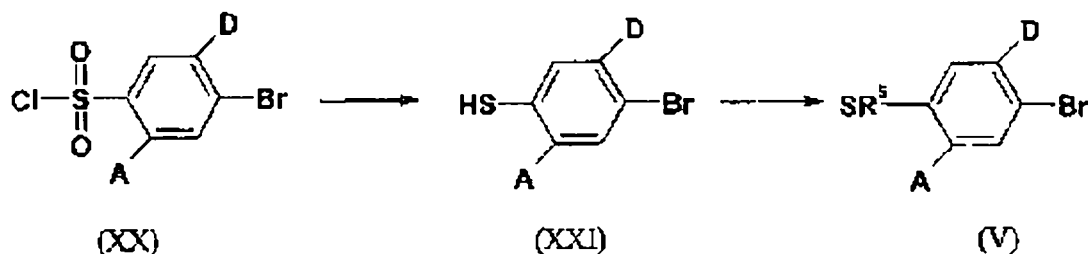
50 Método A





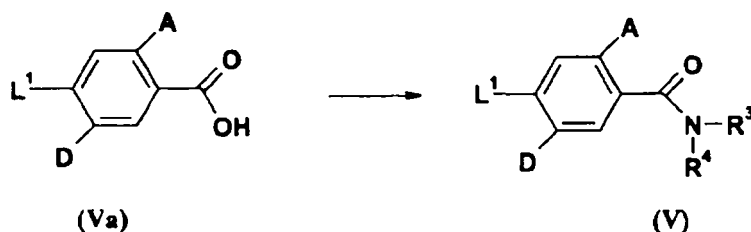
Los compuestos de fórmula (XII) en la que el grupo E es  $SR^5$  pueden sintetizarse desplazando el flúor con  $R^5SNa$  en un disolvente adecuado tal como DMF a  $50^\circ C$ . Los compuestos de fórmula (XIX) pueden convertirse en el ácido bórico utilizando  $BuLi$ , a continuación haciendo reaccionar con un éster borato como se esbozó anteriormente. Alternativamente los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse por un acoplamiento catalizado por paladio de los compuestos de fórmula (XIX) con un éster bórico adecuado, por ejemplo bis(pinocolato)dibórico.

## Método B



Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse asimismo a partir de los compuestos de fórmula (XX) en la que el ácido clorosulfónico se reduce al tiol utilizando trifenilfosfina, posteriormente alquilado utilizando haluro de alquilo tal como yoduro o bromuro de alquilo.

Los compuestos de fórmula (V) en la que el grupo E es amida pueden prepararse por el método C:



en el que un compuesto de fórmula (Va) se convierte en el cloruro ácido utilizando un reactivo tal como cloruro de oxalilo y posteriormente haciéndole reaccionar con una amina en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Los grupos A, D y  $L^1$  son como se definen para los compuestos de fórmula (V) o uno de sus derivados protegidos. Los compuestos de fórmula (Va) están disponible en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente utilizando los procedimientos de la bibliografía por los expertos en la materia.

Nuevos compuestos intermedios de las fórmulas generales dadas anteriormente forman un aspecto adicional de la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de procesos/enfermedades en seres humanos y animales agravadas o provocadas por la producción excesiva o no regulada de  $PGD_2$  y sus metabolitos. Los ejemplos de dichas afecciones/enfermedades incluyen:

1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, provocada por ejercicio, provocada por medicamentos (que incluye las provocadas por la aspirina y NSAID) y provocada por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de campesino y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrilante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica complicada con fibrosis, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculares y trombóticos del sistema vascular pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena que incluye tratamiento de tos crónica asociada a enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común y la infección debida al virus del sincitio respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

## ES 2 335 425 T3

2. huesos y articulaciones: artritis asociada a o incluyendo osteoartritis/osteoartritis, tanto primaria como secundaria, por ejemplo, displasia ilíaca congénita; espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor cervical; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos, tales como tuberculosis, que incluye el mal de Pott (tuberculosis vertebral) y el síndrome de Poncet; sinovitis causada por cristales aguda o crónica, que incluye gota por urato, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionadas con la apatita de calcio; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerodermia generalizada y esclerodermia localizada; lupus eritematoso diseminado, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis reumatoide juvenil que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución en articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones generalizadas; vasculitis que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infecciones víricas, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbalgia; poliserositis familiar recurrente, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberniana (síndrome periódico asociado al receptor del TNF), enfermedad de Kikuchi; artralgias causadas por fármacos, tendinitis y miopatías;

3. dolor y remodelado con tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedades: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tal como la degeneración del disco intervertebral o la articulación degeneración de la temporomandibular), enfermedad con remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o periodontopatías (tal como periodontitis);

4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide dérmico, lupus discoide eritematoso, pénfigo, pénfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, alopecia masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos causados por fármacos, que incluyen erupciones debidas a fijación de un fármaco;

5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmunitaria; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis que incluye la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen las víricas, micóticas y bacterianas;

6. tubo digestivo: glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, que incluye por reflujo; gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con la comida que pueden tener efectos lejos del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);

7. abdominal: hepatitis, que incluye la autoinmunitaria, la alcohólica y la vírica; fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

8. genitourinaria: nefritis incluyendo la intersticial y la glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis que incluye cistitis (intersticial) aguda y crónica y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como mujeres);

9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico, por ejemplo, después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmones, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto contra el hospedador;

10. CNS: enfermedad de Alzheimer y otras trastornos demenciales que incluyen CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor asociado al cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático que incluyen neuropatías diabéticas, posherpéticas y asociadas al VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;

11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénico idiopático, fascitis eosinófila, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sézary y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunitarias que incluyen sarcoide miocardiaco; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis que incluye la infecciosa (por ejemplo, sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas que incluyen la flebitis y la trombosis, que incluye la trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes que incluyen de próstata, mama, pulmón, ovarios, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y cánceres que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferantes, tales como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; que incluye la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recaídas tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y,

15. tubo digestivo: Celiaquía, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias asociadas a la alimentación que tienen efectos remotos en el intestino, por ejemplo, jaqueca, rinitis y eccema.

16. Enfermedades asociadas a niveles altos de  $PGD_2$  o de sus metabolitos.

De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente invención, para su utilización en terapia.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se utilizan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh2.

Enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en las que hay altos niveles de  $PGD_2$  o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar el asma.

En un aspecto más, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su utilización en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para su utilización en terapia en combinación con fármacos utilizados para tratar el asma y la rinitis (tales como los esteroides inhalados o tomados por vía oral, agonistas inhalados del receptor  $\beta_2$  y antagonistas por vía bucal del receptor de leucotrieno).

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra al mismo tiempo o sucesivamente o como un preparado combinado con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las enfermedades enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no limitadas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, neumopatía obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes enumerados a continuación.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (en adelante NSAID) que incluyen inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa COX-1/COX-2 si se aplican por vía tópica o general (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como la aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); ciclo-oxigenasa que inhibe donantes de óxido nítrico (CINOD); glucocorticosteroides (si se administran por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras parenteral o preparaciones de oro bucales; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y complementos nutritivos tal como glucosamina.

La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una citocina o agonista o antagonista de la función de citocina, (incluyendo agentes que actúan en la serie de reacciones de señalización de la citocina tales como los moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta- y gamma-interferones; factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) que incluyen IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tal como anakinra; inhibidores del factor alfa de la necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) tal como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF que incluye moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tal como pentoxifilina.

## ES 2 335 425 T3

Además la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable, con un anticuerpo monoclonal que se dirige a linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

5 La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable, con un modulador de la función del receptor de quimiocina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX<sub>3</sub>CR1 para la familia C-X<sub>3</sub>-C.

10 La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de matriz de metaloproteasa (MMP), es decir, las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agreganasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10) y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, que incluyen agentes tales como doxiciclina.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable y a un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, a un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuesto de 2-cianoaftaleno sustituidos con piridinilo tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, seleccionado del grupo que consiste en el fenotiazin-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

25 La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE que incluye un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

35 La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista receptor tipo 2 de histamina gastroprotector.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.

45 La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista alfa-1/alfa-2 adrenergico, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina o hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y agentes anticolinérgicos incluyendo el antagonista (M1, M2 y M3) del receptor muscarínico tal como atropina, hioscina, glucopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

55 La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agonista beta-adrenergico (que incluye subtipos 1-4) de beta receptor tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, o pirbuterol, o uno de sus enantiómeros quirales.

60 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cromona, tal como el cromoglucato sódico o el nedocromil sódico.

## ES 2 335 425 T3

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un agente que modula un receptor hormonal nuclear tales como los PPAR.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con inmunoglobulina (Ig) o preparación Ig o antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y otro agente anti-inflamatorio aplicado por vía tópica o generalizada, tal como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, diltiazol o calcipotriol.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y a combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tal como budesonida.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirín, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósidos tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptasa inversa de no nucleósidos tal como nevirapina o efavirenz.

30 La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador beta-adrenorreceptor, un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la concentración de plaquetas.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de un agente para el SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de compP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de reabsorción de dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de óxido nítrico sintasa neuronal) o un fármaco contra el Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

45 La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de actuación central o periférica (por ejemplo un opioide o uno de sus derivados), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otro(s) agente(s) antidepresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (que incluye inhalado) tal como lignocaína o uno de sus derivados.

55 Un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede utilizarse también en combinación con un agente contra la osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de adhesión de moléculas, incluyendo los antagonistas de VLA-4; (vi) cathepsina; (vii) inhibidor de cinasa tal como un inhibidor de tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una MAP cinasa tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK), o una cinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de cinina-B.sub1. o -B.sub2.; (x) agente contra la gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente hiperuricémico, por ejemplo probenecid, sulfapirazona o benzobromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor transformador de crecimiento (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF);

## ES 2 335 425 T3

- (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tales como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de óxido nítrico-sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula de homólogo de receptor de quimiotaxina expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores de similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o STATS.
- 10 Un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse también en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:
- 15 (i) un fármaco antiproliferante/antineoplásico o una de sus combinaciones, utilizado en oncología médica, tal como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiourea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de las vincas tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorrelbina, o un taxano tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como un etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- 20 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador por disminución de receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) o un inhibidor de 5α-reductasa tal como finasterida;
- 30 (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);
- 35 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina cinasa o un inhibidor de serina/treonina cinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo el inhibidor de tirosina cinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 40 (v) un agente antiangiogénico tal como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascuales bevacizumab, compuestos tales como los descritos en los documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otro mecanismo (por ejemplo linomida, inhibidor de la función αvβ3 de integrina o una angiotatina);
- 45 (vi) un agente de lesión vascular tal como Combretastatina A4 o un compuesto descrito en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- 50 (vii) un agente utilizado en terapia complementaria, por ejemplo la dirigida a una de las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, una complementaria anti-ras;
- 55 (viii) un agente utilizado en una propuesta de terapia génica, por ejemplo propuestas para sustituir genes anormales tales como p53 anormal o BRCA1 ó BRCA2 anormal, propuestas de GDEPT (por sus siglas en inglés, terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y propuestas para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como la politerapia génica multirresistente; o
- 60 (ix) un agente utilizado en una propuesta inmunoterapéutica, por ejemplo propuestas *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transinfección con citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, propuestas para disminuir la anergia de linfocitos T, propuestas que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como los dendrocitos transfectados con citocina, propuestas que utilizan estirpes celulares tumorales transfectadas por citocinas y propuestas que
- 65 utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

## ES 2 335 425 T3

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o procesos humanos, en los que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor CRTh2.

5

En el contexto de la presente memoria descriptiva, la terminología “terapia” también incluye “profilaxis”, a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deberían interpretarse en consecuencia.

10

La invención también proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, como se definen anteriormente en la presente memoria en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente la psoriasis, en un paciente que padece, o en situación de riesgo de, dicha enfermedad.

15

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

20

El compuesto de la fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, se pueden utilizar por sí solos, aunque generalmente se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal/solvato de la fórmula (I) (ingrediente activo) está asociado a un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso referidos a la composición total.

25

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente invención, asociado a un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ej., a los pulmones y/o vías respiratorias o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco o por vía generalizada, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra por vía oral.

35

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se establezca de otro modo:

40

(i) cuando se dan, los datos de  $^1\text{H}$  RMN se indican en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;

45

(ii) espectro de masas (MS): de manera general, solo se presentan iones que indican la masa parental y, a menos que se indique de otro modo, el ión de masa citado es el ión de masa positiva -  $(\text{M}+\text{H})^+$ ;

50

(iii) los compuestos del título de los ejemplos y métodos se denominaron usando el ACD/nombre y el grupo ACD/nombre de carga (versión 6.0) de Advanced Chemical Development Inc., Canadá;

55

(iv) a menos que se indique de otro modo, la HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) de fase inversa se realizó usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra;

60

(v) los disolventes se secaron con  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

65

60

65

## ES 2 335 425 T3

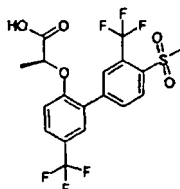
(vi) se usan las siguientes abreviaturas:

5	EtOAc	Acetato de etilo
	éter	éter dietílico
10	DCM	Diclorometano
	HCl	ácido clorhídrico
15	NaOH	hidróxido sódico
	NMP	N-metilpirrolidina
20	DMF	N,N'-dimetilformamida
	THF	tetrahidrofurano
25	mcpba	ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich 77% máx.)
30	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
	t.a.	temperatura ambiente

### 35 Ejemplo 1

Ácido (2S)-2-[[4'-(metilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

40



45

#### a) 4-bromo-1-(metiltio)-2-(trifluorometil)-benceno

50

Una mezcla de tiometóxido de sodio (317 g) y 5-bromo-2-fluorobenzotrifluoruro (1,0 g) en DMF (4 ml) se calentó a 50°C durante 1 h, después se vertió en agua y se extrajo con isohexano. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (762 mg).

55

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,74 (1H, d) 7,59 (1H, dd); 7,22 (1H, d); 2,51 (3H, s)

#### b) Ácido [4-(metiltio)-3-(trifluorometil)fenil]-bórico

60

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,7 ml, 2,5 M en hexano) al producto de la etapa a) y borato de tri-isopropilo (1,6 ml) en THF a -78°C. Se agitó durante 5 min, a continuación se enfrió con HCl 2 M (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El sólido obtenido se disgregó con isohexano (100 ml), se filtró y se secó para dar el producto deseado (0,83 g). La RMN indicó una mezcla 2:1 de producto, monómero y trímero de ácido bórico.

65

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,03 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 4,71 (1H, q), 1,69 (3H, d) y 1,43 (9H, s).



## ES 2 335 425 T3

### c) 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(metiltio)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

El producto de la etapa b) (0,25 g) se calentó en dioxano (2 ml) con pinacol (2 equiv.) durante 3 h. La solución se trató con éter dietílico y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. Rendimiento 85 mg.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,03 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,31 (1H, d), 2,53 (3H, s) y 1,35 (12H, s).

### d) 2-yodo-4-(trifluorometil)-fenol

El 4-(trifluorometil)-fenol (8 g) en DMF anhidra (80 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaI (9,06 g) y cloroamina-T (16,1 g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se diluyó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de tiosulfato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo) para dar el compuesto del subtítulo (13 g) como un aceite amarillo.

E.M.: APCI(-ve): 287 (M-H)

### e) (2S)-2-[2-yodo-4-(trifluorometil)fenoxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió DIAD (2,9 ml) al producto de la etapa e) (3,5 g), trifenilfosfina (3,87 g) y (R)-(+)-lactato de terc-butilo (1,96 g) en THF (35 ml) a 0°C y se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con éter de petróleo:diclorometano (4:1) para dar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento\*\*

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,03 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 4,71 (1H, q), 1,69 (3H, d) y 1,43 (9H, s).

### f) (2S)-2-[[4'-(metiltio)-3',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

Los productos de la etapa e) (0,3 g), el producto de la etapa c) (230 mg), carbonato sódico (170 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 mg), dioxano (10 ml) y metanol (1 ml) se calentaron a 90°C durante 24 h, a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con acetato de etilo:isohexano (2:8) para dar el producto (0,35 g), que se utilizó directamente sin caracterización adicional.

### g) Ácido (2S)-2-[[4'-(metiltio)-3',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El producto de la etapa f) (0,34 g) en diclorometano (6 ml) y TFA (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, a continuación se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió a continuación en acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml) y se trató con oxona (0,6 g).

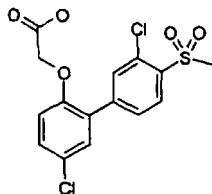
La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió más oxona (0,6 g) y la reacción se agitó durante 2 días. La solución se lavó con diclorometano (3 veces). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) a continuación se concentraron al vacío. Se purificaron más por HPLC en fase inversa, a continuación se trituraron con diclorometano e isohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

E.M.: APCI(-ve): 455 (M-H)

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,49 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,12 (1H, d), 7,84-7,76 (2H, m), 7,23 (1H, d), 5,13 (1H, q) y 1,46 (3H, d).

## Ejemplo 2

### Ácido [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



## ES 2 335 425 T3

### a) (4-cloro-2-yodofenoxi)acetato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 5-cloro-2-yodofenol (4,75 g), bromoacetato de 1,1-dimetiletilo (3,05 ml) y carbonato potásico (2,58 g) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (6,88 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,77 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 6,61 (1H, d), 4,55 (2H, s), 1,48 (9H, s).

### b) 4-bromo-2-cloro-1-(metiltio)benceno

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (8,04 g) y metiltiolato sódico (3,05 g) en DMF (25 ml) se calentó a 50°C durante 2,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (tres veces). Se lavaron los extractos orgánicos con agua (tres veces), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (8,93 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,54 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,02 (1H, dd), 2,47 (3H, s).

### c) Ácido [3-cloro-4-(metiltio)fenil]bórico

Se añadió butil-litio (15 ml, 1,9 M en hexanos) durante 40 min. a una solución del producto de la etapa b) (6,82 g) y borato de triisopropilo (8,0 ml) en THF (30 ml) a -78°C y se agitó durante 1 h. más. Se añadió HCl 2M (20 ml), la mezcla se calentó a 20°C y se extrajo con éter (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (1,82 g).

E.M.: ESI (-ve): 201 [M-H]<sup>-</sup> 100%

### d) [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfinil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acetato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla del producto de la etapa a) (390 mg) y el producto de la etapa c) (239 mg), carbonato sódico (220 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74 mg) en dioxano (5 ml) y metanol (3 ml) se calentó a 100°C durante 24 h, a continuación se concentró al vacío y se disolvió en acetona (10 ml).

Una solución de oxona (2,0 g) en agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (para mantener la mezcla a aprox. pH 8) se añadió y se agitó durante 2 días. La mezcla se extrajo con éter (tres veces) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (73 mg).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,18 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,34-7,31 (2H, m), 6,79 (1H, d), 4,54 (2H, s), 3,30 (3H, s), 1,47 (9H, s).

Más elución con éter dio el [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfinil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acetato de 1,1-dimetiletilo (35 mg)

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,99 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,35-7,28 (2H, m), 6,79 (1H, d), 4,53 (2H, s), 2,87 (2H, s), 1,47 (9H, s).

### e) Ácido [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfinil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

Una solución del producto de la etapa d) (73 mg) en TFA (3 ml) se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se disgregaron con éter para dar el compuesto del título (46 mg) como un sólido blanco. P.f. 140-2°C.

E.M.: ESI (+ve): 393 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,06 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,81 (3H, s), 3,41 (3H, s).

### Ejemplo 3

#### Ácido [[3',5-dicloro-4'-(metilsulfinil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

Una solución del producto más polar de la etapa d) del Ejemplo 2 (35 mg) en TFA (2 ml) se agitó durante 24 h. Se eliminó el disolvente al vacío, la mezcla se hizo azeotrópica con tolueno y se purificó por cromatografía (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-ACOH como eluyente) para dar el compuesto del título (22 mg) como un sólido blanco.

## ES 2 335 425 T3

E.M.: ESI (+ve): 359 [M+H]<sup>+</sup> 100%

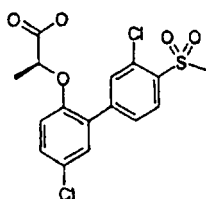
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,86 (3H, s), 7,47 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 4,80 (2H, s), 2,85 (3H, s).

5

### Ejemplo 4

Ácido (2*S*)-2-[[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonyl)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

10



15

20

a) (2*S*)-2-(4-cloro-2-yodofenoxi)propanoato de 1,1-dimetiletilo

25

Se añadió DIAD (1,64 ml) a una solución de 5-cloro-2-yodofenol (1,76 g), trifetilfosfina (2,17 g) y (R) lactato de terc-butilo (1,02 g) en THF (8 ml) a 0°C y se agitó a 20°C durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (2,01 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,76 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 6,61 (1H, d), 4,61 (1H, q), 1,65 (3H, d), 1,42 (9H, s).

30

b) (2*S*)-2-[[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonyl)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

35

Una mezcla del producto de la etapa a) (412 mg) y el producto de la etapa c) del Ejemplo 2 (246 mg), acetato de paladio (22 mg), tris-orto-toluenfosfina (49 mg) y carbonato sódico (220 mg) en dioxano (5 ml) y metanol (3 ml) se calentó a 100°C durante 12 h, a continuación se concentró al vacío y se disolvió en acetona (10 ml). Una solución de oxona (2,0 g) en agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (para mantener la mezcla a aprox. pH 8) se añadió y se agitó durante 2 días. La mezcla se extrajo con éter (tres veces) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (319 mg).

40

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,17 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,32-7,27 (2H, m), 6,78 (1H, d), 4,67 (1H, q), 3,31 (3H, s), 1,52 (3H, d), 1,44 (9H, s).

c) Ácido (2*S*)-2-[[3',5-dicloro-4'-(metilsulfonyl)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

45

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (+ve): 407 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 100%

50

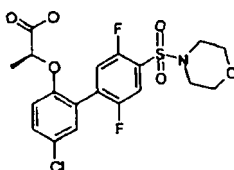
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,23 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,87 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 5,03 (1H, q), 3,41 (3H, s), 1,46 (3H, d).

### Ejemplo 5

55

Ácido (2*S*)-2-[4-cloro-2-[2,5-difluoro-4-(4-morfolinilsulfonyl)fenoxi]fenoxi]-propanoico

60



65

## ES 2 335 425 T3

### a) 4-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonyl]-morfolina

Se añadió morfolina (0,16 ml) a una solución agitada de cloruro de 4-bromo-2,5-difluoro-bencenosulfonylo (0,18 g) en diclorometano (6 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y a continuación se enfrió con agua. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (200 mg).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,62 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 3,77-3,7 (4H, m) y 3,23-3,2 (4H, m).

### b) Éter 2-bromo-4-clorofenílico de bencilo

Se añadió bromuro de bencilo (13,1 ml) a una mezcla agitada de 2-bromo-4-clorofenol (20,7 g) y carbonato de potasio (27,6 g) en DMF (200 ml). Después de 72 h, se repartió la mezcla entre éter dietílico y agua, se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía (sílice, EtOAc/isohehexano como eluyente). para producir el compuesto del subtítulo (18,1 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,55 (1H, s); 7,46-7,18 (6H, m); 6,84 (1H, d); 5,14 (2H, s)

### c) Ácido 12-(benciloxi)-5-clorofenil]bórico

Se añadió una disolución de butil litio (1,6M en hexano) (50 ml) a una disolución agitada del producto de la etapa a) (23 g) en éter dietílico (300 ml) a -70°C. Después de 1 h se añadieron 18 ml más de butil litio, se dejaron en reposo durante 0,75 h, a continuación se añadió borato de trimetilo (10 ml) y la mezcla se calentó a T.A. y se dejó en reposo durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (100 ml), se agitó durante 1 h a continuación se separó la capa orgánica y se extrajo con solución acuosa de hidróxido sódico. Se acidificó la capa básica con solución 2 M de ácido clorhídrico, se extrajo con éter dietílico que se secó y evaporó a presión reducida. El residuo se disgregó con isohehexano y se filtró para dar el compuesto del subtítulo (10,8 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,82 (1H, d); 7,44-7,34 (6H, m); 6,90 (1H, d); 5,99 (2H, s); 5,12 (2H, s)

### d) 2-[5-cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa b) (5 g), pinacol (2,7 g) en éter dietílico anhidro (200 ml). Los reactivos se agitaron bajo nitrógeno durante la noche. Se añadieron 1,2 g más de pinacol y tamices moleculares y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (5,6 g).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,27-7,64 (m, 7H), 6,85 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,36 (s, 12H)

### e) 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El producto de la etapa d) se disolvió en etanol (100 ml) y se trató con paladio sobre carbón activado (5%), la suspensión se agitó durante 30 min. bajo hidrógeno (1 bar). Se filtró a continuación la mezcla, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (4,2 g).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,76-7,79 (s, 1H), 6,79-7,62 (m, 3H), 1,36 (s, 12H)

### f) 2-[4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-(2S)-propanoato de 1,1-dimetiletilo

Se preparó el compuesto del subtítulo por el método de la etapa a) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa e) y (R)-(+)-lactato de terc-butilo.

### g) Ácido 2-(2-boro-4-clorofenoxi)-(2S)-propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 4 utilizando el producto de la etapa (f). Rendimiento 2,5 g. El material en bruto se llevó hacia adelante de la etapa h).

### h) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[2,5-difluoro-4-(4-morfolinilsulfonyl)fenoxi]fenoxi]-propanoico

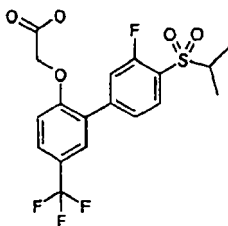
El producto de la etapa g) (0,1 g), el producto de la etapa a) (0,15 g), tetrakis trifenilfosfinapaladio (0), carbonato sódico (solución 2 M, 4 ml), etanol (4 ml) y tolueno (8 ml) se calentaron a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentró al vacío y más se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (0,1 g).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,17-8,15 (1H, m), 7,63 (1H, t), 7,4 (2H, s), 7,0 (1H, s), 4,56 (1H, d), 3,6 (4H, m), 3,11 (4H, s) y 1,3 (3H, d).

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 6

Ácido [[3'-fluoro-4'-[(1-metiletil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxilacético



#### a) 4-bromo-2-fluorobencenotiol

Se añadió trifenilfosfina en porciones a una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluorobencenosulfonylo (8,44 g) en THF (30 ml) a 0°C. Después de 15 min. se añadió agua y la solución incolora se agitó a 20°C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío, los residuos se disolvieron en DCM y se extrajeron con hidróxido sódico 2 M (dos veces). Las capas acuosas se lavaron con DCM, se combinaron, se acidificaron (HCl 4 M) y se extrajeron con acetato de etilo (tres veces). Estos extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (5,89 g).

E.M.: ESI (-ve): 206 [M-H]<sup>-</sup> 94%

#### b) 4-bromo-2-fluoro-[(1-metiletil)tio]benceno

Una mezcla del producto de la etapa a) (2,77 g), yoduro de isopropilo (1,7 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g) en acetona (10 ml) se agitó durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (3,22 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,44-7,21 (3H, m), 3,41 (1H, hepteto), 1,27 (6H, d).

#### c) Ácido [3-fluoro-4-[(1-metiletil)tio]fenil]bórico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (-ve): 213 [M-H]<sup>-</sup> 100%

#### d) [2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]acetato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 2 utilizando bromoacetato de metilo y 2-bromo-4-(trifluorometil)fenol.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,82 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 3,77 (3H, s).

#### e) [[3'-fluoro-4'-[(1-metiletil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acetato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de la etapa c) y de la etapa d).

E.M.: ESI (+ve): 452 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 100%

#### f) Ácido [[3'-fluoro-4'-[(1-metiletil)sulfonyl]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

Una solución del producto de la etapa e) (140 mg) en NaOH (0,35 ml, 1 M), THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se lavó con éter, acidificado (HCl 2 M) y se extrajo con DCM (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y cristalizaron en isohexano - DCM para dar el compuesto del título (105 mg). P.f. 170-1°C.

E.M.: ESI (+ve): 438 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,22 (1H, s), 7,90-7,78 (4H, m), 7,74 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 4,92 (2H, s), 3,54 (1H, hepteto), 1,25 (6H, d).

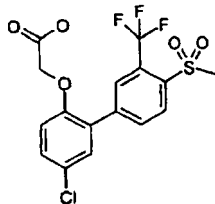
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 7

Ácido [[5-cloro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

5

10



15

#### a) (4-cloro-2-yodofenoxi)acetato de metilo

20 Una mezcla de 5-cloro-2-yodofenol (4,95 g), bromoacetato de metilo (1,85 ml) y carbonato potásico (2,79 g) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió HCl acuoso y la mezcla se extrajo con éter (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (5,75 g).

25 <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,77 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 4,68 (2H, s), 3,81 (3H, s).

#### b) [[5-cloro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acetato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de la etapa a) y de la etapa b) del Ejemplo 1.

30 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,69 (1H, s), 8,30-8,27 (2H, m), 8,15 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 4,82 (3H, s).

#### c) Ácido [[5-cloro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

35 El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 6 utilizando el producto de la etapa b).

40 E.M.: EPCI (+ve): 407 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 100%

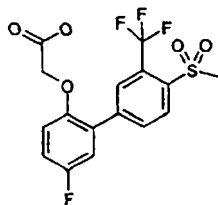
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,69 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 4,82 (2H, s), 3,33 (3H, s).

### 45 Ejemplo 8

Ácido [[5-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

50

55



60

#### a) (2-bromo-4-fluorofenoxi)acetato de etilo

65 El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 2 utilizando 2-bromo-4-fluorofenol y bromoacetato de etilo.

E.M.: ESI (+ve): 277 [M+H]<sup>+</sup> 100%

## ES 2 335 425 T3

b) *[[5-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acetato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 (pero en dioxano-etanol) utilizando los productos de la etapa a) y de la etapa b) del Ejemplo 1.

$^1\text{H RMN CDCl}_3$ :  $\delta$  8,35 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 7,14-7,06 (2H, m), 6,90-6,64 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,25 (2H, q), 3,23 (2H, s), 1,28 (3H, t).

c) *Ácido [[5-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético*

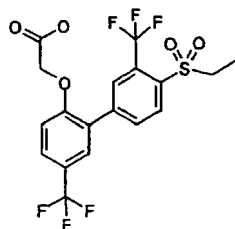
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 6 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: EPCI (+ve): 407  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  100%

$^1\text{H RMN DMSO-d}_6$ :  $\delta$  8,35 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 7,40 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 4,79 (2H, s), 3,32 (3H, s).

Ejemplo 9

*Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético*



a) *4-bromo-1-(etiltio)-2-(trifluorometil)benceno*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del Ejemplo 2 utilizando etiltiolato de sodio y 4-bromo-1-fluoro-2(trifluorometil)benceno.

$^1\text{H RMN CDCl}_3$ :  $\delta$  7,76 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 2,96 (2H, q), 1,31 (3H, t).

b) *Ácido 1-(etiltio)-2-(trifluorometil)fenil]bórico*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa a).

E.M.: ESI (-ve): 213  $[\text{M}-\text{H}]^-$  100%

c) *[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]acetato de metilo*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 2 utilizando bromoacetato de metilo y 2-bromo-4-(trifluorometil)fenol.

$^1\text{H RMN CDCl}_3$ :  $\delta$  7,82 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 3,77 (3H, s).

d) *[[4'-(etilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acetato de metilo*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de las etapas b) y c).

E.M.: APCI(-ve): 469  $[\text{M}-\text{H}]^-$  100%

e) *Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético*

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 5 utilizando el producto de la etapa d). P.f. 174-5°C.

## ES 2 335 425 T3

E.M.: ESI (-ve): 455 [M-H]<sup>-</sup> 100%

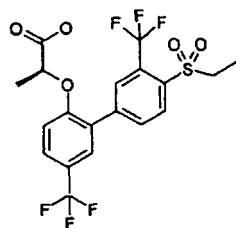
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,38 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 7,84-7,80 (2H, m), 7,33 (1H, d), 4,91 (2H, s), 3,41 (2H, q), 1,21 (3H, t).

5

### Ejemplo 10

Ácido (2*S*)-2-[[4'-(etilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

10



15

20

a) (2*S*)-2-[[4'-(etilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

25

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de la etapa b) y de la etapa b) del Ejemplo 1.

E.M.: APCI(-ve): 525 [M-H]<sup>-</sup> 100%

30

b) Ácido (2*S*)-2-[[4'-(etilsulfonyl)-3',5-bis(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa a). P.f. 124-6°C.

35

E.M.: ESI (-ve): 469 [M-H]<sup>-</sup> 100%

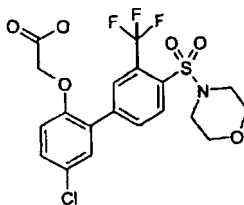
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,47 (1H, d), 8,26-8,19 (2H, m), 8,18 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 5,20 (1H, q), 3,41 (2H, q), 1,48 (3H, d), 1,21 (3H, t).

40

### Ejemplo 11

Ácido [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

45



50

55

a) 4-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]morfolina

60

Se añadió morfolina (1,1 ml) a una solución de cloruro de [4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]sulfonylo (2,03 g) en DCM (7 ml) a 0°C y se agitó a 20°C durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (2,10 g).

65

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,04 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 3,73 (4H, t), 3,23 (4H, t).



## ES 2 335 425 T3

### b) 4-[[5'-cloro-2'-(fenilmetoxi)-3-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonilmorfolina

Una mezcla del producto de la etapa a) (450 mg) y ácido [5-cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]bórico (351 mg), carbonato sódico (277 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (93 mg) en dioxano (3 ml) y metanol (0,5 ml) se calentó a 85°C durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (tres veces), los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (538 mg).

P.f. 118-9°C.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,13-8,04 (2H, m), 7,83 (1H, dd), 7,37-7,26 (7H, m), 7,04 (1H, d), 5,09 (2H, s), 3,74 (4H, t), 3,25 (4H, t).

### c) 4-[[5'-cloro-2'-hidroxi-3-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]morfolina

Se añadió tribromuro de boro (2,5 ml, 1,0 M en DCM) a una solución del producto de la etapa b) (1,16 g) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó durante 15 min. a continuación se enfrió con agua. La mezcla se extrajo con DCM (tres veces), los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (851 mg).

E.M.: ESI (-ve): 420 [M-H]<sup>-</sup> 100%

### d) [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acetato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 2 utilizando el producto de las etapas c) y bromoacetato de etilo.

E.M.: ESI (+ve): 508 [M+H]<sup>+</sup> 100%

### e) Ácido [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

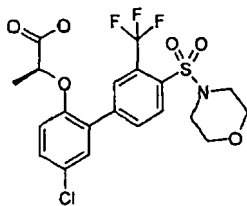
El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 5 utilizando el producto de la etapa d). P.f. 208-9°C.

E.M.: ESI (-ve): 478 [M-H]<sup>-</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,31 (1H, d), 8,11 (2H, d), 7,56 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 4,80 (2H, s), 3,66 (4H, t), 3,19 (4H, t).

## Ejemplo 12

### Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico



### a) (2S)-2-[[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 4 utilizando el producto de la etapa c) del Ejemplo 11.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,27 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 4,70 (1H, q), 3,76 (4H, t), 3,28 (4H, t), 1,52 (3H, d), 1,42 (9H, s).

### b) Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa a). P.f. 148-9°C.

## ES 2 335 425 T3

E.M.: ESI (-ve): 492 [M-H]<sup>-</sup> 100%

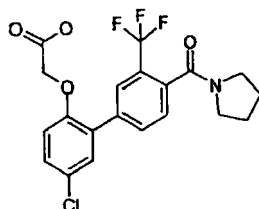
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,26 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,12 (2H, s), 7,58 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 5,07 (1H, q), 3,66 (4H, t), 3,20 (4H, t), 1,45 (3H, d).

5

Ejemplo 13

Ácido [[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

10



15

20

a) Ácido 4-bromo-2-(trifluorometil)-benzoico

Una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (5,02 g) y cianuro potásico (1,38 g) en DMSO (20 ml) se calentó a 80°C durante 14 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter, los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar un aceite marrón. Este se disolvió en DMSO (10 ml) y NaOH 4 M (10 ml) y se calentó a 100°C durante 16 h. Se añadió HCl 2 M (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (tres veces), los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-AcOH como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (1,99 g).

25

30

E.M.: ESI (-ve): 268 [M-H]<sup>-</sup> 100%.

b) 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)benzoil]pirrolidina

Se añadió EDCI (1,70 g) a una solución del producto procedente de la etapa a) (1,97 g), pirrolidina (1,2 ml) y DMAP (1,43 g) en DCM (10 ml) y THF (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 16 h. Se añadió HCl acuoso y la mezcla se extrajo con DCM (tres veces), los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (616 mg).

35

40

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,27 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 3,64 (2H, t), 3,11 (2H, t), 1,98 (2H, hex), 1,88 (2H, hex).

c) 1-[[5'-cloro-2'-(fenilmetoxi)-3-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-pirrolidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del Ejemplo 11 utilizando el producto de la etapa b) y ácido [5-cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]bórico. P.f. 143-4°C.

45

E.M.: ESI (+ve): 460 [M+H]<sup>+</sup> 100%

d) 1-[[5'-cloro-2'-hidroxi-3-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]pirrolidina

50

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 11 utilizando el producto de la etapa c). P.f. 220-1°C.

55

E.M.: ESI (-ve): 368 [M-H]<sup>-</sup> 100%.

e) [[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acetato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 2 utilizando el producto de las etapas d) y bromoacetato de etilo.

60

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,92 (1H, s), 7,81 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,33-7,28 (2H, m), 6,82 (1H, d), 4,61 (2H, s), 4,24 (2H, q), 3,68 (2H, t), 3,20 (2H, t), 1,98 (2H, hex), 1,90 (2H, hex), 1,26 (3H, t).

65

f) Ácido [[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 5 utilizando el producto de la etapa e). P.f. 197-8°C.

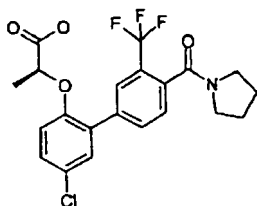
## ES 2 335 425 T3

E.M.: ESI (-ve): 426 [M-H]<sup>-</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 8,09 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,32 (1H, d d), 6,97 (1H, d), 4,42 (2H, s), 3,47 (2H, t), 3,10 (2H, t), 1,93-1,78 (4H, m).

### Ejemplo 14

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico



a) (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del Ejemplo 4 utilizando el producto de la etapa d) del Ejemplo 13.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,03 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,26-7,24 (1H, m), 6,77 (1H, d), 4,64 (1H, q), 3,68 (2H, t), 3,20 (2H, t), 1,99 (2H, hex), 1,90 (2H, hex), 1,49 (3H, d), 1,41 (9H, s).

b) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

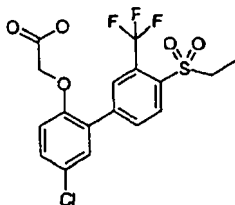
El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa a). P.f. 164-5°C.

E.M.: ESI (-ve): 440 [M-H]<sup>-</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 13,26 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,12 (2H, s), 7,58 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 5,07 (1H, q), 3,66 (4H, t), 3,20 (4H, t), 1,45 (3H, d).

### Ejemplo 15

Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



a) [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acetato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de la etapa a) del Ejemplo 7 y de la etapa b) del Ejemplo 9.

E.M.: APCI(-ve): 435 [M-H]<sup>-</sup> 100%

## ES 2 335 425 T3

b) *Ácido* [[5-cloro-4'-(etilsulfonyl)-3'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 6 utilizando el producto de la etapa a).

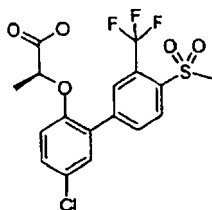
5 E.M.: ESI (-ve): 421 [M-H]<sup>-</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 8,35 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 4,82 (2H, s), 3,42 (2H, q), 1,21 (3H, t).

10 Ejemplo 16

*Ácido* (2S)-2-[[5-cloro-4'-(metilsulfonyl)-(3'-trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

15



20

25

(2S)-2-[[5-cloro-4'-(metilsulfonyl)-(3'-trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoato de metilo

30 El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de la etapa b) del Ejemplo 4 y de la etapa b) del Ejemplo 1. La saponificación exhaustiva tuvo lugar durante esta reacción y el producto se volvió a esterificar utilizando trimetilsilildiazometano en metanol.

E.M.: APCI(-ve): 435 [M-H]<sup>-</sup> 100%

35 *Ácido* (2S)-2-[[5-cloro-4'-(metilsulfonyl)-(3'-trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa f) del Ejemplo 6 utilizando el producto de la etapa a). P.f. 77-9°C.

40 E.M.: ESI (-ve): 421 [M-H]<sup>-</sup> 100%

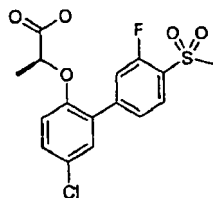
<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,06 (q, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,45 (d, 3H)

45

Ejemplo 17

*Ácido* (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

50



55

60

a) *Ácido* [3-fluoro-4-(metiltio)fenil]bórico

65 b). El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 1 utilizando el producto de la etapa

E.M.: ESI (-ve): 185 [M-H]<sup>-</sup>100%

## ES 2 335 425 T3

b) (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 2 utilizando los productos de la etapa a) y de la etapa a) del Ejemplo 4.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,91 (1H, t), 7,82 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,03 (1H, d), 4,99 (1H, q), 3,38 (3H, s), 1,44 (3H, d), 1,38 (9H, s).

c) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]propanoico

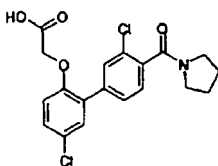
El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del Ejemplo 2 utilizando el producto de la etapa a). P.f. 190-2°C.

E.M.: ESI (-ve): 371 [M-H]<sup>-</sup> 100%

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,92-7,82 (2H, m), 7,74 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 5,02 (1H, q), 3,38 (3H, s), 1,46 (3H, d).

Ejemplo 18

Ácido [[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



a) 1-(4-bromo-2-clorobenzoil)-pirrolidina

Se añadió cloruro de oxalilo (0,56 ml) a una suspensión agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (0,5 g) en diclorometano (10 ml). Se añadió DMF (1 gota) y se agitó durante 1 h, a continuación se evaporó al vacío. El producto se disolvió en DCM (10 ml), se añadió trietilamina (0,21 ml), seguido de pirrolidina (0,27 ml) y se agitó durante la noche. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, a continuación se lavó con HCl 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. Rendimiento: 0,6 g.

E.M.: ESI (-ve): 249 (M-H)

b) 1-[(3,5'-dicloro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina

El producto de la etapa a) (0,6 g), ácido 4-cloro-2-metoxi-bórico (0,69 g), tolueno (10 ml), etanol (4 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (2 ml) se cargaron en un matraz y se agitó. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,09 g) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con isohexano:acetato de etilo(6:4) para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,68 g.

E.M.: ESI (+ve): 350 (M+H)

c) 1-[(3,5'-dicloro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina

El producto procedente de la etapa b) (0,6 g) se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con tribromuro de boro (7 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió hielo y se formó un sólido, que se filtró para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,46 g.

E.M.: ESI (-ve): 335 (M-H)

d) Ácido [[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

El producto procedente de la etapa c) (180 mg), bromoacetato de terc-butilo (0,07 ml), carbonato potásico (0,1 g) y DMF (10 ml) se cargaron en un matraz y se agitó durante 16 h. Se añadió agua y a continuación se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con isohexano:acetato de etilo (8:2). El compuesto del subtítulo se disolvió en DCM (8 ml)

## ES 2 335 425 T3

y se añadió TFA (2 ml), se agitó durante 1 h, a continuación se concentró al vacío. La disgregación con una mezcla de éter e isohexano dio un sólido, que se purificó más por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título. Rendimiento (48 mg)

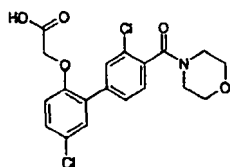
5  $^1\text{H RMN DMSO-D}_6$ :  $\delta$  7,81 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,42-7,35 (3H, m), 7,02 (1H, d), 4,6 (2H, s), 3,58-3,01 (6H, m) y 1,86 (2H, d).

E.M.: APCI(-ve): 392 (M-H)

10  
Ejemplo 19

Ácido [[3',5-dicloro-4'-(4-morfolinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

15



20

a) 4-(4-bromo-2-chlorobenzoil)-morfolina

25 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 18 parte a) utilizando morfolina.

E.M.: ESI (-ve): 306 (M-H)

30 b) 4-[(3,5'-dicloro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-morfolina

El compuesto del subtítulo se preparó por los métodos de las etapas b) y c) del ejemplo 18 utilizando el producto procedente de la etapa a) y ácido 4-cloro-2-metoxi-bórico.

35 E.M.: ESI (-ve): 351 (M-H)

c) Ácido [[3',5-dicloro-4'-(4-morfolinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

40 b). El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa

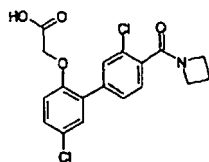
$^1\text{H RMN DMSO-D}_6$ :  $\delta$  7,81 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,73-7,30 (3H, m), 7,04 (1H, d), 4,64 (2H, s), 3,72-3,50 (6H, m) y 3,22 (2H, t).

45 E.M.: APCI(-ve): 408 (M-H)

Ejemplo 20

50 Ácido [[4'-(1-azetidilcarbonil)-3',5-dicloro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

55



60 a) 1-(4-bromo-2-clorobenzoil)-acetidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la parte a) del ejemplo 18 utilizando hidrocloreuro de acetidina.

65 E.M.: ESI (-ve): 273 (M-H)

## ES 2 335 425 T3

### b) 1-[(3,5'-dicloro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-acetidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de las etapas b) y c) del ejemplo 18 utilizando el producto procedente de la etapa a) y ácido 4-cloro-2-metoxi-bórico.

E.M.: ESI (+ve): 322 (M+H)

### c) Ácido [[4'-(1-azetidínilcarbonil)-3',5-dicloro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

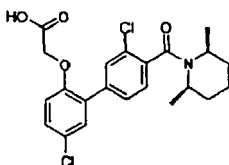
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,82 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,38-7,29 (2H, m), 6,93 (1H, d), 4,36 (2H, s), 4,16 (2H, t), 3,96 (2H, t) y 2,3 (2H, q).

E.M.: APCI(-ve): 378 (M-H)

## Ejemplo 21

### Ácido [[3',5-dicloro-4'-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



### a) Ácido 3,5'-dicloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (0,4 g), ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (0,4 g), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,12 g), carbonato sódico (0,9 g), dioxano (15 ml) y metanol (5 ml) se cargaron en un matraz y se calentaron a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temp. ambiente y se filtró (hyflo). El filtrado se concentró al vacío, a continuación se disolvió en acetato de etilo. La suspensión se hizo básica por adición de NaOH diluida. La capa acuosa se separó y se acidificó utilizando HCl 2 M, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo Rendimiento: 0,4 g

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  13,37 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,41-7,38 (3H, m), 7,2 (1H, d) y 3,8 (3H, s).

### b) (2R,6S)-1-[(3,5'-dicloro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]4-il)carbonil]-2,6-dimetilpiperidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) y 2,6-dimetil *cis*-piperazina.

E.M.: ESI (+ve): 393 (M+H)

### c) (2R,6S)-1-[(3,5'-dicloro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]4-il)carbonil]-2,6-dimetil piperidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (+ve): 378 (M+H)

### d) Ácido [[3',5-dicloro-4'-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa c).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,78 (1H, dd), 7,64-7,57 (1H, m), 7,43-7,3 (3H, m), 7,1-7,02 (1H, m), 4,97 (2H, s) y 1,96-1,04 (14H, m).

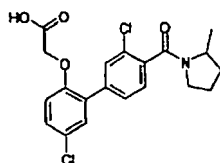
E.M.: APCI(-ve): 436 (M-H)

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 22

Ácido [[3',5'-dicloro-4'-[(2-metil-1-pirrolidinil)carbonil]][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

5



10

a) 1-[(3,5'-dicloro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-metil-pirrolidina

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 21 y 2-metil pirrolidina.

E.M.: ESI (+ve): 364 (M+H)

20

b) 1-[(3,5'-dicloro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-metil-pirrolidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a).

25

E.M.: ESI (+ve): 350 (M+H)

c) Ácido [[3',5'-dicloro-4'-[(2-metil-1-pirrolidinil)carbonil]][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

30 b). El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 7,73 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,42-7,35 (3H, m), 7,06 (1H, d), 4,68 (2H, s), 4,2-4,13 (1H, m), 3,24-2,82 (2H, m, + DMSO), 2,17-1,51 (4H, m) 1,23 (3H, d) y 0,98-0,86 (1H, m).

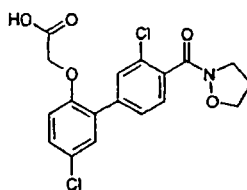
35

E.M.: APCI(-ve): 378 (M-H)

### Ejemplo 23

40 Ácido [[3,5'-dicloro-4'-(2-isoxazolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

45



50

a) 2-[(3,5'-dicloro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-isoxazolidina

55 El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 21 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 21 e isoxazolidina.

E.M.: ESI (+ve): 352 (M+H)

b) 2-[(3,5'-dicloro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-isoxazolidina

60

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del apartado c) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a).

E.M.: ESI (+ve): 338 (M+H)

65



## ES 2 335 425 T3

### c) *Ácido [[3',5-dicloro-4'-(2-isoxazolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético*

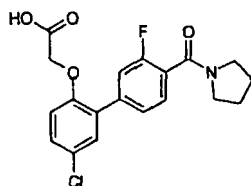
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,84 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,38-7,29 (2H, m), 6,93 (1H, d), 4,32 (2H, s), 3,93 (2H, t), 3,7 (2H, t, ancho) y 2,39-2,22 (2H, m).

E.M.: APCI (+vo): 396 (M+H)

### Ejemplo 24

### Ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



### a) *1-(4-bromo-2-fluorobenzoyl)-pirrolidina*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando 4-bromo-2-fluorobenzoyl ácido y pirrolidina.

### b) *1-[(5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 18 utilizando el producto procedente de la etapa a) y ácido 4-cloro-2-metoxi-bórico.

E.M.: ESI (-ve): 333 (M+H)

### c) *1-[(5'-cloro-3-fluoro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (+ve): 320 (M+H)

### d) *Éster etílico del ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético*

El producto de la etapa c) (0,11 g) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron bromoacetato de etilo (0,04 ml) y carbonato potásico (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a.. Se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con isohexano:acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,12 g.

E.M.: ESI (+ve): 406 (M+H)

### e) *Ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético*

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa f) del ejemplo 6 utilizando el producto de la etapa d).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  13,12 (1H, s), 7,6-7,4 (5H, m), 7,08 (1H, d), 4,8 (2H, s), 3,48-3,46 (2H, m), 3,38-3,13 (2H, m), 1,91-1,84 (4H, m).

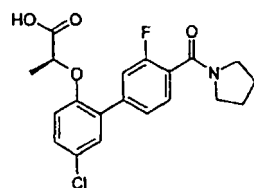
E.M.: APCI(-ve): 376 (M-H)

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 25

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5



10

15 a) Éster del ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-1,1-dimetil-etil-propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 1 utilizando el producto de la etapa c) del ejemplo 24.

20

E.M.: ESI (+ve): 448 (M+H)

b) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

25

El producto de la etapa a) (0,23 g) se disolvió en diclorometano (6 ml) y se añadió TFA (1,5 ml), la solución se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró al vacío, se diluyó con NaOH 1 M y acetato de etilo. Se separó la capa acuosa y se acidificó utilizando HCl 2 M, a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,18 g.

30

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 7,67-7,44 (5H, m), 7,07 (1H, d), 5,03 (1H, q), 3,58 (2H, t), 3,25 (2H, t), 2,02-1,83 (4H, m), 1,5 (3H, d).

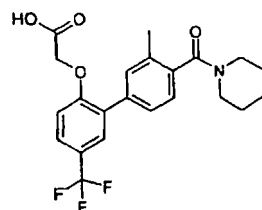
E.M.: APCI(-ve): 390 (M-H)

35

### Ejemplo 26

Ácido [[3'-metil-4'-(1-piperidinilcarbonil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]-acético

40



45

50 a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

A un matraz, purgado con nitrógeno, se cargó bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (1,4 g), triciclohexilfosfina (0,57 g), acetato de potasio (4,14 g), éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético [documento WO 2004089885] (10 g), dioxano (80 ml) y bis(pinacolato)dibórico (7,86 g). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas, se enfrió y a continuación se filtró antes de añadir agua (50 ml) a los filtrados que se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el material en bruto. La purificación utilizando cromatografía en columna flash (eluyente acetato de etilo al 10%/hexano aumentando hasta acetato de etilo al 20%/hexano) dio el compuesto del subtítulo en forma de un sólido (4,1 g).

60

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,03 (2H, s), 7,91 (1H, d), 7,76 (1H, t), 7,13 (1H, d), 4,83 (2H, s), 1,47 (9H, s).

b) 1-(4-bromo-2-metilbenzoil)-piperidina

65

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y piperidina.

E.M.: ESI (+ve): 282 (M+H)

## ES 2 335 425 T3

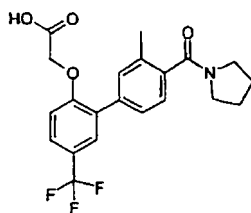
### c) *Ácido [[3'-metil-4'-(1-piperidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético*

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 21 utilizando los productos de la etapa a) y de la etapa b).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,67-(1H, d), 7,6 (1H, s), 7,45-7,41 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 4,72 (2H, s), 3,65-3,6 (2H, m), 3,17 (2H, t), 2,25 (3H, s), 1,62-1,39 (6H, m). E.M.: APCI(-ve): 420 (M-H)

### 10 Ejemplo 27

### *Ácido [[3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)][1,1-bifenil]-2-il]oxi]-acético*



### a) *1-(4-bromo-2-metilbenzoil) pirrolidina*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-metil benzoico y pirrolidina.

E.M.: ESI (+ve): 268 (M+H)

### b) *Ácido [[3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil) 1)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético*

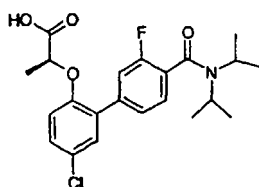
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 21 utilizando el producto de la etapa a) y el producto de la etapa a) del ejemplo 26.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  13,08 (1H, s), 7,7-7,42 (4H, m), 7,31-7,18 (2H, m), 4,86 (2H, s), 3,49 (2H, t), 3,13 (2H, t), 2,26 (3H, s), 1,91-1,8 (4H, m).

E.M.: APCI(-ve): 407 (M-H)

### 45 Ejemplo 28

### *Ácido (2S)-2-[[4'-[[bis(1-metiletil)amino]carbonil]-5-cloro-3'-fluoro][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*



### a) *2-[5-cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano*

Se añadió pinacol (3,24 g) a una solución de ácido [5-cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]-bórico (6 g) en éter dietílico y se agitó durante 24 h. Se añadieron tamices moleculares 4A y pinacol (1,5 g), se agitó durante 24 h más. los tamices se filtraron y el filtrado se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. Rendimiento: 6,8 g.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,6-7,25 (7H, m), 7,08 (1H, d), 5,13 (2H, s), 1,32 (12H, s)

## ES 2 335 425 T3

### b) 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol

Se añadió paladio al 10% sobre carbón activado a una solución del producto de la etapa a) (4 g) en etanol (100 ml), y se agitó bajo 1 bar de hidrógeno durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,51 g. Se utiliza sin caracterización.

### c) Ácido (2S)-2-(2-boro-4-clorofenoxi)-propanoico

Se añadió DIAD (3 ml) a una mezcla del producto de la etapa b) (3,51 g), trifenilfosfina (3,98 g), (R)-(+ lactato de terc-butilo (2,02 g) y THF (80 ml) a 0°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con isohexano:acetato de etilo (7:3) para dar el compuesto del subtítulo (4 g). El intermedio obtenido se disolvió en acetona y se añadió HCl 1 M (15 ml), se agitó durante 20 min., a continuación se concentró al vacío. Se redisolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió TFA (5 ml). Se agitó durante 2 h, a continuación se añadió agua (1 ml), se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación (agua) y se hizo alcalina añadiendo NaOH diluido. Se separó la capa orgánica y se desechó. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1, a continuación se lavó con diclorometano (2 veces). Estos extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y a continuación se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,4 g.

E.M.: ESI (-ve): 244 (M-H)

### d) 4-bromo-2-fluoro-N,N-bis(1-metiletil)-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y diisopropilamina.

E.M.: ESI (+ve): 304 (M+H)

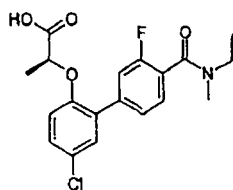
### e) Ácido (2S)-2-[[4'-[[bis(1-metiletil)amino]carbonil]-5-cloro-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El producto de la etapa c) (200 mg), el producto de la etapa d) (200 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 mg), carbonato sódico (350 mg) y dioxano (5 ml) se cargaron en un matraz y se calentó a reflujo durante 24 h, a continuación se enfrió a temp. ambiente y se filtró (hyflo). El filtrado se concentró al vacío, a continuación se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título. Rendimiento: 22 mg

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 13,19 (1H, s), 7,62-7,21 (5H, m), 6,92 (1H, m), 4,97 (1H, q), 3,8-3,46 (2H, m) 1,47 (12H, s) y 1,18 (3H, d).

## Ejemplo 29

### Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilmetilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-propanoico



### a) 4-bromo-N-etil-2-fluoro-N-metil-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y N-metil-etanamina.

### b) Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilmetilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 28 utilizando el producto de la etapa a) y el producto de la etapa c) del ejemplo 28.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 7,7 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,4-7,19 (3H, m), 7,02-6,9 (1H, m), 4,62 (1H, q), 3,5-3,2 (2H, q), 2,3 (3H, d), 1,4 (3H, d) y 1,04-1,18 (3H, m).

E.M.: ESI (-ve): 378 (M-H)

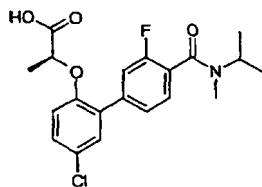
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 30

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[metil(1-metiletil)amino]carbonil]][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5

10



15

a) 4-bromo-2-fluoro-*N*-metil-*N*-(1-metiletil)-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y *N*-metil-2-propanamina.

20

b) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[metil(1-metiletil)amino]carbonil]][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 28 utilizando el producto de la etapa a) y el producto de la etapa c) del ejemplo 28.

25

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 7,57-7,31 (5H, m), 7,02 (1H, d), 4,9 (1H, q), 3,8 (1H, s, ancho), 3,19 (2H, s, ancho + agua), 2,52 (3H, s) y 1,43 (1H, d), 1,22-1,16 (6H, m)

E.M.: APCI(-ve): 392 (M-H)

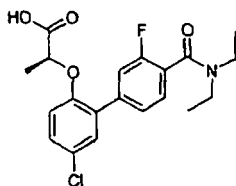
30

### Ejemplo 31

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(dietilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

35

40



45

a) 4-bromo-*N,N*-dietil-2-fluoro-benzamida

50

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y *N*-etil-etanamina.

b) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(dietilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

55

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 28 utilizando el producto de la etapa a) y el producto de la etapa c) del ejemplo 28.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 7,76-7,21 (5H, m), 6,96 (1H, s), 4,71 (1H, q, ancho), 3,47 (2H, s, ancho), 3,19 (2H, s, ancho), 1,4 (3H, d), 1,16 (3H, t) y 1,04 (3H, t).

60

E.M.: ESI (-ve): 392 (M-H)

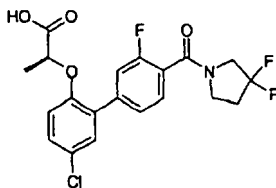
65

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 32

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5



10

15 a) 1-(4-bromo-2-fluorobenzoil)-3,3-difluoro-pirrolidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y sal hidroc্লoruro de 3,3-difluoropirrolidina y trietilamina (equivalente 2 molar).

20 b) Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-1(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

25 Se añadió tetrakis(paladio)trifenilfosfina (0) (0,14 g) a una mezcla del producto de la etapa c) del ejemplo 28 (0,3 g), tolueno (10 ml), solución 2M de carbonato sódico (4 ml), etanol (4 ml) y el producto de la etapa a). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche y después se concentró al vacío. Se filtró (hyflo) el residuo y el filtrado se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,12 g.

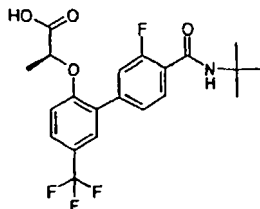
<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 7,7-7,36 (5H, m), 6,9 (1H, d), 4,8 (1H, d), 3,9 (1H, t), 3,83-3,66 (1H, m), 3,6-3,45 (2H, m) 2,5 (1H, m), 2,07 (1H, s) y 1,44 (3H, d).

30 E.M.: ESI (-ve): 426 (M-H)

### Ejemplo 33

35 Ácido (2S)-2-[[4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

40



45

a) 4-bromo-N-(1,1-dimetiletil)-2-fluoro-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 y butilamina terciaria.

50

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 7,6 (1H, t), 7,4 (1H, dd), 7,3 (1H, dd), 6,57-6,44 (1H, m) y 1,44 (9H, s).

55 b) Ácido (2S)-2-[[4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del título se preparó utilizando el producto de la etapa a) y ácido (2S)-2-[2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-propanoico [documento WO 2004089885] por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

60

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 7,9 (1H, s), 7,9-7,53 (5H, m), 7,16 (1H, d), 5,05 (1H, d), 1,47-1,16 (12H, m).

E.M.: APCI(-ve): 374 (M-H)

65

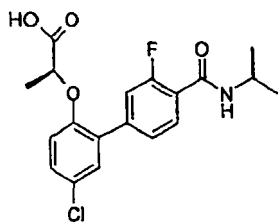
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 34

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[*(1*-metiletil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5

10



15

a) 4-bromo-2-fluoro-*N*-(1-metiletil)-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y 2-propanamina.

20

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,97 (1H, t), 7,41 (1H, dd), 7,37 (1H, dd), 6,45 (1H, s), 4,33-4,25 (1H, m), 1,22 (6H, d),

b) ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[*(1*-metiletil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

25

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 32 utilizando el producto de la etapa a) y el producto de la etapa c) del ejemplo 28.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 8,21 (1H, d), 7,71-7,26 (4H, m), 6,97 (1H, d), 4,92 (1H, d), 4,07 (1H, d), 2,52 (pico ancho, contiene DMSO y 1H), 1,4 (3H, d) y 1,16 (6H, d),

30

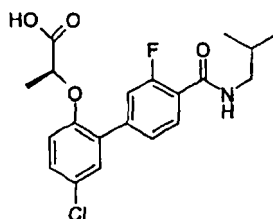
E.M.: APCI (+vo): 380 (M+H)

### Ejemplo 35

35

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[*(2*-metilpropil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

40



45

a) 4-bromo-2-fluoro-*N*-(2-metilpropil)-benzamida

50

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y 2-metil-1-propanamina.

E.M.: ESI (+ve): 274 (M+H)

55

b) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[*(2*-metilpropil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 32 utilizando el producto de la etapa a) y el producto de la etapa c) del ejemplo 28.

60

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 8,36 (1H, s), 7,7-7,42 (3H, m), 7,42-7,31 (2H, m), 6,96 (1H, d), 4,82 (1H, q), 3,08 (2H, t), 1,94-1,73 (1H, m), 1,4 (3H, d) y 0,9 (6H, m).

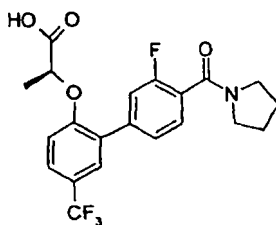
E.M.: APCI (+vo): 394 (M+H)

65

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 36

Ácido (2*S*)-2-[[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonyl)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico



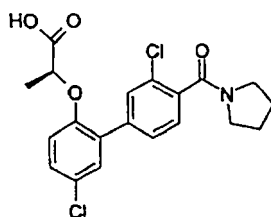
El compuesto del título se preparó utilizando el producto del apartado a) del ejemplo 24 y ácido (2*S*)-2-[2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-propanoico [procedimiento WO 2004089885] por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,88 (1H, d), 7,7-7,51 (3H, m), 7,43 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,54 (1H, q), 3,58-3,06 (4H, m), 1,84 (4H, s) y 1,38 (3H, d).

E.M.: APCI(-ve): 424 (M-H)

### Ejemplo 37

Ácido (2*S*)-2-[[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]-2-oxi]-propanoico



a) Éster del ácido (2*S*)-2-[[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-1,1-dimetil-etil propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 1 utilizando el producto de la etapa c) del ejemplo 18.

b) Ácido (2*S*)-2-[[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 25 utilizando el producto de la etapa a).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,82 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,45-7,39 (3H, m), 7,01 (1H, d), 4,96 (1H, q), 3,5 (2H, t), 1,97-1,81 (4H, m) y 1,42 (3H, d).

E.M.: APCI(-ve): 406 (M-H)



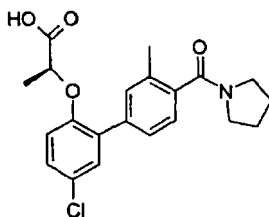
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 38

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5

10



15

a) 1-[(5'-cloro-2'-hidroxi-3-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 27.

20

E.M.: ESI (-ve): 315 (M-H)

b) Éster del ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-1,1-dimetil-etil propanoico

25

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 1 utilizando el producto de la etapa a).

E.M.: ESI (-ve): 442 (M-H)

30

c) Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El producto de la etapa b) (0,2 g) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió TFA (3 ml) y se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró al vacío. Se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título.

35

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,54 (2H, s), 7,37-7,21 (3H, m), 6,92 (1H, d), 4,76 (1H, d), 3,5 (2H, s), 3,11 (2H, s), 2,23 (3H, s), 1,98-1,77 (4H, m) y 1,4 (3H, d).

E.M.: APCI (+vo): 388 (M+H)

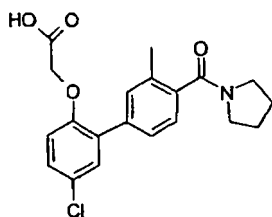
40

### Ejemplo 39

Ácido [[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

45

50



55

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 38.

60

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,57-7,18 (5H, m), 7,0 (1H, s), 4,63 (2H, s), 3,48 (2H, s), 3,12 (2H, s), 2,24 (3H, s) y 2,0-1,72 (4H, m).

E.M.: APCI (+vo): 374 (M+H)

65

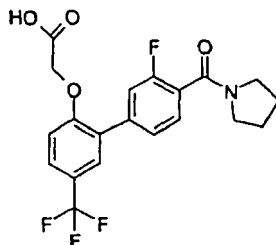
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 40

Ácido [[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi-acético

5

10



15

20 a) Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 32 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 26 y el producto de la etapa a) del ejemplo 24.

25 b) Ácido [[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi-acético

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa c) del ejemplo 38 utilizando el producto de la etapa a).

30 <sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,73 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,54-7,46 (2H, m), 7,26 (1H, d), 4,6 (2H, s), 3,49 (2H, t), 3,27 (2H, t) y 1,94-1,8 (4H, m).

E.M.: APCI (+vo): 412 (M+H)

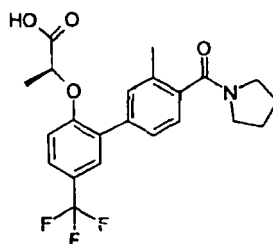
35

### Ejemplo 41

Ácido (2S)-2-[[3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

40

45



50

El compuesto del título se preparó utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 27 y el ácido (2S)-2-[2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-propanoico [documento WO 2004089885] por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

55

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,78-7,43 (4H, m), 7,23 (1H, d), 7,06 (1H, d), 5,04 (1H, d), 3,37 (2H, d), 3,08 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,96-1,72 (4H, m) y 1,45 (3H, d).

E.M.: APCI (+vo): 422 (M+H)

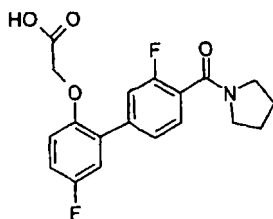
60

65

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 42

Ácido [[3',5'-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



a) Ácido 3,5'-difluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]4-carboxílico

Ácido 5-fluoro-2-metoxibórico (1 g), ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,29 g), tetrakis trifenilfosfinapaladio (0) (0,6 g), tolueno (40 ml), etanol (16 ml) y carbonato sódico 2 M (10 ml) se cargaron en un matraz y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* a continuación se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separó la capa acuosa y se acidificó con HCl 1 N, a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas últimas de acetato de etilo se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige. Rendimiento: 1,45 g.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,08 (1H, t), 7,4 (2H, d), 7,11-7,04 (2H, m), 6,96-6,9 (1H, m), 3,81 (3H, s).

E.M.: ESI (-ve): 306 (M-H)

b) 1-[(3,5'-difluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) y pirrolidina.

E.M.: ESI (+ve): 318 (M+H)

c) 1-[(3,5'-difluoro-2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-pirrolidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (-ve): 304 (M-H)

d) Ácido [[3',5'-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

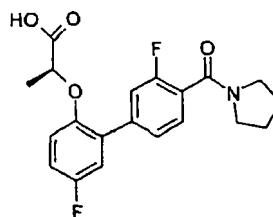
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa c).

E.M.: ESI (-ve): 362 (M-H)

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 7.8-6.6 (6H, m), 4.49 (2H, s), 3.6-3.04 (4H, m) y 2-1.67 (4H, m).

### Ejemplo 43

Ácido (2S)-2-[[3',5'-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico



El compuesto del título se preparó por los métodos de la etapa e) del ejemplo 1 y la etapa c) del ejemplo 38 utilizando el producto de la etapa c) del ejemplo 42.

## ES 2 335 425 T3

$^1\text{H}$  RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,76 (1H, d), 7,573 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,17-7,01 (1H, m), 6,95-6,84 (1H, m), 4,67 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,4-3,1 (4H, m), 1,89-1,84 (2H, m) y 1,38 (3H, d).

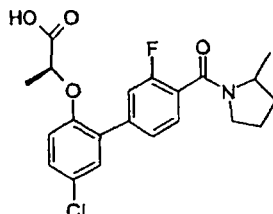
E.M.: APCI(-ve): 374 (M-H)

5

### Ejemplo 44

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

10



15

20 El compuesto del título se preparó por los métodos de la etapa a) del ejemplo 32 y la etapa b) del ejemplo 32 utilizando los productos de la etapa c) del Ejemplo 28 y metilpirrolidina.

$^1\text{H}$  RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,74-7,65 (1H, m), 7,59-7,5 (1H, m), 7,42-7,31 (3H, m), 6,92 (1H, d), 4,7 (1H, q), 4,21-4,08 (1H, m), 3,6-3,5 (1H, m), 3,4-3,2 (1H, m), 2,1-1,7 (4H, m), 1,4 (3H, d), 1,23 (3H, d).

25

E.M.: APCI(-ve): 404 (M-H)

El compuesto se purificó más por HPLC quiral para dar:-

30

### Ejemplo 45

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

35

E.M.: APCI(-ve): 404 (M-H)

y

### Ejemplo 46

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

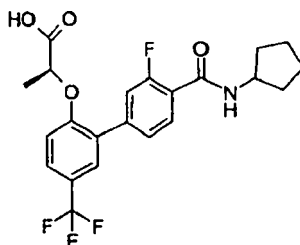
45

E.M.: APCI(-ve): 404 (M-H)

### Ejemplo 47

Ácido (2S)-2-[[4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

50



55

60

a) 4-bromo-N-ciclopentilo-2-fluoro-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y ciclopentanamina.

65

$^1\text{H}$  RMN  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,98 (1H, t), 7,4 (1H, d), 7,36-7,12 (1H, m), 6,65-6,43 (1H, m), 4,4 (1H, qd), 2,19-2 (2H, m), 1,8-1,43 (6H, m).

## ES 2 335 425 T3

b) *Ácido (2S)-2-[[4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

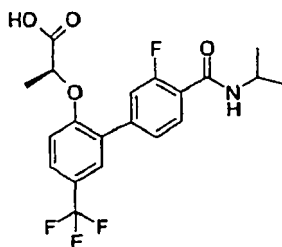
El compuesto del título se preparó utilizando el producto de la etapa a) y ácido (2S)-2-[2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-propanoico [documento WO 2004089885] por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 8,31 (1H, d), 7,78-7,43 (5H, m), 7,17 (1H, d), 5,03 (1H, q), 4,21 (1H, q), 1,9-1,8 (2H, m), 1,78-1,63 (2H, m) y 1,78-1,4 (7H, m).

E.M.: APCI(-ve): 438 (M-H)

### Ejemplo 48

*Ácido (2S)-2-[[3'-fluoro-4'-[(1-metiletil)amino]carbonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*



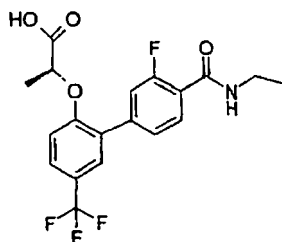
El compuesto del título se preparó utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 34 y el ácido (2S)-2-[2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-propanoico [documento WO 2004089885] por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 8,19 (1H, d), 7,73-7,54 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,83 (1H, q), 4,06 (1H, sept), 1,4 (3H, d) y 1,16 (6H, d).

E.M.: APCI(-ve): 412 (M-H)

### Ejemplo 49

*Ácido (2S)-2-[[4'[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*



a) *4-bromo-N-etil-2-fluoro-benzamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico, hidrocloreuro de etilamina y trietilamina.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,01 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,31 (1H, d), 6,62 (1H, s), 3,51 (2H, q) y 1,26 (3H, t).

b) *Ácido (2S)-2-[[4-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

El compuesto del título se preparó utilizando el producto de la etapa a) y ácido (2S)-2-[2-boro-4-(trifluorometil)fenoxi]-propanoico [documento WO 2004089885] por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 8,35 (1H, t), 7,73-7,5 (5H, m), 7,14 (1H, d), 5,03 (1H, m), 3,3 (2H, q), 1,43 (3H, d) y 1,1 (3H, t).

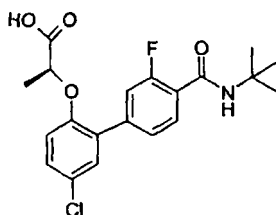
E.M.: APCI (+vo): 400 (M+H)

## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 50

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5



10

15 El compuesto del título se preparó utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 33 y el producto de la etapa c) del ejemplo 28 por el método de la etapa b) del ejemplo 32.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  7,89 (1H, s), 7,57-7,38 (5H, m), 6,99 (1H, d), 4,98 (1H, q), 1,43 (3H, d) y 1,39 (9H, s)

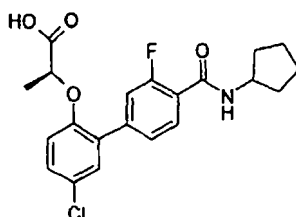
20

E.M.: APCI(-ve): 392 (M-H)

### Ejemplo 51

25 Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

30



35

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa b) del Ejemplo 32 utilizando los productos de la etapa c) del Ejemplo 28 y de la etapa a) del Ejemplo 47.

40

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6:  $\delta$  13,18 (1H, s), 8,32 (1H, d), 7,6-7,39 (5H, m), 7,01 (1H, d), 4,98 (1H, q), 4,24-4,19 (1H, m), 1,98-1,82 (2H, m), 1,81-1,59 (2H, m) y 1,78-1,41 (7H, m).

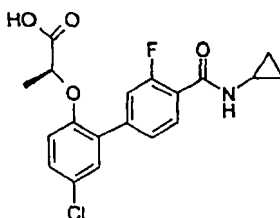
E.M.: APCI(-ve): 404 (M-H)

45

### Ejemplo 52

50 Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopropilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

50



55

60

a) 4-bromo-*N*-ciclopropil-2-fluoro-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y ciclopropilamina.

65

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  8,02 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,73-6,71 (1H, m), 2,96-2,94 (1H, m), 1,63-1,6 (2H, m) y 0,87-0,82 (2H, m).

## ES 2 335 425 T3

b) *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopropilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

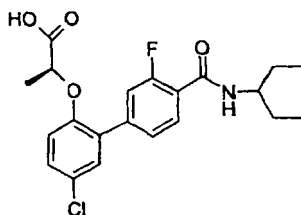
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 32 utilizando los productos de la etapa c) y de la etapa a) del Ejemplo 28.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D6: δ 8,40 (1H, d), 7,60-7,55 (2H, m), 7,50 (1H, dd), 7,42-7,38 (2H, m), 7,01 (1H, d), 4,98 (1H, q), 2,86 (1H, dsextet), 1,44 (3H, d), 0,73-0,68 (2H, m), 0,58-0,53 (2H, m).

E.M.: APCI(-ve): 376 (M-H)

Ejemplo 53

*Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1-(1-etilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*



a) *4-bromo-N-(1-etilpropil)-2-fluoro-benzamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y 3-pentanamina.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,97 (1H, t), 7,42 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 6,4-6,33 (1H, m), 4,06-4,0 (1H, m), 1,7-1,62 (2H, m), 1,51-1,42 (2H, m) y 0,97 (6H, t).

b) *5'-cloro-N-(1-etilpropil)-3-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) y ácido 4-cloro-2-metoxi bórico.

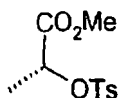
E.M.: ESI (+ve): 350 (M+H)

c) *5'-cloro-N-(1-etilpropil)-3-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (-ve): 334 (M-H)

d) *Éster metílico del ácido (2R)-2-(4-metilfenoxi)-propanoico*



Una solución de (R)-(+)-lactato de metilo (6,66 g) en acetonitrilo (33 ml) se enfrió a 5°C y se añadió trietilamina (9,8 ml) seguido de hidrócloruro de trimetilamina (0,62 g). Una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (11,6 g) en acetonitrilo (33 ml) se añadió gota a gota durante 20 min. manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. Se añadieron éter dietílico y agua y la fracción orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (13,71 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,82 (2H, d), 7,35 (2H, d), 4,95 (1H, q), 3,67 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,51 (3H, d).

## ES 2 335 425 T3

### e) *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1-(1-etilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

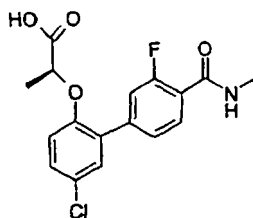
El producto de la etapa c) (300 mg), el producto de la etapa d) (219 mg) y carbonato potásico (135 mg) en acetonitrilo (10 ml) se cargaron en un matraz y se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x10 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de THF/metanol (10 ml) y se añadió NaOH 1 M (1,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco (175 mg).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 8,02 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,59-7,48 (2H, m), 7,31 (2H, td), 6,93 (1H, d), 4,59 (1H, q), 3,75 (1H, quinteto), 1,59-1,37 (4H, m), 1,34 (3H, d), 0,89 (6H, t).

E.M.: APCI (-ve); 406 (M-H)

### Ejemplo 54

### *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*



### a) *4-bromo-2-fluoro-N-metil-benzamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico e hidrocloreuro de metilamina.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,00 (1H, t), 7,42 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 6,66 (1H, s), 3,03 (3H, dd).

### b) *5'-cloro-3'-fluoro-2'-metoxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa b) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) y ácido 4-cloro-2-metoxi bórico.

E.M.: ESI (+ve): 294 (M+H)

### c) *5'-cloro-3'-fluoro-2'-hidroxi-N-metilo-[1,1'-bifenil]4-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (-ve): 278 (M-H)

### d) *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 53 utilizando el producto de la etapa c). La purificación por RPHPLC dio un sólido blanco (170 mg).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-D<sub>6</sub>: δ 8,27 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,70-7,51 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 4,50 (1H, q), 2,78 (3H, d), 1,33 (3H, d).

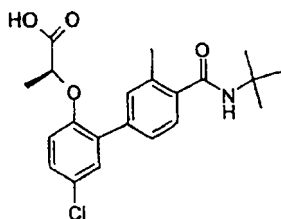
E.M.: APCI(-ve): 350 (M-H)



## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 55

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico



a) 4-bromo-N-(1,1-dimetiletil)-2-metil-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y butilamina terciaria.

$^1\text{H RMN CDCl}_3$ :  $\delta$  7,36 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 5,50 (1H, s), 2,40 (3H, s), 1,46 (9H, s).

b) 5'-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-2'-metoxi-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó por los métodos de la etapa b) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) y ácido 4-cloro-2-metoxi bórico.

E.M.: ESI (+ve): 332.0 (M+H)

c) 5'-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-2'-hidroxi-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa b).

E.M.: ESI (-ve): 316.0 (M-H)

d) Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

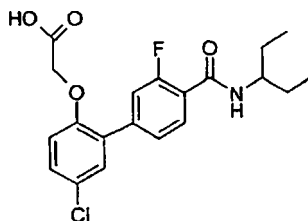
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 53 utilizando el producto de la etapa c). La purificación por RPHPLC dio un sólido blanco (230 mg).

$^1\text{H RMN DMSO-D}_6$ :  $\delta$  7,86 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,25-7,19 (3H, m), 6,93-6,88 (1H, m), 4,39 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,36 (9H, s), 1,30 (3H, d).

E.M.: APCI(-ve): 388 (M-H)

### Ejemplo 56

Ácido [[5-cloro-4'-[[1-etilpropil)aminolcarbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa c) del ejemplo 53. La purificación por RPHPLC dio un sólido blanco (81 mg).

$^1\text{H RMN DMSO-D}_6$ :  $\delta$  8,06 (1H, d), 7,66-7,48 (3H, m), 7,42-7,35 (2H, m), 7,04 (1H, d), 4,60 (2H, s), 3,85-3,69 (1H, m), 1,64-1,38 (4H, m), 0,91 (6H, t).

E.M.: APCI(-ve): 392 (M-H)

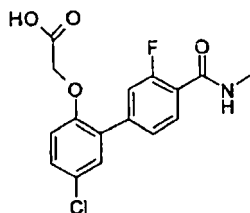
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 57

Ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

5

10



15

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa d) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa c) del ejemplo 54. La purificación por disgregación de éter dietílico/ isohexano dio un sólido blanco (320 mg).

20

$^1\text{H}$  RMN DMSO-D<sub>6</sub>:  $\delta$  13,11 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,65 (1H, t), 7,56 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,44-7,38 (2H, m), 7,09 (1H, d), 4,78 (2H, s), 3,79 (3H, d).

E.M.: APCI(-ve): 336 (M-H)

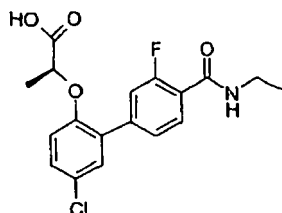
25

### Ejemplo 58

Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

30

35



40

a) 5'-cloro-N-etil-3-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

45

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 21 e hidrocloreto de etilamina.

E.M.: ESI (+ve): 310 (M+H)

50

b) 5'-cloro-N-etil-3-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

55

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a).

E.M.: ESI (-ve): 294 (M-H)

60

c) Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

65

El compuesto del título se preparó por los métodos de la etapa e) del ejemplo 1 y la etapa c) del ejemplo 38 utilizando el producto de la etapa b). La purificación por RPHPLC dio un sólido blanco (28 mg).

$^1\text{H}$  RMN CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  7,93 (1H, t), 7,37 (1H, dd), 7,3 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,79 (2H, m), 4,55 (1H, q), 3,48 (2H, m), 1,41 (3H, d) y 1,26 (3H, t).

E.M.: APCI(-ve): 364 (M-H)

65

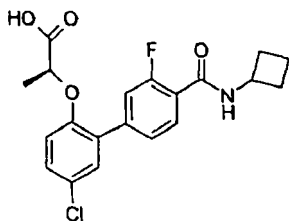
## ES 2 335 425 T3

### Ejemplo 59

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclobutilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

5

10



15

a) 5'-cloro-*N*-ciclobutil-3-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 21 ciclobutanamina.

20

E.M.: ESI (+ve): 336 (M+H)

b) 5'-cloro-*N*-ciclobutil-3-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

25

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a).

E.M.: ESI (-ve): 320 (M-H)

30

c) Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

El compuesto del título se preparó por los métodos de la etapa e) del ejemplo 1 y la etapa c) del ejemplo 38 utilizando el producto de la etapa b). La purificación por RPHPLC dio un sólido blanco (27 mg).

35

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,92 (1H, t), 7,35 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,99 (2H, m), 6,74 (1H, d), 4,95 (1H, m), 4,56 (1H, m), 2,4 (2H, s (ancho)), 1,97 (2H, t), 1,77 (2H, s (ancho)) y 1,41 (3H, d). E.M.: APCI (+vo): 392 (M+H)

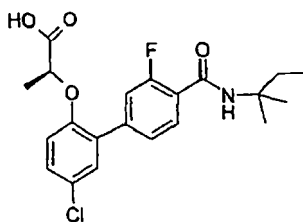
### Ejemplo 60

40

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-4'-[(1,1-dimetilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico

45

50



a) 5'-cloro-*N*-(1,1-dimetilpropil)-3-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

55

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 21 y terc-amilamina.

E.M.: ESI (+ve): 352 (M+H)

60

b) 5'-cloro-*N*-(1,1-dimetilpropil)-3-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a).

65

E.M.: ESI (-ve): 334 (M-H)

## ES 2 335 425 T3

### c) *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

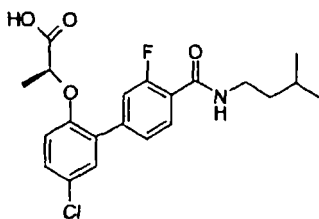
El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del Ejemplo 53 utilizando el producto de la etapa b). La purificación por RPHPLC dio un sólido blanco (220 mg).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,86 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,26 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,66 (1H, d), 6,53 (1H, d), 4,41 (1H, d), 1,78 (2H, q), 1,38 (6H, s), 1,30 (3H, d), 0,89 (3H, t).

E.M.: APCI(-ve): 406 (M-H)

### Ejemplo 61

### *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[3-metilbutil]amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*



### a) *5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-N-(3-metilbutil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa a) del ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a) del ejemplo 21 e isoamilamina.

E.M.: ESI (+ve): 352 (M+H)

### b) *5'-cloro-3-fluoro-2'-hidroxi-N-(3-metilbutil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó por el método de la etapa c) del Ejemplo 18 utilizando el producto de la etapa a).

E.M.: ESI (-ve): 334 (M-H)

### c) *Ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[3-metilbutil]amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico*

El compuesto del título se preparó por el método de la etapa e) del ejemplo 53 utilizando el producto de la etapa b).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,75 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,10 (1H, s), 6,90 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,61 (1H, d), 4,28 (1H, d), 3,37 (2H, d), 1,62 (1H, t), 1,44 (2H, d), 1,17 (3H, d), 0,90 (6H, d).

E.M.: APCI(-ve): 406 (M-H)

### Datos Farmacológicos

#### *Ensayo de enlace al ligando*

Se adquirió [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub> de Perkin Elmer Life Sciences, con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los demás compuestos químicos eran de pureza analítica.

Las células HEK que expresan rhCRTh2/Gα16 se mantuvieron rutinariamente en DMEM que contenía 10% de suero bovino fetal (HyClone), 1 mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y 1% de aminoácidos no esenciales. Para la preparación de membranas, las células HEK transfectadas adherentes se cultivaron hasta la confluencia en fábricas de cultivo de tejido de dos capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Se indujeron máximos niveles de expresión del receptor por adición de butirato de sodio 500 mM durante las últimas 18 horas de cultivo. Las células adherentes se lavaron una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS, 50 ml por fábrica celular), y se separaron por adición de 50 ml por fábrica celular de tampón de homogeneización de membrana enfriado con hielo [HEPES 20 mM (pH 7,4), ditiotreitól 0,1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenil-metil-sulfonilo 0,1 mM y 100 µg/ml de bacitracina]. Las células se sedimentaron por centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4°C, se volvieron a poner en suspensión en la mitad el volumen original de tampón de homogeneización de membrana fresco y se destruyeron

## ES 2 335 425 T3

usando un homogeneizador Polytron durante rachas de 2 x 20 segundos manteniendo el tubo en hielo todas las veces. Las células sin romper se eliminaron por centrifugado a 220xg durante 10 minutos a 4°C y la fracción de membrana se sedimentó por centrifugación a 90000xg durante 30 minutos a 4°C. El sedimento final se volvió a poner en suspensión en 4 ml de tampón de homogeneización de membrana por fábrica de células usada y se determinó el contenido de proteínas. Las membranas se almacenaron a -80°C en alícuotas adecuadas.

Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas NBS de 96 pocillos, blancas, de fondo claro Coming (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de células HEK que contenían CRTh2 se recubrieron sobre perlas SPA PVT WGA (Amersham). Para recubrir las membranas se incubaron con gotas por lo general de 25 µg de proteína de membrana por mg de gota a 4°C con agitación constante toda la noche. Las concentraciones óptimas de recubrimiento se determinaron para cada lote de membranas). Las gotas se sedimentaron por centrifugación (800xg durante 7 minutos a 4°C), se lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,4, que contiene cloruro de magnesio 5 mM) y finalmente se vuelven a poner en suspensión en tampón de ensayo a una concentración de la gota de 10 mg/ml.

Cada ensayo contenía 20 µl de [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub> 6,25 nM, 20 µl de microesferas para SPA saturadas con membrana, ambas en tampón de ensayo, y 10 µl de disolución de compuesto o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D<sub>2</sub> (DK-PGD<sub>2</sub>, para determinación de unión no específica, Cayman Chemical Company).

Los compuestos y la DK-PGD<sub>2</sub> se disolvieron en DMSO y se diluyeron en el mismo disolvente hasta 100 veces la concentración final necesitada. Se añadió tampón de ensayo para proporcionar una concentración final de DMSO al 10% (los compuestos estaban ahora a 10 veces la concentración final necesaria), y ésta fue la disolución añadida a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el recuento se llevó a cabo en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (1 minuto por pocillo).

Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de CI<sub>50</sub> inferior a (<) 10 µM.

Específicamente el ejemplo 5 tiene un valor pIC<sub>50</sub> de 8,75, el ejemplo 11 tiene un valor pIC<sub>50</sub> de 7,45 y el ejemplo 13 tiene un pIC<sub>50</sub> de 8,15.

### *Ensayo de cambio de forma*

DK-PGD<sub>2</sub> [13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina D<sub>2</sub>] se adquirió en Cayman Chemical (Michigan, EE.UU.). OptilyseB se adquirió en Immunotech (Marsella, Francia). Todos los demás reactivos químicos eran de calidad analítica de Fisher Scientific (Loughborough, UK) o Sigma (Poole, UK).

Se extrajo sangre humana por punción venosa de voluntarios sanos en tubos Monovette (Sarstedt) que contenían heparina como anticoagulante. Los ensayos se realizaron en una placa honda de polipropileno de 96 pocillos. La sangre (90 µl) se incubó con los compuestos ensayados (10 µL) durante 4 min. a 37°C. Las células se fijaron mediante la adición de 100 µl de optilyse B (Immunotech) seguida de incubación a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se lisaron los glóbulos rojos mediante la adición de 1 ml de agua y más incubación a temperatura ambiente durante 45 min. La placa se centrifugó durante 5 min. a 375 x g, el sobrenadante se descartó y las células se volvieron a poner suspensión en 400 µl de tampón de ensayo (PBS de Dulbecco sin Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> enriquecido con HEPES 10 mM, glucosa 10 mM y BSA al 0,1%; pH 7,4). Las células fijadas se transfirieron a tubos adecuados para utilización con el citómetro de flujo.

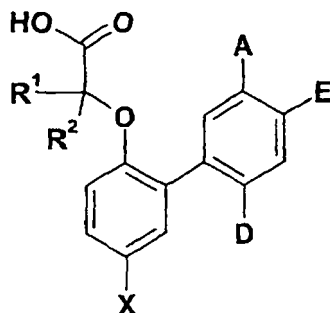
El cambio de forma se determinó utilizando un citómetro de flujo Coulter FC500, midiendo la capacidad de estas células para dispersar la luz cuando se ilumina. Controlando la zona de granulocitos basándose en su perfil FS/SS, FL-2 se representó frente a FL-1 identificando dos poblaciones de células: neutrófilos con baja autofluorescencia y eosinófilos que presentaban mayor autofluorescencia natural. Se controla la población eosinófila y se registran los cambios del valor medio en FS.

Se ensayaron los compuestos a concentraciones finales de 1 y 10 µM. Éstos se disolvieron en DMSO para dar una solución 10 mM. Se llevaron a cabo más diluciones en placas de polipropileno de 96 pocillos en tampón de ensayo para dar una solución 100 µM que contenía DMSO al 1%. Se hizo una dilución 1 en 10 adicional en el tampón de ensayo que contenía DMSO al 1%. Ambas soluciones se diluyeron 1 en 10 en la mezcla de ensayo para dar una concentración de DMSO final de 0,1% (v/v). Se construyeron curvas de respuesta a la concentración para DK-PGD<sub>2</sub> como referencia en cada experimento. La eficacia de los compuestos ensayados se expresó como una fracción de la respuesta máxima a PGD<sub>2</sub>.

Estos compuestos se consideraron antagonistas cuando su relación de eficacia era menor de 0,25.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



(I)

en la que:

X es halógeno o alquilo  $C_{1-2}$ , que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno;

A y E se independientemente seleccionan de halógeno,  $SO_2NR^3R^4$ ,  $SO_nR^5$  ( $n = 1$  o  $2$ ),  $CONR^3R^4$ , o alquilo  $C_{1-3}$  que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

D es hidrógeno o flúor;

$R^1$  y  $R^2$  independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ;

o

$R^1$  y  $R^2$  juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 eslabones que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S,  $NR^6$  y opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^3$  y  $R^4$  independientemente representan hidrógeno, cicloalquilo  $C_3-C_7$  o alquilo  $C_{1-6}$ , estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $OR_6$  y  $NR^7R^8$ ;

o

$R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 eslabones que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O,  $S(O)_n$  (donde  $n = 0, 1$  o  $2$ ),  $NR^8$ , y estar opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo  $C^{1-3}$ ;

$R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ , que puede estar opcionalmente sustituido por átomos de halógeno;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^7$  y  $R^8$  independientemente representan hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$

o

$R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 eslabones como se definió anteriormente para  $R^3$  y  $R^4$ , con la condición de que el compuesto no

ácido [[4'-(aminosulfonil)-2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético o

ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il-oxi]acético.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que X es cloro, flúor o trifluorometilo.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 anteriores en que A y E independientemente representan trifluorometilo, alquilo  $C_{1-3}$ , halógeno,  $SOR^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $CONR^3R^4$  o  $SO_2NR^3R^4$ .

## ES 2 335 425 T3

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en que D es hidrógeno o flúor;

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en que uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno y el otro es metilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 seleccionado de:

Ácido (2*S*)-2-[[4'-(metilsulfonyl)-3',5-bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-(metilsulfinyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[3',5-dichloro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido (2*S*)-2-[4-chloro-2-[2,5-difluoro-4-(4-morpholinylsulfonyl)phenoxy]phenoxy]propanoic;

ácido [[3'-fluoro-4'-(1-methylethyl)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[5-chloro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[5-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[4'-(ethylsulfonyl)-3',5-bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[4'-(ethylsulfonyl)-3',5-bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido [[5-chloro-4'-(4-morpholinylsulfonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[5-chloro-4'-(4-morpholinylsulfonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido [[5-chloro-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[5-chloro-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido [[5-chloro-4'-(ethylsulfonyl)-3'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[5-chloro-4'-(metilsulfonyl)-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido (2*S*)-2-[[5-chloro-3'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-(4-morpholinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[4'-(1-azetidylcarbonyl)-3',5-dichloro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimethyl-1-piperidinyl]carbonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-(2-methyl-1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[3',5-dichloro-4'-(2-isoxazolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[5-chloro-3'-fluoro-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[5-chloro-3'-fluoro-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido [[3'-methyl-4'-(1-piperidinylcarbonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido [[3'-methyl-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic;

ácido (2*S*)-2-[[4'-[[bis(1-methylethyl)amino]carbonyl]-5-chloro-3'-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

ácido (2*S*)-2-[[5-chloro-4'-[(ethylmethylamino)carbonyl]-3'-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]propanoic;

## ES 2 335 425 T3

- ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[metil(1-metiletil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(dietilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
5 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoi-  
co;  
10 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[1-metiletil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[[2-metilpropil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
15 ácido (2S)-2-[[3',5-dicloro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico ;  
20 ácido [[5-cloro-3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
ácido [[3'-fluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
ácido (2S)-2-[[3'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
25 ácido [[3',5-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
ácido (2S)-2-[[3',5-difluoro-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
30 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-(2-metil-1-pirrolidinil)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
35 ácido (2S)-2-[[4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[3'-fluoro-4'-[[1-metiletil)amino]carbonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
40 ácido (2S)-2-[[4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopentilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
45 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclopropilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1-etilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
50 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
55 ácido [[5-cloro-4'-[[1-etilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
ácido [[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(metilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(etilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
60 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[(ciclobutilamino)carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
ácido (2S)-2-[[5-cloro-4'-[[1,1-dimetilpropil)amino]carbonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
65 ácido (2S)-2-[[5-cloro-3'-fluoro-4'-[(3-metilbutil)amino]carbonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico;  
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



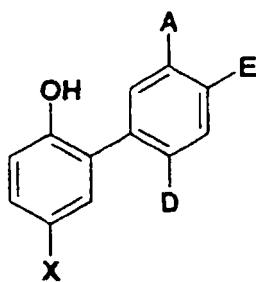
## ES 2 335 425 T3

8. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en terapia.

9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por prostaglandina D2.

10. Utilización según la reivindicación 9 en la que la enfermedad es el asma, la rinitis o la psoriasis.

11. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

en el que X, A, D y E son como se definieron en la fórmula (I) en la reivindicación 1 con la condición de que cuando X, A y E representan cloro entonces D no es hidrógeno.