

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 070**

51 Int. Cl.:
C07D 207/48 (2006.01)
C07C 59/72 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07D 213/34 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05807437 .8**
96 Fecha de presentación: **22.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1817282**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

54 Título: **DERIVADOS DEL ÁCIDO FENOXIACÉTICO DE UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.**

30 Prioridad:
23.11.2004 GB 0425673
30.04.2005 GB 0508923

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2011

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
BONNERT, Roger Victor; ALCARAZ, Lilian;
MOHAMMED, Rukhsana Tasneem; COOK, Anthony Ronald;
THOM, Stephen y LUKER, Timothy Jon

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

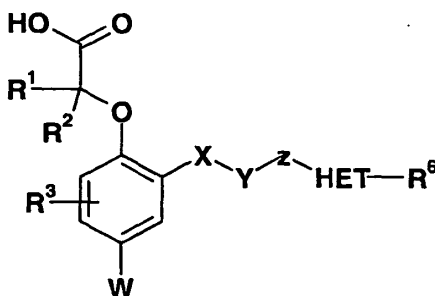
ES 2 368 070 T3

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 del ácido fenoxicético de utilidad en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La presente invención se refiere a ácidos fenoxicéticos sustituidos como compuestos farmacéuticos útiles para tratar trastornos respiratorios, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a procedimientos para su preparación. Los documentos EPA 1 170 594 y WO 2004 089886 describen métodos para identificar compuestos, y compuestos que, en sí mismos, son de utilidad para el tratamiento de estados patológicos mediados por la prostaglandina D2, un ligando del receptor huérfano CRTH2. El documento GB 1356834 describe una serie de compuestos de los que se afirma que poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Se ha encontrado que ciertos ácidos fenoxicéticos son activos a nivel del receptor CRTH2 y, en consecuencia, se espera que sean potencialmente útiles para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, incluidas el asma y la EPOC. En un primer aspecto, por lo tanto, la invención ofrece un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

R¹ y R² significan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o un grupo alquilo C₁₋₆, en donde los últimos cuatro grupos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, NR⁹R¹⁰, OR⁸, S(O)_nR⁷ (en donde n es 0, 1 o 2);

o

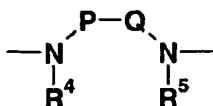
R¹ y R² pueden formar juntos un anillo de 3-8 miembros que contiene, opcionalmente, uno o múltiples átomos seleccionados de O, S, NR¹¹ y que, en sí mismo, está sustituido opcionalmente con uno o múltiples alquilos C₁-C₃ o halógenos;

W es halógeno, ciano, nitro, SO₂R⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, OR⁸, o alquilo C₁₋₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁸ y NR⁷R⁸, S(O)_nR⁵, en donde n es 0, 1 o 2.

R³ es uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO₂R⁷, OR⁸, SR⁷, SOR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR¹¹SO₂R⁷, NR¹¹CO₂R⁷, NR¹¹COR⁷ o alquilo C₁₋₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁸ y NR⁹R¹⁰, S(O)_nR⁷, en donde n es 0, 1 o 2;

X significa un enlace, o alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁶ y NR⁷R⁸, S(O)_nR⁵, en donde n es 0, 1 o 2;

Y significa una diamina del tipo siguiente:-



35

5 R^4 y R^5 significan independientemente hidrógeno, SO_2R^7 , $C(O)R^7$, CO_2R^7 y alquilo C_1-C_6 , en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, heteroarilo, halógeno, OR^8 y NR^9R^{10} , $S(O)_nR^7$, en donde n es 0, 1 o 2; R^4 y R^5 están unidos entre sí, o uno de R^4 y de R^5 están unidos a P o Q para formar un anillo heterocíclico de 3-10 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno endocíclico;

10 P y Q significan independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de (=O), halógeno, OR^8 y NR^9R^{10} , $S(O)_nR^7$ (en donde n es 0, 1 o 2), alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo, en donde estos dos últimos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^8 y NR^9R^{10} , $CONR^9R^{10}$, $S(O)_nR^7$, en donde n es 0, 1 o 2;

Z significa un enlace, $(CR^{12})_n-C(O)$, $(CR^{12})_n-S(O)_n$, $C(O)(CR^{12})_n$, o $S(O)_2(CR^{12})_n$, $S(O)_2N(CR^{12})_n$, en donde n = 0, 1 o 2;

HET significa arilo o heteroarilo;

15 R^6 significa uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, COR^7 , CO_2R^8 , SO_2R^7 , OR^8 , SR^8 , SOR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NR^8SO_2R^7$, $NR^8CO_2R^8$, NR^8COR^7 , $NR^8CONR^9R^{10}$, $NR^8SO_2NR^9R^{10}$, arilo, heteroarilo, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , en donde los cuatro últimos grupos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , CN, OR^8 , NR^9R^{10} , $S(O)_nR^7$ (en donde n es 0, 1 o 2), $CONR^9R^{10}$, NR^8COR^7 , $SO_2NR^9R^{10}$ y $NR^8SO_2R^7$;

20 R^7 significa un alquilo C_1-C_6 , un arilo o un grupo heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con átomos de halógeno, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , un arilo o un grupo heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con átomos de halógeno, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$;

25 R^9 y R^{10} significan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , en donde los dos últimos grupos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^8 y $NR^{14}R^{15}$, $S(O)_nR^6$ (en donde n = 0, 1 o 2), $CONR^7R^8$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^7R^8$ y $NR^6SO_2R^5$;

o

30 R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o múltiples átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (en donde n = 0, 1 o 2), NR^{13} , y en sí mismo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{11} significa un átomo de hidrógeno, $C(O)R^9$, alquilo C_1-C_6 , un arilo o un grupo heteroarilo (en donde estos tres últimos pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno);

35 R^{12} significa uno o múltiples átomos de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , $NR^{14}R^{15}$, OR^8 , $S(O)_nR^7$ (en donde n es 0, 1 o 2);

R^{13} significa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , -CO-alquilo C_1-C_4 , COY-alquilo C_1-C_4 , en donde Y es O o NR^7 ; y

R^{14} y R^{15} significan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}

o

40 R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o múltiples átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (en donde n = 0, 1 o 2), NR^{13} , y en sí mismo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-3} ;

Ejemplos de anillos monocíclicos saturados, según se definen para Y, incluyen piperizina, piperizina sustituida con alquilo (tal como metil, etil o propil-piperizina), piperazinona, imidazolidina, homopiperazina, aminopirrolidina,

aminoazetidina y aminopiperidina. Ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. Heteroarilo se define como un anillo aromático de 5-7 miembros, o puede ser un anillo bicíclico 6,6 o 6,5 fusionado que contiene, opcionalmente, uno o múltiples heteroátomos seleccionados de N, S y O. El anillo bicíclico puede estar enlazado a través de carbono o nitrógeno, y puede estar unido a través del anillo de 5 o 6 miembros, y puede estar completa o parcialmente saturado. Ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, fltalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, quinolona y 1,2-metilenodioxi benceno. En el contexto de la presente descripción, salvo que se especifique lo contrario, los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente con R⁶. En el contexto de la presente descripción, salvo que se especifique lo contrario, un grupo alquilo, o alqueno, o un radical alquilo o alqueno en un grupo sustituyente, pueden ser lineales o ramificados. Anillos heterocíclicos, según se definen para R¹⁴ y R¹⁵, significa heterociclos saturados, ejemplos de los cuales incluyen morfolina, tiomorfolina, azetidina, imidazolidina, pirrolidina, piperidina y piperazina. Preferentemente, W es halógeno, CF₃, CN o alquilo C₁-C₆; más preferentemente, W es halógeno, metilo, CN o CF₃; preferentemente, R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno o metilo. Preferentemente, R³ es hidrógeno o halógeno, más preferentemente, R³ es hidrógeno; preferentemente, X es un enlace o CH₂, más preferentemente, X es CH₂; preferentemente, el grupo Y (junto con los dos átomos de nitrógeno a los que está unido) es piperizina, piperazinona, homopiperazina o aminopirrolidina; más preferentemente, el grupo Y es piperizina u homopiperazina, que pueden estar sustituidas opcionalmente con alquilo C₁₋₄. De forma muy especialmente preferida, el grupo Y es piperazina, que está sustituida opcionalmente con alquilo C₁₋₄. Preferentemente, el grupo Z es SO₂, SO₂CH₂, C(O)CH₂ C(O)C(Me)₂, C(O) o C(O)CH₂CH₂, más preferentemente, el grupo Z es SO₂, SO₂CH₂ o C(O)CH₂. Preferentemente, HET es arilo o heteroarilo, más preferentemente HET es fenilo o heteroarilo; de forma muy especialmente preferida, HET es fenilo. Preferentemente, R⁶ es uno o múltiples sustituyentes seleccionados de halógeno, hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (sustituido opcionalmente con uno o múltiples átomos de halógeno), alcoxi (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno), nitro, ciano o SO₂-alquilo; más preferentemente, R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, O-alquilo, OCF₂, OCF₃, CN o SO₂Me. Compuestos preferidos de la invención incluyen:

Ácido [2-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[4-(fenil-sulfonil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[4-[(4-cianofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

30 Ácido [2-[4-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[4-[(2-metilfenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[hexahidro-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

35 Ácido [2-[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [2-[4-[(4-cianofenil)sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]fenoxi]acético;

Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-clorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

40 Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;

Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-(trifluorometoxi)fenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;

Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-(metilsulfonil)fenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;

Ácido [4-cloro-2-[4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

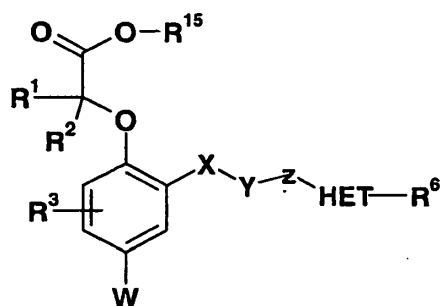
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(3-clorofenil)sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- 5 Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3,4-diclorofenil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3,4-difluorofenil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[fenilmetil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- 10 Ácido [4-cloro-2-[[4-[[2-nitrofenil]metil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(3-clorofenil)metil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(4-clorofenil)metil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacil]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(4-clorofenil)acetil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- 15 Ácido [4-cloro-2-[[4-[[1-(1-oxo-3-fenilpropil)-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [3-cloro-2-[[4-[[4-(4-clorofenil)acetil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-cloro-2-[[4-[[4-(4-clorofenil)acetil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Sal trifluoroacetato del ácido [4-cloro-2-[1-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacil]etil]fenoxi]acético;
- Sal trifluoroacetato del ácido [2-[1-(4-benzoil-1-piperacil)etil]-4-clorofenoxi]acético;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[[[1-[[fenilmetil]sulfonil]-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[[1-[[fenilsulfonil]-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]- acético;
- Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[4-[[fenilmetil]sulfonil]-1-piperacil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilacetil)-1-piperacil]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [2-[[4-(4-benzoil-1-piperacil)metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2- [[4-(2-tienil acetil)-1-piperacil]metil] -4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(4-fluorofenil)metil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(4-metilfenil)metil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(3-metilfenil)metil]sulfonil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;

- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(2-piridinilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-piridinilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-fluorofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 5 Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-(3-piridinilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-cianofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 10 Ácido [4-cloro-2-[[2*R*]-2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 15 Ácido [4-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético; c) Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[(4-benzoil-3-metil-1-piperacini]metil]-4-clorofenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[2,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-(1-oxo-2-fenilpropil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-etil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-etil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido (*cis*)-[4-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-4-(fenilsulfonil)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-4-(fenilacetil)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

- Ácido [4-cloro-2-[[*(3R,5S)*-3,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-[(fenilacetil)sulfonil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilacetil)-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético;
- 5 Ácido [4-fluoro-2-[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-fluoro-2-[[4-[(fenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido (2*S*)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2*S*)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- 10 Ácido (2*S*)-2-[4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido [4-cloro-2-[[metil[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-ciano-2-[[*(3S)*-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-metil-2-[[*(3S)*-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[*(3S)*-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)-fenoxi]acético;
- 15 Ácido [4-(1-metiletil)-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(2,4-difluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(3-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(3-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(2-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-4-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

- Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[2(4-clorofenil)-2-metil-1-oxopropil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- 5 Ácido [2-[[[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- 10 Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metilfenoxi]-propanoico;
- 15 Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metilfenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metilfenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]-1-piperacini]metilfenoxi]propanoico;
- Ácido [2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]-4-(trifluorometil)metilfenoxi]acético;
- Ácido 2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metilfenoxi]-2-metil-propanoico;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-(1-metiletil)-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[3-oxo-4-(fenilmetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]-propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

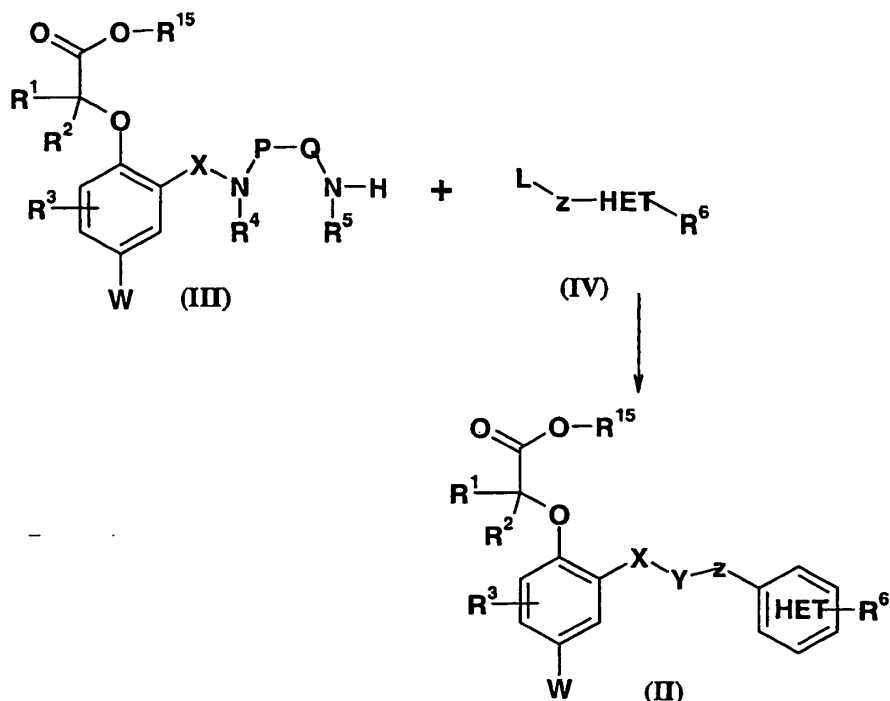
Algunos compuestos de la fórmula (I) tienen la capacidad de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención comprende todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluidos los racematos. Los tautómeros y sus mezclas forman también un aspecto de la presente invención. El compuesto de la fórmula (I) anterior se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente una sal de adición de bases tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, cinc, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición de ácido tal como un hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato. El experto en la técnica observará que en los procedimientos de la presente invención ciertos grupos funcionales de los reactivos iniciales o en el compuesto intermedio necesitan estar protegidos con 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 grupos in Organic Synthesis', 3ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999). Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



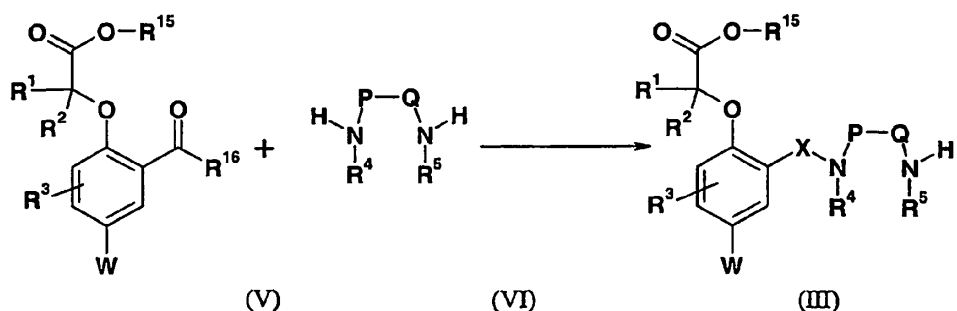
(II)

En donde R¹⁵ es metilo, etilo o butilo *terciario*, y se puede eliminar bajo condiciones ácidas o básicas, por ejemplo, por agitación en ácido trifluoroacético o en hidróxido sódico diluido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, THF o metanol. R¹, R², R³, R⁶, W, X, Y y Z son como se han definido en los compuestos de la fórmula (I) o derivados protegidos de los mismos. Los compuestos de la fórmula (II) se preparan a partir de compuestos de la fórmula (III) tal como se describe en la Vía A.

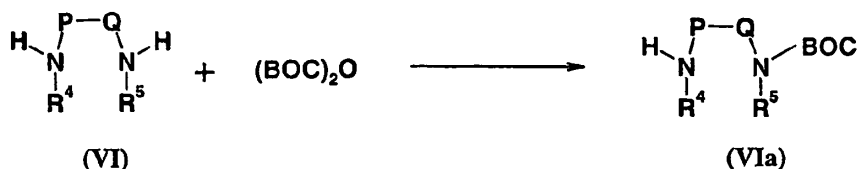
Cuando Z es SO₂, o C(O) los compuestos de la fórmula (III) se hacen reaccionar con cloruros de sulfonilo o cloruros ácidos de la fórmula (IV), en la cual L=cloro. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, hidrógeno-carbonato sódico acuoso o carbonato de potasio en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano. Cuando Z es alquilo, los compuestos de la fórmula (III) se hacen reaccionar con cloruros de alquilo, usando una base apropiada tal como trietilamina o hidruro sódico en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF o diclorometano. Cuando L=OH y Z=C(O), la reacción se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento tal como HATU en un disolvente orgánico polar apropiado tal como DMF o NMP.



Vía A: En donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, P, Q, W, X, Y y Z son como se han definidos en los compuestos de la fórmula (III) o derivados protegidos de los mismos. Los compuestos de la fórmula (IV) están disponibles en el comercio o pueden ser preparados fácilmente por el experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (V), por reacción con un compuesto de diamina de la fórmula (VI), por una aminación de reducción usando triacetoxi-borohidruro en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, NMP, THF o diclorometano.

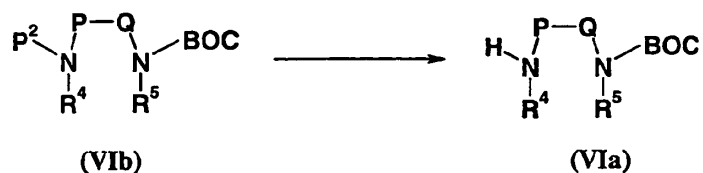


5 En donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁵, P, Q, W, X, Y y Z son como se han definido en los compuestos de la fórmula (II) o derivados protegidos de los mismos. R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ según se ha definido para X en los compuestos de la fórmula (I). El compuesto de diamina de la fórmula (VI) está monoprotectado con un grupo protector de amina apropiado tal como BOC (*tert*-butil carbonilo). Este grupo protector se retira subsiguientemente bajo condiciones ácidas, por ejemplo, TFA. Los compuestos de la fórmula (VIa), en los que la amina está monoprotectada con el grupo protector BOC, se encuentran disponibles en el comercio, o pueden ser protegidos por reacción con compuestos de la fórmula (VI) con anhídrido de BOC en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente orgánico apropiado tal como diclorometano.



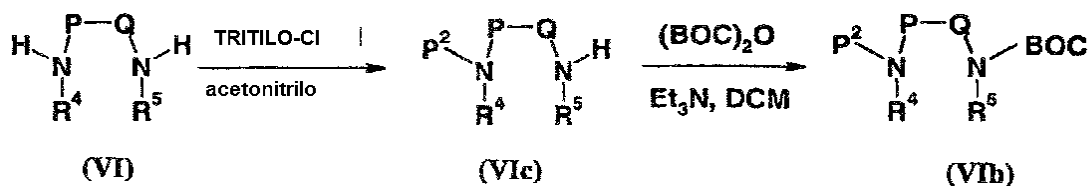
10

Determinados compuestos de la fórmula (VIa) se preparan a partir de compuestos de la fórmula (VIb).



15

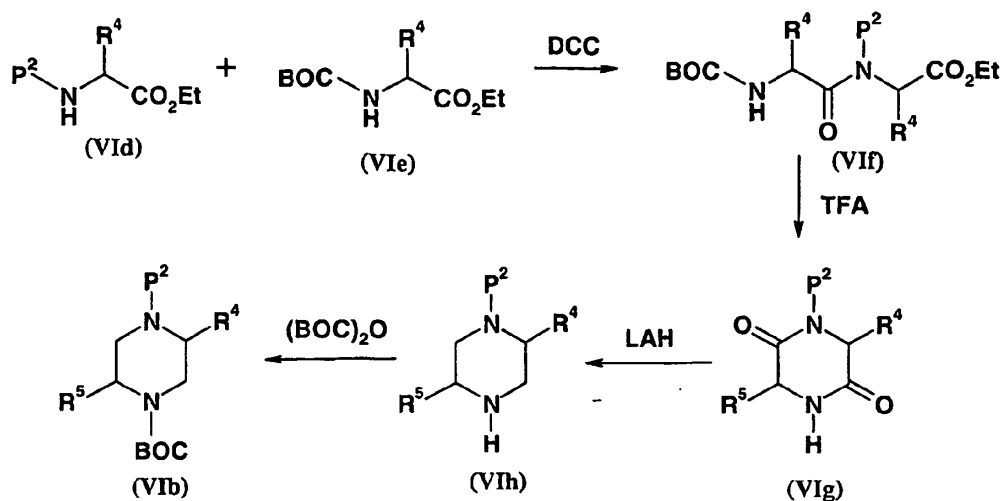
en donde P² es un grupo bencilo o tritilo. El grupo protector bencilo se retira selectivamente por condiciones de hidrogenación convencionales, utilizando paladio sobre carbón como catalizador, en un disolvente tal como etanol. El grupo protector tritilo se puede retirar selectivamente por reacción con un ácido tal como HCl diluido, en un disolvente orgánico adecuado tal como etanol. Los compuestos de la fórmula (VIb) se pueden formar del modo



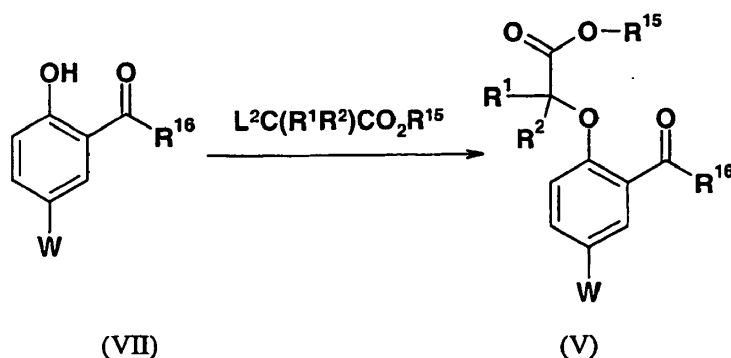
descrito en la Vía B:

20

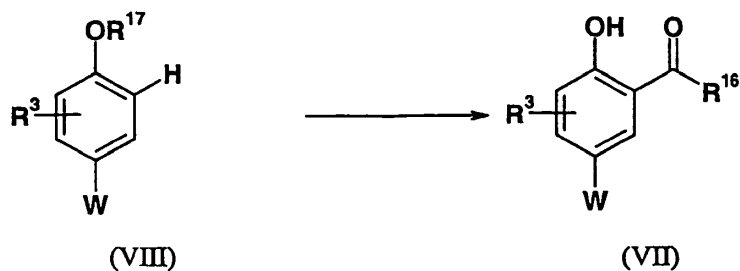
Vía B En donde R⁴, R⁵, P, Q y P² son como se han definido anteriormente para los compuestos de la fórmula (1) o derivados protegidos de los mismos. P² es como se ha definido para los compuestos de la fórmula (VIb). Algunos compuestos de fórmula (VIb) se preparan del modo descrito en la Vía C (según el método del documento W003022835)



Vía C Los compuestos de fórmulas (VIId) y (VIe) se hacen reaccionar entre sí en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como dicitoloxano-carbodiimida, en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano a 0°C. Los compuestos de la fórmula (VIIf) se hacen reaccionar con un ácido fuerte tal como TFA en un disolvente adecuado tal como diclorometano, para dar compuestos de la fórmula (VIg). Las dicetopiperazinas de la fórmula (VIg) se pueden reducir utilizando hidruro de litio-aluminio a 0°C en un disolvente adecuado tal como THF, para dar compuestos de la fórmula (VIh). Los compuestos de la fórmula (VIh) se vuelven a proteger con el grupo BOC, tal como se ha descrito anteriormente, para dar compuestos de la fórmula (VIb). Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (VII), haciendo reaccionar el compuesto fenólico de la fórmula (VII) con $\text{L}^2\text{C}(\text{R}^1, \text{R}^2)\text{CO}_2\text{R}^{15}$ en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como DMF.



en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, según se ha definido para X en los compuestos de la fórmula (I). R^1 , R^2 y W son como se han definido en los compuestos de la fórmula (I) o derivados protegidos de los mismos. L^2 es un grupo saliente tal como tosilato o un átomo de halógeno, de manera apropiada bromo o cloro. Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (VIII), por medio de ortolitiación usando una base adecuada tal como butil-litio. La reacción se lleva a cabo a -78°C en un disolvente anhidro tal como THF.



en donde W y R^3 son como se han definido para los compuestos de la fórmula (I). R^{17} es un grupo protector alcohólico apropiado, por ejemplo, tetrahidropirano o bencilo. De forma alternativa, los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar del modo descrito en la vía D:

nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora); poliposis nasal; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; fibrosis quística; actividad antitusiva; tratamiento de tos crónica asociada con la inflamación o iatrogénica inducida;

5 (2) **(huesos y articulaciones)** artritis, incluidas las de tipo reumático, infeccioso, autoinmune, seronegativo, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica;

10 (3) **(piel y ojos)** psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo bulloso, epidermolísis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, úlceras cutáneas crónicas, uveítis, alopecia areata, úlceras corneales y conjuntivitis vernal y ulcerosa;

(4) **(tracto gastrointestinal)** Enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable; alergias relacionadas con los alimentos, que tienen efectos lejos del intestino (tales como migraña, rinitis y eccema);

15 (5) **(sistema nervioso central y periférico)** Enfermedades neurodegenerativas y trastornos por demencia (tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuronales motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por VIH (complejo de demencia por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia corporal de Lewy y demencia vascular), polineuropatías (tal como el síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal), plexopatías, desmielinización del SNC (tales como esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada/hemorrágica aguda y panencefalitis esclerótica subaguda), trastornos neuromusculares (tal como miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton), trastornos espinales (tal como paraparesis espástica tropical, y síndrome de la persona rígida), síndromes paraneoplásicos (tal como degeneración del cerebelo y encefalomielitis), traumatismo del SNC, migraña e ictus.

25 (6) **(enfermedad sistémica y de otros tejidos)** aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso; lupus sistémico, eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, púrpura trombocitopénica idiopática; adhesiones post-operatorias, sepsis y daño isquémico/por reperusión en el corazón, cerebro, hepatitis límbica periférica (alcohólica, esteatohepatitis y vírica crónica), glomerulonefritis, trastornos renales, insuficiencia renal crónica y de otros órganos.

30 (7) **(rechazo de aloinjerto)** agudo y crónico, por ejemplo, después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmones, médula ósea, piel o córnea; y enfermedad crónica del injerto contra el hospedador.

(8) Enfermedades asociadas con niveles altos de PGD₂ o de sus metabolitos.

35 (1) (aparato respiratorio) - enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, de esfuerzo, causada por fármacos (que incluye causada por aspirina y antiinflamatorios no esteroides (AINE)) y causada por el polvo, tanto intermitente como persistente, y de cualquier gravedad, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; 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 que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitiales respiratorios, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus.

50 (2) (huesos y articulaciones) artritis asociadas con, o que incluyen, artrosis, tanto primaria como secundaria, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de la parte baja de la espalda y del cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos de los huesos tales como

- 5 tuberculosis, que incluyen enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales, aguda y crónica, que incluye gota por urato, enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio, e inflamación de los tendones, bursal y sinovial relacionada con la apatita de calcio; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad del tejido conectivo no diferenciada; miopatías inflamatorias, que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil, que incluye artritis inflamatorias idiopáticas del cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis, que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la parte baja de la espalda; fiebre familiar mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberna, enfermedad de Kikuchi; artralgias causadas por fármacos, tendinitis y miopatías.
- 10
- 15 (3) (piel) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos causados por fármacos, que incluyen erupciones debidas a fijación de un fármaco.
- 20
- (4) (ojos) blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis, que incluye oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen las de origen vírico, fúngico y bacteriano.
- 25
- (5) (tracto gastrointestinal) glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, que incluye reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del colon irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos lejos del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema).
- 30
- (6) (abdominal) hepatitis, incluidas autoinmune, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica.
- (7) (genitourinario) nefritis que incluye intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres).
- 35
- (8) (rechazo de aloinjertos) 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 frente al huésped;
- 40
- (9) (sistema nervioso central (SNC)) enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades demenciales que incluyen enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de las articulaciones y de los huesos, dolor producido por el cáncer y la invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático, que incluyen neuropatías diabéticas, post-herpéticas y asociadas con el HIV; neurosarcoidosis; complicaciones en el sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes.
- 45
- (10) Otros trastornos autoinmunes y alérgicos, que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido.
- 50
- (11) Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos.
- (12) (Cardiovascular); aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes, que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por

reperusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis, incluida la infecciosa (por ejemplo, sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.

5 (13) (Oncología) tratamiento de cánceres comunes, incluidos de próstata, mama, pulmón, ovárico, de páncreas, de intestino y colon, de estómago, piel y tumores cerebrales, y cánceres que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluida la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

(14) Enfermedades asociadas con niveles aumentados de PGD₂ o sus metabolitos.

10 De esta forma, la presente invención ofrece un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente para uso terapéutico. Preferentemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocinas pertenece a la subfamilia de receptores CRTh2. Las enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras afecciones en las que los niveles de PGD₂ o sus metabolitos se encuentran elevados. Se
15 prefiere utilizar los compuestos de la invención para tratar el asma.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para ser usado en terapia.

20 En un aspecto adicional, la presente invención ofrece el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento de uso terapéutico, en combinación con medicamentos utilizados para tratar asma y rinitis (tales como esteroides inhalados u orales, agonistas inhalados del receptor β₂ y antagonistas orales del receptor de leucotrienos).

25 La invención se refiere, adicionalmente, a terapias de combinación en las que un compuesto de la fórmula (1) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo*, farmacéuticamente aceptables, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1), se administra de manera concurrente o secuencial, o en forma de una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos para el tratamiento de una o múltiples de las enfermedades enumeradas.

30 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden estar combinados con agentes tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), inhibidores tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (tales como Enbrel); inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa (COX)-1 / COX-2 si se aplican por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno
35 e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (si se administran por vías tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato, lefunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofin u otras preparaciones parenterales u orales de oro.

40 La presente invención se refiere, todavía de forma adicional, a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipooxigenasa (5-LO) o el antagonista de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP) tales como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-*terc*-butilfenilhidrazonas; metoxitetrahidropiranos, tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianoaftaleno
45 sustituidos con piridinilo, tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina, tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

Todavía adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un antagonista del receptor para leucotrienos (LT)B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, seleccionados del grupo consistente en las fenotiazinas 3-1 tales como L-651,392; compuestos de amidina tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidaminas tales como BIII. 284/260, y compuestos tales como zafirlukast,
50 ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tales como las metilxantinas, incluidas teofilina y aminofilina; e inhibidores selectivos de
55 la isoenzima PDE, incluidos los inhibidores de PDE4 y los inhibidores de la isoforma PDE4D, e inhibidores de PDE5.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor de histamina tipo 1 tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclicina y mizolastina, administrados por vía oral, tópica o parenteral.

- 5 Adicionalmente todavía, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un antagonista del receptor de histamina tipo 2, de carácter gastroprotector.

Así mismo, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor de histamina de tipo 4.

- 10 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un agente agonista de los receptores adrenérgicos alfa-1/alfa-2, de acción vasoconstrictora y simpatomimética tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina, e hidrocloreto de etilnorepinefrina.

- 15 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con agentes anticolinérgicos, incluidos los antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) tales como atropina, hioscina, glicilpirrolato, bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un agonista del receptor beta-adrenérgico (incluidos los subtipos de receptor 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.

- 20 La presente invención se refiere, aun adicionalmente, a la combinación de un compuesto de la invención con una cromona, incluidos cromoglicato sódico y nedocromil sódico.

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con un mimético de un factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1).

- 25 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticosteroide inhalado tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

- 30 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), es decir, las estromelisininas, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agreganasa; en especial colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMY-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10) y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con moduladores de la función del receptor de quimiocinas tales como los antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); de CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

- 35 La presente invención se refiere, aun adicionalmente, a la combinación de un compuesto de la invención con una citoquina o un modulador de la función de la citoquina, incluidos los interferones alfa, beta y gamma; interleuquinas (IL) incluidas IL-1 a IL-15, y antagonistas o inhibidores de interleuquinas, incluidos los agentes que actúan sobre las vías de señalización de las citoquinas.

- 40 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con una inmunoglobulina (Ig) o una preparación de Ig, o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tales como anti-IgE (omalizumab).

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con otros agentes antiinflamatorios de administración sistémica o tópica, incluidos talidomida y derivados, retinoides, diltiazol y calcipotriol.

- 45 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un agente antibacteriano, incluidos los derivados de la penicilina, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos de inhalación; y agentes antivirales que incluyen aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirin; zanamavir y oseltamavir; inhibidores de proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa tales como nevirapina, efavirenz.
- 50

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores de receptor beta-adrenérgico,

inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina-2; agentes reductores de lípidos tales como estatinas, y fibratos; moduladores de la morfología celular de la sangre tal como pentoxifilina; trombolíticos y anticoagulantes, incluidos inhibidores de la agregación plaquetaria.

5 La presente invención se refiere, aun adicionalmente, a la combinación de un compuesto de la invención con un agente con acción sobre el SNC tal como los antidepresivos (tales como sertralina), medicamentos contra el Parkinson (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAO-B tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comp tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y medicamentos contra el Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con agentes para el tratamiento del dolor agudo y crónico, incluidos analgésicos de acción central y periférica tales como análogos de opioides y derivados, carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina y otros agentes antidepresivos, y agentes antiinflamatorios no esteroides.

15 Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con agentes anestésicos locales de administración parenteral o tópica tales como lignocaína.

Aun adicionalmente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con (i) inhibidores de tripsasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de enzimas convertoras de interleuquinas (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión, que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas de receptor kinina-B.sub1.- y B.sub2. ; (x) agentes antigotosos, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor del crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor del crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor NK.sub1. y NK.sub3. de taquiquina, seleccionados del grupo consistente en NKP-608C, SB-233412 (talnetant), y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo consistente en UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) molécula de homólogo de receptor de quimiostatina expresada en células TH2, (antagonistas de CRTH2) (xxiv) inhibidores de P38.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar igualmente en combinación con agentes contra la osteoporosis, incluidos los agentes hormonales tales como raloxifeno, y bifosfonatos tales como alendronato.

35 Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Agentes apropiados que se usan en combinación incluyen antiinflamatorios no esteroides convencionales (en lo sucesivo, AINEs) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos, y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y derivados del ácido hialurónico, y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para usar en combinación incluyen:

45 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina y paclitaxel; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

55 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa, tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales 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) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales anti-vasculares bevacizumab, compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan con otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha\beta 3$ de integrina y angiostatina);

(vi) agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/9222, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia que incluyen, por ejemplo, estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para elevar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias dirigidas a reducir la anergia de células T, estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Todavía en un aspecto adicional, la presente invención ofrece el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en este documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos humanos en los que la modulación de la actividad del receptor de CRTh2 resulta beneficiosa.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" incluye también "profilaxis", salvo que se indique expresamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consonancia.

Aun adicionalmente, la invención ofrece un compuesto para ser usado en un método para tratar enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos, en donde el prostanoides se une a su receptor (especialmente el receptor de CRTh2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se ha definido anteriormente en este documento.

La invención proporciona igualmente un compuesto para usar en un método para tratar una enfermedad inflamatoria, en especial psoriasis, en un paciente afectado de o en riesgo de sufrir esa enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se ha definido anteriormente en este documento.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación variará, evidentemente, con el compuesto utilizado, la forma de administración, el tratamiento deseado y el trastorno que constituye la indicación.

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosificación administrada variará, evidentemente, con el compuesto utilizado, la forma de administración, el tratamiento deseado y el trastorno que constituye la indicación.

El compuesto de la fórmula (I), sus profármacos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden usar por sí mismos, pero por lo general se administrarán en 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 vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la forma de administración, la composición farmacéutica comprenderá, preferentemente, de 0,05 a 99 % en peso (porcentaje en peso), más preferentemente de 0,05 a 80 % en peso, todavía más preferentemente de 0,10 a 70% en peso y, de forma aun más preferida, de 0,10 a 50 % en peso del ingrediente activo, en donde todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

La presente invención ofrece, así mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en este documento, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, al pulmón y/o vías respiratorias, o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones secas en polvo; o por vía sistémica, por ejemplo, por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferentemente, el compuesto de la invención se administra por vía oral.

A continuación, la invención se ilustrará por los siguientes ejemplos no limitantes en los que, excepto que se indique lo contrario:

(i) cuando se ofrecen, los datos de RMN de ^1H se indican en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, expresados en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;

(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 - $(\text{M}+\text{H})^+$;

(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;

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

(v) los disolventes se secaron con MgSO_4 o Na_2SO_4

(vi) se usan las siguientes abreviaturas:

| | | |
|----|-------------------------------------|---|
| 30 | EtOAc | Acetato de etilo |
| | DCM | Diclorometano |
| | NMP | N-metilpirrolidina |
| | DMF | N,N-dimetilformamida |
| | THF | Tetrahidrofurano |
| 35 | Mcpba | Ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich 77% max) |
| | $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ | [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano |
| | TA | Temperatura ambiente |
| | RP-HPLC | Cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa |
| | H | Horas |
| 40 | HCl | Ácido clorhídrico |
| | BOC | <i>terc</i> -butil-carbonilo |
| | HATU | Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |

Ejemplo 1**Ácido [2-[4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-piperacil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético:**

5 **a) Tetrahidro-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2H-pirano** Se agregó, gota a gota, una solución de 4-(trifluorometil)-fenol (40 g) en diclorometano (100 ml) a 0°C a una solución de dihidropirano (53 g) en diclorometano (100 ml) y HCl acuoso (200 µl). Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y, seguidamente, se extinguió con bicarbonato sódico saturado (x1). La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (81 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,53 (2H, d); 7,13 (2H, d); 5,48 (1H, t); 3,9 (1H, td); 3,63 (1H, dt); 2,15 (6H, m).

10 **b) 2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-5-(trifluorometil)-benzaldehído** Durante 15 minutos se agregó n-BuLi [hexanos 2,5 M] (31 ml) a -78°C bajo nitrógeno a una solución del producto de la etapa (a) (20,8 g) en THF anhidro (200 ml). Después de agitar durante 30 min, se agregó DMF (9 ml) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (x2), salmuera (x1), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (22,75 g).

15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 10,55 (1H, s); 8,11 (1H, d); 7,77 (1H, dd); 7,37 (1H, d); 5,66 (1H, s); 3,9-3,65 (2H, m), 2,1-1,5 (6H, m).

c) 2-hidroxi-5-(trifluorometil)-benzaldehído Se disolvió el producto de la parte (b) (22,75 g) en THF (40 ml) y se trató con HCl 2 M (85 ml). Después de 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (18 g).

20 MS: APCI (-vo): 189 (M-1)

d) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [2-formil-4-(trifluorometil)fenoxi]acético Se agregó carbonato de potasio (12 g) a una solución de fenol (11 g) y bromoacetato de *tert*-butilo (11,5 ml) en NMP (40 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (19 g).

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 10,55 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,78 (1H, dd); 6,96 (1H, d); 4,72 (2H, s), 1,5 (9H, s).

30 **e) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [2-(1-piperacil-metil)-4-(trifluorometil)fenoxi]acético** Se disolvieron el producto de la parte d) (1 g) y BOC piperidina (900 mg) en NMP (10 ml) y se agregó borohidruro triacetoxi sódico (1,7 g) y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (1,75 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,68 (1H, s); 7,47 (1H, d); 6,76 (1H, d), 4,57(2H, s), 3,65(2H,s), 3,45 (4H,t), 2,46 (4H,s), 1,48 (9H,s), 1,45 (9H,s).

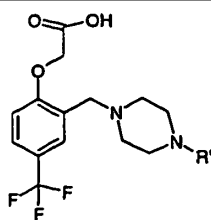
El material en bruto (1,1 g) se disolvió en DCM (30 ml) y se trató con TFA (2 ml), y se concentró para dar el compuesto del subtítulo (1,1 g).

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,68 (1H, s); 7,44 (1H, dd); 6,76 (1H, d), 4,57 (2H, s), 3,64 (2H, s), 2,94 (2H, s), 2,52 (4H, t), 1,48 (9H, s).

40 **f) Ácido [2-[4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-piperacil]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético** El producto de la parte (e) (210 mg) se disolvió en DCM (15 ml) y se trató con trietilamina (500 µl) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (150 mg); la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró al vacío y, luego, se disolvió nuevamente en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando resina SCX (lavada con MeOH y eluida con amoniaco). El producto resultante se disolvió en DCM y TFA (2 ml) y se agitó durante la noche, para concentrarlo entonces al vacío. El producto se purificó adicionalmente por purificación dirigida con LCMS para dar el compuesto del título (90 mg)

MS: APCI (-vo): 475 (M-1).

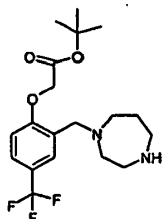
45 Se sintetizaron los siguientes compuestos a partir del producto del Ejemplo 1 parte e), usando el método del Ejemplo 1 parte (f)



| Ejemplo nº | Ejemplo | R' | m/z |
|------------|---|----|-----------|
| 2 | Ácido [2-[4-(fenil-sulfonil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; | | 457 [M-H] |
| 3 | Ácido [2-[4-[(4-cianofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; | | 482 [M-H] |
| 4 | Ácido [2-[4-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; | | 475 [M-H] |
| 5 | Ácido [2-[4-[(2-metilfenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; | | 471 [M-H] |
| 6 | Ácido [2-[4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; | | 438 [M-H] |

Síntesis del Intermedio 7a (usado para la síntesis de los Ejemplos (7-10))

7a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [2-[(hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



- 5 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1 parte (f), usando BOC-homopiperazina (éster *terc.*-butílico del ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico) y el producto del Ejemplo 1 parte (d)

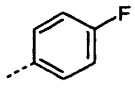
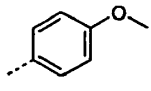
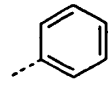
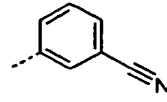
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,75 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,75 (1H, d), 4,57 (2H, s), 3,76 (2H,s), 3,6-3,45 (4H,m), 2,83-2,6 (4H, m), 1,95-1,8 (2H, m), 1,48 (18H, s).

El intermedio se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con TFA (30 ml) para dar el compuesto del subtítulo.

MS: APCI (+vo): 389 (M+1)

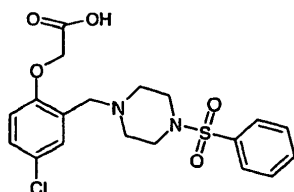
- 5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,58 (1H, s); 7,49 (1H, d); 4,6 (2H, s), 3,81 (2H,s), 3,29 (4H,m), 3,21 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,10-1,9 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Los siguientes ejemplos (7-10) se sintetizaron usando el intermedio 7a, mediante el método del Ejemplo 1 parte (f)

| Ejemplo nº | Ejemplo | R'' | M/Z [M+H] |
|------------|--|---|-----------|
| 7 | Ácido [2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; |  | 491,6 |
| 8 | Ácido [2-[hexahidro-4-[[4-(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; |  | 503,6 |
| 9 | Ácido [2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonyl)-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; |  | 473,6 |
| 10 | Ácido [2-[[4-[(4-cianofenil)sulfonyl]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético; |  | 498,6 |

Ejemplo 11

Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonyl)-1-piperacilin]fenoxi]acético;



a) Éster etílico del ácido [4-cloro-2-(1-piperacilmetil)fenoxi]acético El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1 parte (e) a partir del éster etílico del ácido (4-cloro-2-formilfenoxi)-acético. El compuesto del subtítulo se utilizó directamente en la reacción de la etapa siguiente.

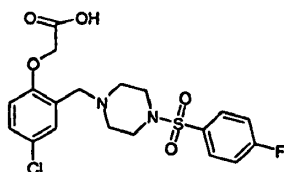
- 5 **b) Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacilmetil]fenoxi]acético** El producto del Ejemplo 11 parte (b) (300 mg) se disolvió en THF (10 ml) y trietilamina (0,28 ml). Se agregó cloruro de sulfonilo (1,1 equivalentes) y se agitó durante 3 horas. Se agregó NaOH 1 M (3 ml) y se agitó durante 2 horas. Se agregó ácido acético (5 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por RP-HPLC para dar el compuesto del subtítulo (0,19 g).

MS: APCI (-vo): 423 (M-1)

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,77-7,72 (3H, m), 7,66 (2H, m), 7,22 (2H, d), 4,58 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,97 - 2,90 (4H, m), 2,57-2,50 (4H, m)

Ejemplo 12

Ácido [4-cloro-2-[4-(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacil]metilfenoxi]acético:



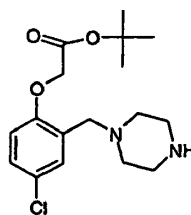
- 15 El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 11 parte (a) y cloruro de 4-fluorobenceno-sulfonilo, por el método del Ejemplo 11 parte (b)

MS: APCI (-vo): 441 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,81 (2H, m), 7,49 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,24 (1H, m), 6,94 (1H, d), 4,65 (2H, s), 3,57 (2H, s), 3,00-2,90 (4H, m), 2,61-2,51 (4H, m).

- 20 **Síntesis de Intermedio Ejemplo 13b**

Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (4-cloro-2-(1-piperacilmetil)fenoxi]acético



- 25 **a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (4-cloro-2-formil-fenoxi)-acético** El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1 parte d), usando 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (40 g), carbonato de potasio (40 g), acetona (400 ml) y bromoacetato de *terc*-butilo (37 ml) (rendimiento = 45,5 g).

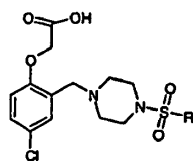
RMN de ^1H (CDCl_3): 810,5 (1H, s); 7,81 (1H, d); 7,47 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 4,64 (2H,s), 1,48 (9H, s).

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-(1-piperacilmetil)fenoxi]acético El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1 parte (e), usando el producto de la parte (a).

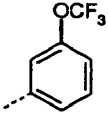
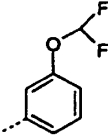
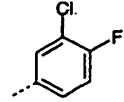
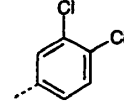
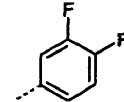
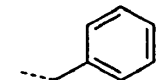
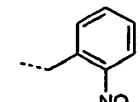
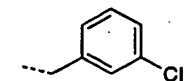
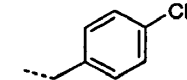
Síntesis de los Ejemplos 13-28

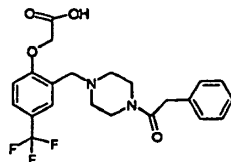
- 30 Los Ejemplos 13-28 se sintetizaron usando el siguiente procedimiento:-

El producto del Ejemplo 13 parte (b) (300 mg) se disolvió en THF (10 ml) y trietilamina (0,28 ml). Se agregó cloruro de sulfonilo (1,1 equivalentes) y se agitó durante 3 horas. Se agregó NaOH 1 M (3 ml) y se agitó durante 2 horas. Se agregó ácido acético (5 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por RP-HPLC.



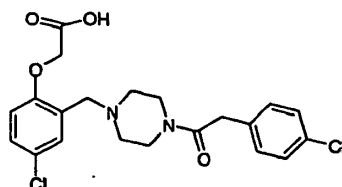
| Ejemplo nº | Ejemplo | R' | M/Z [MH] |
|------------|---|----|----------|
| 13 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]-acético; | | 457 |
| 14 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonyl]-1-piperacil]fenoxi]acético; | | 491 |
| 15 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]sulfonyl]-1-piperacil]fenoxi]acético; | | 509 |
| 16 | Ácido [4-cloro-2-[4-[[4-(metilsulfonyl)fenil]metil]sulfonyl]-1-piperacil]fenoxi]acético; | | 501 |
| 17 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]-acético; | | 441 |
| 18 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; | | 491 |
| 19 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-clorofenil)sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; | | 457 |

| Ejemplo nº | Ejemplo | R' | M/Z [MH] |
|------------|---|---|----------|
| 20 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 507 |
| 21 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 489 |
| 22 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-cloro-4-fluorofenil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 474 |
| 23 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3,4-diclorofenil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 492 |
| 24 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3,4-difluorofenil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 459 |
| 25 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[fenilmetil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 437 |
| 26 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[2-nitrofenil]metil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 482 |
| 27 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-clorofenil]metil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 471 |
| 28 | Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-clorofenil]metil]sulfonyl]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético; |  | 471 |

Ejemplo 29**Ácido [2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacil]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético:**

5 **[0114]** Se agregaron el producto del Ejemplo 1 parte (e) (0,1 mmol) en NMP (100 μ l) y HATU (0,1 mmol) en NMP (100 μ l) a ácido fenilacético (0,1 mmol) y se agitó durante 24 horas. Se agregó metanol (100 μ l), se agitó durante 5 minutos y se evaporó al vacío hasta sequedad. Se agregó TFA/DCM [1:1] (400 μ l) y se mezcló por vórtice durante 96 horas, seguido de evaporación por centrifugación hasta sequedad. El producto se purificó por purificación dirigida con LCMS para dar el compuesto del título.

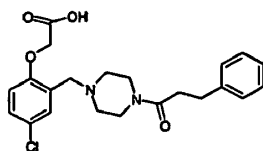
MS: APCI (-vo): 435 (M-1)

10 **Ejemplo 30****Ácido [4-cloro-2-[[4-(4-clorofenil)acetil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético:**

15 El producto del Ejemplo 1 parte (e) (300 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con trietilamina (280 μ l), seguido de cloruro de 4-clorobencenoacetilo (180 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se trató con NaOH 1 M (3 ml) y se agitó durante 3 h. La reacción se acidificó con HCl 2 M, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (170 mg).

MS: APCI (-vo): 435 (M-1)

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,35 (4H, m), 7,23 (2H, m), 7,06 (1H, d), 4,63 (2H, s), 3,73 (4H, s), 3,56 (4H, m), 2,59 (4H, m)

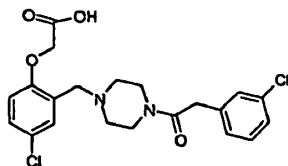
Ejemplo 31**Ácido [4-cloro-2-[[4-(1-oxo-3-fenilpropil)-1-piperacil]metil]fenoxi]acético:**

25 El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 1 parte (e) y cloruro de bencenopropanoilo.

MS: APCI (-vo): 415 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,38 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,25 (4H, m), 7,18 (1H, m), 7,08 (1H, m), 4,63 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,53 (4H, m), 2,80 (3H, t), 2,63 (3H, t), 2,59 (4H, m)

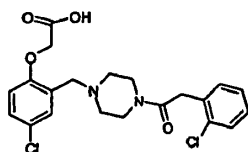
30

Ejemplo 32**Ácido [3-cloro-2-[4-[4-(4-clorofenil)acetil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;**

- 5 El producto del Ejemplo 11 parte (a) (300 mg) se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con HATU ((570 mg), seguido de ácido 3-clorobencenoacético (190 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se trató con NaOH 1 M (3 ml) y se agitó durante 3 h. La reacción se acidificó con HCl 2 M, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (110 mg).

MS: APCI (-vo): 435 (M-1)

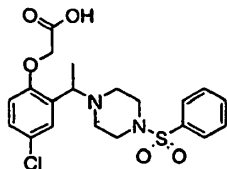
- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39 (1H, d), 7,31 (4H, m), 7,18 (1H, m), 7,07 (1H, d), 4,65 (2H, s), 3,75 (4H, s), 3,58 (4H, m), 2,62 (4H, m)

Ejemplo 33**Ácido [2-cloro-2-[4-[4-(4-clorofenil)acetil]-1-piperacil]metil]fenoxi]acético;**

- 15 Se preparó usando el producto del Ejemplo 11 parte (a) y ácido 2-clorobencenoacético por el método del Ejemplo 32, para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 435 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,41 (2H, m), 7,30 (4H, m), 7,06 (1H, d), 4,64 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,75 (2H, s), 3,60 (4H, m), 2,64 (4H, m)

Ejemplo 34**Sal trifluoroacetato del ácido [4-cloro-2-[1-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacil]etil]fenoxi]acético;**

- 25 **a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2-acetil-4-clorofenoxi)-acético** Una mezcla de 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (2 g), carbonato de potasio (1,62 g) y bromoacetato de *terc.*-butilo (1,73 ml) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregaron éter dietílico y agua, y se separó la capa orgánica, se lavó con agua, solución acuosa de carbonato de potasio, salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se eliminó el disolvente al vacío para dar el compuesto del subtítulo (2,84 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): 7,73 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 6,77 (1H, d), 4,60 (2H, s), 2,71 (3H, s), 1,49 (9H, s).

- 30 **b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-(1-hidroxi)etil]fenoxi]acético** Al producto de la etapa (a) (2,49 g) en metanol (10 ml) se agregó, a 0°C, borohidruro sódico (0,33 g) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregaron éter dietílico y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente al vacío para dar el compuesto del subtítulo (2,40 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,34 (1H, d), 7,17 (1H, dd), 6,68 (1H, d), 5,11 (1H, quinteto), 4,58 (1H, d), 4,53 (1H, d), 3,29 (1H, d), 1,53 (3H, d), 1,48 (9H, s).

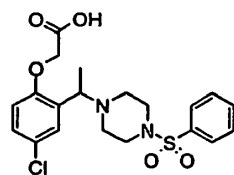
5 **c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-(1-cloroetil)fenoxi]acético.** Al producto de la etapa (b) (0,34 g) en DCM (5 ml) se agregó base de Hünig (1 ml), seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,46 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de calentamiento a 45°C durante 2 h. Después de enfriar a 0°C se retiró la masa de sustancias volátiles al vacío. Se agregaron éter dietílico y agua y se separó la capa orgánica, que se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4), y se eliminó el disolvente al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite rojo (0,43 g).

10 RMN de ^1H (CDCl_3): 7,53 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 6,66 (1H, d), 5,60 (1H, q), 4,57 (1H, d), 4,53 (1H, d), 1,80 (3H, d), 1,47 (9H, s).

15 **d) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[1-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]etil]fenoxi]acético** El producto de la etapa (c) (0,23 g), carbonato de potasio (0,14 g), yoduro sódico (catalizador) y 1-(fenilsulfonil)-piperazina (0,23 g) en DMF (2 ml) se calentaron a 90°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron éter dietílico y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se purificó haciéndola pasar a través de resina SCX, eluyendo con MeCN, MeOH seguido de NH_3 7 M en MeOH para dar el producto. La purificación adicional por cromatografía de columna (SiO_2 , 40% éter dietílico en isohexano como eluyente) dio el producto del subtítulo.

MS: APCI (+vo): 495.6 (M+1)

e) Sal trifluoroacetato del ácido [4-cloro-2-[1-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]etil]fenoxi]acético;



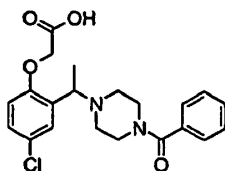
20 El producto de la etapa d) (0,12 g) se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) y la reacción se agitó durante 64 h; a continuación, se concentró al vacío, y se trituró el sólido resultante con éter dietílico, y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blancuzco (88 mg).

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77 (3H, m), 7,68 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,09 (1H, d), 4,81 (1H, d), 4,77 (1H, d), 4,63 (1H, s), 3,89 - 2,73 (8H, m), 1,52 (3H, d).

MS: APCI (+vo): 437 (M+1)

Ejemplo 35

Sal trifluoroacetato del ácido [2-[1-(4-benzoil-1-piperacini)etil]-4-clorofenoxi]acético;



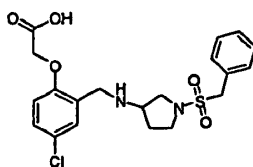
30 Preparada a partir del producto del Ejemplo 34 etapa (c) y 1-benzoil-piperazina, según los métodos descritos en el Ejemplo 34 etapas (d) y (e), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (35 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,54 (1H, d), 7,51-7,43 (6H, m), 7,13 (1H, d), 4,84 (2H, s), 4,74 (1H, q), 4,19-2,86 (8H, m), 1,62 (3H, d).

MS: APCI (-vo): 401 (M-H)

35 **Ejemplo 36**

Ácido [4-cloro-2-[[[1-[(fenilmetil)sulfonil]-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético;



5 **a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [1-((fenilmetil)sulfonyl)-3-pirrolidinil]-carbámico** A una solución/suspensión de éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-pirrolidinil-carbámico (0,5 g) y trietilamina (0,38 ml) en diclorometano (30 ml) a 0°C se agregó cloruro de benceno-metanosulfonilo (0,51 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0,6 g).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39 (5H, m), 7,15 (1H, m), 4,42 (2H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,38 (1H, dd), 3,27 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,00 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,39 (9H, s).

10 **b) Sal del ácido trifluoroacético de 1-[[1-((fenilmetil)sulfonyl)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético** Se disolvió el producto de la parte (a) (0,25 g) en diclorometano (5 ml).

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter dando el compuesto del subtítulo como un sólido (0,23 g).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,10 (3H, s), 7,40 (5H, m), 4,49 (2H, s), 3,80 (1H, s), 1,90 (1H, m), 2,17 (1H, m), 3,24 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,48 (1H, m).

c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[1-((fenilmetil)sulfonyl)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético

20 A una solución del producto de la parte (b) (0,22 g) en THF (10 ml) y ácido acético (3 ml) se agregó el producto del Ejemplo 13 parte (a) (0,17 g) y un tamiz molecular 3A. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó borohidruro triacetoxi sódico (0,3 g) y la mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ (acuoso), salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar un material en bruto. La purificación por cromatografía de columna (sílice, hexano:EtOAc(1:1) como eluyente) dio el compuesto del subtítulo en forma de aceite (0,15 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,45 - 7,32 (5H, m), 7,22 - 7,15 (2H, m), 6,66 (1H, d), 4,53 (2H, d), 4,26 (2H, s), 3,74 (2H, dd), 3,43-3,17 (4H, m), 3,06 (1H, dd), 2,04-1,93 (1H, m), 1,79-1,67 (1H, m), 1,47 (9H, d).

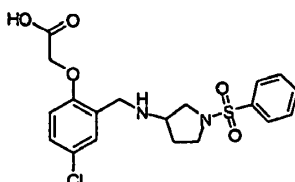
25 **d) Ácido [4-cloro-2-[[1-((fenilmetil)sulfonyl)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético** A una solución del producto de la parte (c) (0,15 g) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido (0,12 g).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,51 (1H, d), 7,44 - 7,34 (6H, m), 7,11 (1H, d), 4,76 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,15 (2H, dd), 3,79 (1H, q), 3,60-3,52 (1H, m), 3,44 - 3,32 (2H, m), 3,29 - 3,19 (1H, m), 2,32 - 2,20 (1H, m), 2,05 (1H, m).

MS: APCI (-vo): 437 (M-1)

Ejemplo 37

Ácido [4-cloro-2-[[1-((fenilsulfonyl)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]-acético



35 **a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [1-((fenilsulfonyl)-3-pirrolidinil]-carbámico** El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 36 parte (a) usando cloruro de bencenosulfonilo.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (2H, dt), 7,65 - 7,60 (1H, m), 7,55 (2H, dt), 4,48 (1H, s), 4,09 (1H, s), 3,46 - 3,32 (2H, m), 3,21 (2H, s), 2,04 (1H, dq), 1,75 (1H, s), 1,41 (9H, s)

b) Sal del ácido trifluoroacético de 1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinamina El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 36 parte (b), usando el producto de la parte (a).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,14 (3H, s), 7,84 - 7,80 (2H, m), 7,76 (1H, m), 7,67 (2H, t), 3,71 (1H, ddd), 3,35 (2H, m), 3,14 (2H, m), 2,05 (1H, m), 1,80 (1H, m).

5 **c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético** El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 36 parte (c), usando el producto de la parte (b).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,83 (2H, dt), 7,60 - 7,49 (3H, m), 7,15 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 6,63 (1H, d), 4,51 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,46 (1H, dd), 3,39 - 3,19 (3H, m), 3,06 (1H, dd), 2,03 - 1,93 (1H, m), 1,72 - 1,62 (1H, m), 1,47 (9H, s).

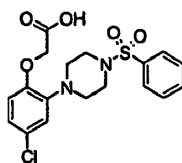
10 **d) Ácido [4-cloro-2-[[[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético** El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 36 parte (d), usando el producto de la parte (c).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,80 (2H, m), 7,72 - 7,58 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 4,66 (2H, s), 3,96 (2H, s), 3,59 - 3,28 (3H, m), 3,25 - 3,12 (2H, m), 2,09 (1H, m), 1,88 (1H, m).

MS: APCI (-vo): 423 (M-1)

Ejemplo 38

15 **Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacil]fenoxi]acético;**



a) 4-cloro-2-(1-piperacil)-fenol Se calentó hidrocloreto de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-piperazina (8 g) en una solución de HBr acuoso al 48% (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 99 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el compuesto del subtítulo se utilizó directamente, sin purificación adicional.

20 MS: APCI (+vo): 213 (M+1)

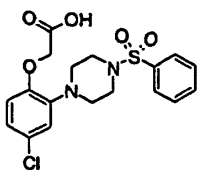
b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 4[5-cloro-2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil]-1-piperazinocarboxílico El material en bruto de la parte (a) se disolvió con cuidado en solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico (200 ml), se agregó dioxano (80 ml), seguido de anhídrido de BOC (10 g). La reacción se agitó durante 18 horas y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó (agua), se secó (MgSO_4), y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DMF (80 ml) y se añadió carbonato de potasio (10 g) seguido por bromoacetato de etilo (1,3 ml). Después de 2 horas, la mezcla se distribuyó entre acetato de etilo/agua, se separaron los elementos orgánicos, se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, (15-20% EtOAc/isohexano como eluyente), para dar el compuesto del subtítulo (6,3 g).

MS: APCI (+vo): 399/401 (M+1)

30 **c) Sal hidrocloreto del éster etílico del ácido [4-cloro-2-(1-piperacil)fenoxi]acético** Se agitaron el producto de la parte (c) (6,3 g), HCl 4M en dioxano (15 ml) y etanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas; a continuación, el sólido se filtró y se lavó con éter para dar el compuesto del subtítulo (5,8 g).

MS: APCI (+vo): 299/301 (M+1)

d) Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacil]fenoxi]acético



35 A una mezcla del producto de la etapa (c) (0,34 g) y cloruro de bencenosulfonilo (0,11 ml) en THF (3 ml) se agregó, gota a gota, trietilamina (0,42 ml). Después de 5 min, se agregó THF adicional (3 ml) y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en HCL 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se lavó con

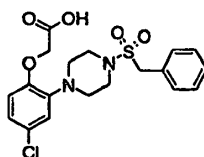
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se agitó en THF (2 ml) y NaOH 4 M (4 ml) durante 16 h. Después de acidificar a pH 3, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación por RP-HPLC (columna de simetría) dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,12 g).

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,72 (5H, m), 6,91 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,39 (2H, s), 3,11 (4H, m), 3,00 (4H, m).

MS: APCI (-vo): 408 (M-1)

Ejemplo 39

Ácido [4-cloro-2-[4-[(fenilmetil)sulfonyl]-1-piperacini]fenoxi]acético



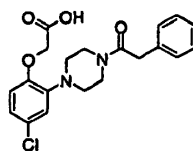
- 10 Preparado a partir del producto del Ejemplo 38 etapa (c) y cloruro de benceno-metanosulfonylo, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 38 etapa (d), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,45 - 7,34 (5H, m), 6,90 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,23 (2H, s), 3,26 (4H, m), 3,07 (4H, m).

- 15 MS: APCI (-vo): 423 (M-1)

Ejemplo 40

Ácido [4-cloro-2-(fenilacetil)-1-piperacini]fenoxi]acético:



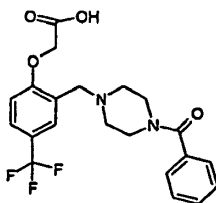
- 20 Preparado a partir del producto del Ejemplo 38 etapa (c) y cloruro de bencenoacetilo, según el método del Ejemplo 38 etapa (d), para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,31 (2H, t), 7,25 (2H, d), 7,22 (1H, t), 6,88 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,19 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,60 (4H, t), 2,96 (4H, s).

MS: APCI (-vo): 387 (M-1)

Ejemplo 41

- 25 Ácido [2-[4-benzoil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético



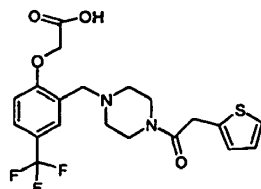
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 32 utilizando el producto del Ejemplo 1, parte (e).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,89 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,47-7,37 (5H, m), 7,17 (1H, d), 4,75 (2H, s), 3,79 (2H, s), 3,7-3,3 (5H, m), 2,7-2,56 (4H, m).

MS: APCI (-vo): 421 (M-H).

Ejemplo 42

Ácido [2-[[4-(2-tienilacetil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético

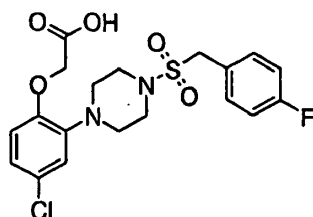


- 5 El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 29 utilizando el producto del Ejemplo 1, parte (e).

MS: APCI (-vo): 441 (M-H)

Ejemplo 43

Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(4-fluorofenil)metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;



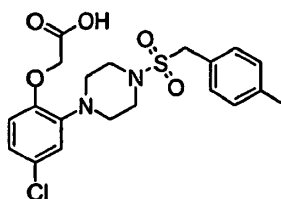
- 10 Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y cloruro de 4-fluorobenceno metano sulfonilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (+vo): 457 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,46 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,01 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,19 (4H, m), 2,56 (4H, m)

- 15 **Ejemplo 44**

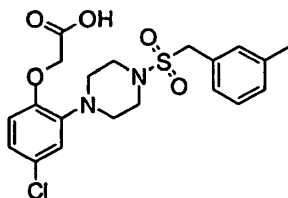
Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(4-metilfenil)metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;



Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y cloruro de 4-metilbencenometanosulfonilo para dar el compuesto del título.

- 20 MS: APCI (+vo): 453 (M+1)

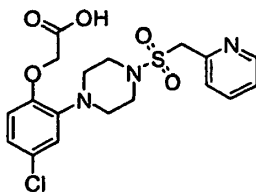
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,34 (1H, m), 7,29 (3H, m), 7,18 (2H, m), 7,00 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,37 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,21 - 3,13 (4H, m), 2,58 - 2,50 (4H, m), 2,30 (3H, s)

Ejemplo 45**Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-metilfenil)metil]sulfonyl]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;**

5 El producto del Ejemplo 13 parte (b) (350 mg) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con trietilamina (430 μ l), seguido de cloruro de 3-metilbenceno-metanosulfonilo (190 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, se trató con NaOH 1 M (2 ml) y se agitó durante 20 h. Se agregó ácido acético (5 ml), se evaporó la mezcla al vacío y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (80 mg)

MS: APCI (-vo): 451 (M-1)

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,35 (1H, d), 7,28 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,00 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,22 - 3,15 (4H, m), 2,58 - 2,52 (4H, m), 2,32 (3H, s)

Ejemplo 46**Ácido [4-cloro-2-[[4-[(2-piridinilmetil)sulfonyl]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;**

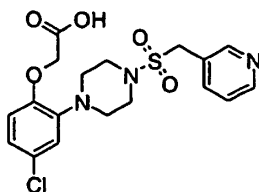
15 Preparado por el método del Ejemplo 45, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y cloruro de 2-piridinilmetanosulfonilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 438 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,60 (1H, d), 7,89 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,43 (3H, m), 7,08 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,42 - 3,33 (4H, m), 3,02 - 2,91 (4H, m).

Ejemplo 47

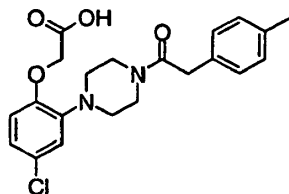
20 **Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-piridinilmetil)sulfonyl]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético**



Preparado por el método del Ejemplo 45, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y cloruro de 3-piridinilmetanosulfonilo para dar el compuesto del título.

25 MS: APCI (-vo): 438 (M-1)

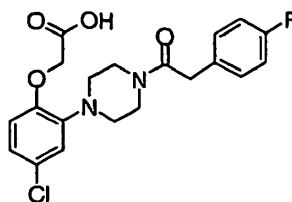
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,56 (2H, m), 7,90 (1H, d), 7,49 (3H, m), 7,21 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,51 - 3,44 (4H, m), 3,17 - 3,10 (4H, m)

Ejemplo 48**Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;**

5 Se disolvieron el producto del Ejemplo 13 parte (b) (200 mg) y ácido 4-metilbencenoacético (63 mg) en DMF (3 ml), se agregó base de Hünig (0,3 ml), seguida de EDCI (100 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se diluyó con MeOH (3 ml), se trató con NaOH 1M (2 ml) y se agitó durante 20 h. Se agregó ácido acético (5 ml), se evaporó la mezcla al vacío y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (120 mg)

MS: APCI (-vo): 415 (M-1)

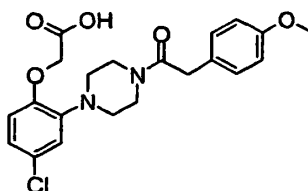
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,31 (1H, d), 7,23 (1H, t), 4,38 (2H, d), 7,09 (5H, m), 6,89 (1H, d), 3,64 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,59 - 3,43 (4H, m), 2,51 - 2,41 (4H, m).

Ejemplo 49**Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-fluorofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;**

15 Preparado por el método del Ejemplo 45, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y cloruro de 4-fluorobencenoacetilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 419 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ 7,39 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,24 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,07 (1H, d), 4,63 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,62 - 3,52 (4H, m), 2,63 - 2,58 (4H, m)

Ejemplo 50**Ácido [4-cloro-2-[4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;**

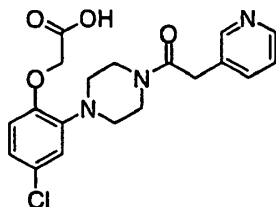
25 Se disolvieron el producto del Ejemplo 13 parte (b) (150 mg) y ácido 4-metoxi-bencenoacético (60 mg) en THF (10 ml), se agregó base de Hünig (0,23 ml), seguida de Pybrop (130 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se trató con NaOH 1M (2 ml) y se agitó durante 20 h. Se agregó HCl concentrado (0,1 ml), se evaporó la mezcla al vacío y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (110 mg)

MS: APCI (-vo): 431 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,29 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 4H)

Ejemplo 51

Ácido [4-cloro-2-[[4-(3-piridinilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:



5

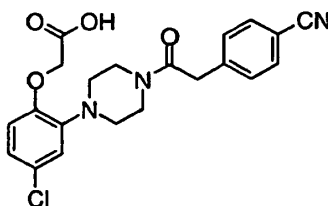
Preparado por el método del Ejemplo 50, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y ácido 3-piridinoacético para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 431 (M-1)

10 RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,29 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,52, 3,46 (m, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 4H)

Ejemplo 52

Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-cianofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:



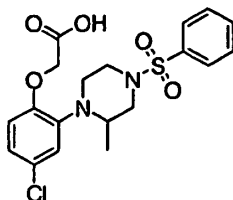
15 Preparado por el método del Ejemplo 50, usando el producto del Ejemplo 13 parte (b) y ácido 4-cianobencenoacético para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 426 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,75 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 4H)

Ejemplo 53

Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-(fenilsulfonyl)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:



a) Éster fenílico del ácido 4-[[5-cloro-2-[2-(1,1-dimiletiletoxi)-2-oxoetoxi]fenil]metil]-3-metil-1-piperazino-carboxílico

25 Se agitaron éster fenil-metílico del ácido 3-metil-1-piperazino-carboxílico (380 mg), el producto del Ejemplo 13 parte (a) (400 mg) y MgSO_4 en THF (30 ml) durante 20 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (510 mg) y se agitó durante 2 h. La mezcla se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4),

se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 20% EtOAc/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (500 mg).

MS: APCI (+vo): 490 (M+1)

5 RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,34 (m, 6H), 7,23 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,08 (dd, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,03 (d, 3H)

b) Hidrocloruro del ácido [4-cloro-2-[(2-metil-1-piperacínil)metil]fenoxi]acético

10 El producto de la parte (a) (500 mg) se disolvió en DCM (10 ml), se agregó TFA (5 ml) y se agitó durante 20 h, y a continuación, se evaporó al vacío. Se agregó HCl concentrado (20 ml) y se calentó a 80°C durante 20 h. Se evaporó la mezcla al vacío y se sometió a azeotropía con tolueno al vacío, para dar el compuesto del subtítulo (330 mg).

MS: APCI (+vo): 299 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,66 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,63 - 4,40 (m, 2H), 4,29 - 3,96 (m, 1H), 3,77 - 3,11 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 1,46 (d, 2H)

c) Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacínil]metil]fenoxi]acético;

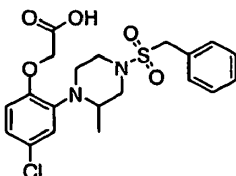
15 Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto de la parte (b) y cloruro de bencenosulfonilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 437 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,70 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,63 (dd, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,48 - 3,18 (m, 3H), 2,83 - 2,27 (m, 4H), 1,10 (d, 3H)

20 **Ejemplo 54**

Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacínil]metil]fenoxi]acético;



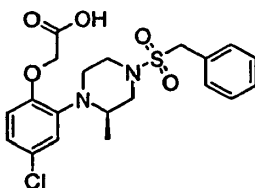
Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 53 parte (b) y cloruro de benceno-metanosulfonilo para dar el compuesto del título.

25 MS: APCI (-vo): 451 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,45 - 7,34 (m, 6H), 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,61 (dd, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,54 - 3,23 (m, 3H), 3,11 - 2,24 (m, 4H), 1,12 (d, 3H)

Ejemplo 55

30 **Ácido [4-cloro-2-[[2(R)-2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacínil]metil]fenoxi]acético;**



a) 3-metil-1-[(fenilmetil)sulfonil]-(3R)-piperazina

5 Se disolvió 2-metil-(2R)-piperazina (500 mg) en DCM (20 ml), se agregó trietilamina (3,5 ml), seguida de cloruro de benceno-metanosulfonilo (860 mg). La reacción se agitó durante 20 h, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice con 5% (0,1% NH₃-MeOH)/DCM como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (230 mg).

MS: APCI (+vo): 255 (M+1)

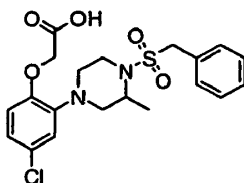
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,38 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 3,33 (m, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 0,92 (d, 3H)

b) Ácido [4-cloro-2-[(2R)-2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

10 Se agitaron el producto de la parte (a) (200 mg), el producto del Ejemplo 13 parte (a) (210 mg) y MgSO₄ en THF (30 ml) durante 20 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (340 mg) y se agitó durante 2 h. La mezcla se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml), se agregó NaOH 1 M (5ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla se trató con AcOH (5 ml), se agregó DMSO (3 ml), se evaporó a - 3 ml y se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (290 mg).

MS: APCI (+vo): 453 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,38 (m, 6H), 7,28 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,63 (dd, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 2H), 2,46 - 2,24 (m, 1H), 1,11 (d, 3H)

Ejemplo 56**20 Ácido [4-cloro-2-[(3-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;****a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[(3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético**

25 Se agitaron 2-metil-1-piperazina (600 mg), el producto del Ejemplo 13 parte (a) (810 mg) y MgSO₄ en THF (50 ml) durante 20 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (2 x 850 mg) y se agitó durante 2 h. La mezcla se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 20% EtOAc/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (850 mg).

MS: APCI (+vo): 355 (M+1)

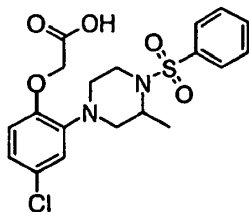
30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,03, 0,90 d, 3H)

b) Ácido [4-cloro-2-[(3-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto de la parte (a) y cloruro de benceno-metanosulfonilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 451 (M-1)

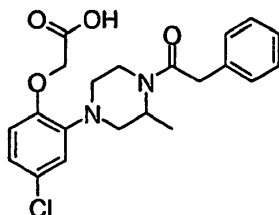
35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,37 (m, 6H), 7,25 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,39 (dd, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 2,74 - 2,53 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,24 (d, 3H)

Ejemplo 57**Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético;**

5 Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 56, parte (a) y cloruro de bencenosulfonilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 437 (M-1)

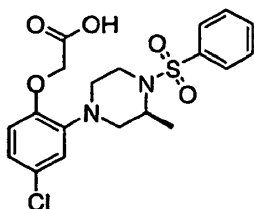
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,79 (d, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,90 (d 1H), 4,66 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,09 (d, 3H)

Ejemplo 58**10 Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético;**

Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 56, parte (a) y cloruro de bencenoacetilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (+vo): 417 (M+1)

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,91 - 4,66 (m, 1H), 4,53 - 3,88 (m, 3H), 3,78 - 2,88 (m, 3H), 1,16 (d, 3H)

Ejemplo 59**Ácido [4-cloro-2-[[3(S)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético;****20 a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-4-[[fenilmetil]sulfonil]-(3S)-1-piperazino-carboxílico**

Se disolvió éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-(3S)-1-piperazino-carboxílico (1,0 g) en DCM (30 ml) y se trató con trietilamina (2,1 ml), seguida de cloruro de bencenosulfonilo (0,77 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se extinguió con agua, se extrajo con DCM, se secó (MgSO_4), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 25% EtOAc/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (1,6 g).

25

MS: APCI (-vo): 341 (M-1)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,81 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 4,18 - 3,58 (m, 4H), 3,16 - 2,68 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,01 (d, 3H)

b) Sal trifluoroacetato de 2-metil-1-(fenilsulfonyl)-(2S)-piperazina

El producto de la parte (a) se disolvió en DCM (10 ml), se trató con TFA (3 ml) y se agitó durante 3 h. Se agregó tolueno (20 ml) y la mezcla se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo (1,7 g).

5 MS: APCI (-vo): 241 (M-1)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,22 (d, 3H)

c) Ácido [4-cloro-2-[[3(S)-3-metil-4-(fenilsulfonyl)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético:

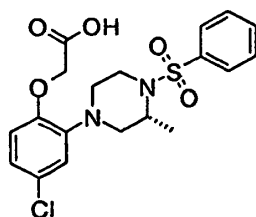
10 Preparado por el método del Ejemplo 55 parte (b), usando el producto de la parte (b) (500 mg) y el producto del Ejemplo 13 parte (a) (490 mg) para dar el compuesto del título (490 mg).

MS: APCI (-vo): 439 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,79 (d, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,09 (d, 1H)

Ejemplo 60

15 **Ácido [4-cloro-2-[[3(R)-3-metil-4-(fenilsulfonyl)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético:**



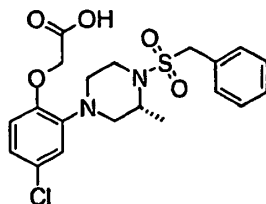
Preparado por el método del Ejemplo 59 partes (a) a (c), usando éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-(3R)-1-piperazino-carboxílico para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 439 (M-1)

20 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,79 (d, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,09 (d, 3H)

Ejemplo 61

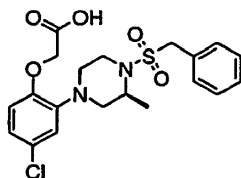
Ácido [4-cloro-2-[[3(R)-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonyl]-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético:



25 Preparado por el método del Ejemplo 59 partes (a) a (c), usando éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-(3R)-1-piperazino-carboxílico y cloruro de benceno-metanosulfonyl para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 451 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,37 (m, 6H), 7,25 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (dd, 2H), 3,84 - 3,08 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,75 - 2,51 (m, 2H), 2,16 - 1,93 (m, 2H), 1,24 (d, 3H)

Ejemplo 62**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonil]-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético:****a) Éster 1-(9H-fluoren-9-il-metilico) del ácido 2-metil-4-(1,1-dimetiletil)-(2S)-1,4-piperazino-dicarboxílico**

5 A una mezcla vigorosamente agitada de éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-(3S)-1-piperazino-carboxílico (350 mg) y NaHCO₃ (840 mg) en DCM (10 ml) y agua (10 ml), se agregó, gota a gota, cloruro de Fmoc (500 mg) durante 5 min. Después de 2 h, se separaron las capas, la orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 20% EtOAc/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (540 mg).

10 MS: APCI (+vo): 423 (M+1)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,32 (t, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,31 - 3,70 (m, 4H), 4,24 (t, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,02 - 2,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,09 (d, 3H)

b) Éster 9H-fluoren-il-metilico del ácido 2-metil-(2S)-1-piperazino-carboxílico, sal trifluoroacetato

15 El producto de la parte (a) se disolvió en DCM (5 ml), se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 3 h. Se agregó tolueno (20 ml) y la mezcla se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo (520 mg).

MS: APCI (+vo): 423 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,30 - 9,14 (m, 1H), 8,80 - 8,60 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,35 (t, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,23 - 2,97 (m, 4H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 1,09 (d, 3H)

c) Éster 1-(9H-fluoren-9-il-metilico) del ácido 4-[[2-(carboximetoxi)-5-clorofenil]metil]-2-metil-(2S)-1-piperazino-carboxílico,

20 Se agitaron el producto de la parte (b) (500 mg), el producto del Ejemplo 13 parte (a) (350 mg) y MgSO₄ en THF (50 ml) durante 20 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (480 mg) y se agitó durante 2 h. La mezcla se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 20% EtOAc/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (510 mg).

25 MS: APCI (+vo): 578 (M+1)

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,23 (dd, 1H), 2,10 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,27 (d, 1H)

d) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

El producto de la parte (c) (500 mg) se disolvió en DCM (5 ml), se agregó pirrolidina (1,0 ml) y se agitó durante 20 h. Se agregó tolueno y se evaporó al vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice con 5 - 10% (0,1% NH₃-MeOH)/DCM como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (300 mg).

35 MS: APCI (+vo): 355 (M+1)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,36 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,17 (d, 3H)

e) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonil]-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético:

40 Durante 5 min se agregó, gota a gota, cloruro de benceno-metanosulfonilo (100 mg) a una mezcla vigorosamente agitada del producto de la parte (d) (150 mg) y NaHCO₃ (110 mg) en DCM (10 ml) y agua (10 ml). Después de 2 h,

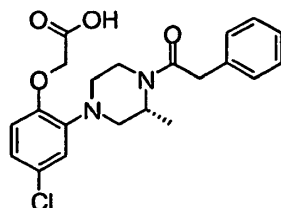
se separaron las capas, la orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (140 mg).

MS: APCI (-vo): 451 (M-1)

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,43 - 7,32 (m, 6H), 7,23 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (dd, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,24 (d, 3H)

Ejemplo 63

Ácido [4-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;



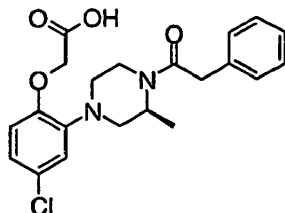
10 Preparado por el método del Ejemplo 59 partes (a) a (c), usando éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-(*3R*)-1-piperazino-carboxílico y cloruro de bencenoacetilo para dar el compuesto del título (130 mg).

MS: APCI (-vo): 415 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,80 - 2,62 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,17 (d, 3H)

Ejemplo 64

15 **Ácido [4-cloro-2-[[*(3S)*-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]acético;**



a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-4-(fenilacetil)-(3S)-1-piperazino-carboxílico

20 Se disolvieron éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-metil-(*3S*)-1-piperazino-carboxílico (250 mg), ácido bencenoacético (210 mg) y base de Hünig (450 μl) en DMF (10 ml) y se agregó HATU (720 mg) en porciones durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 25% EtOAc/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (330 mg).

MS: APCI (+vo): 319 (M+1)

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,27 (m, 5H), 4,87 - 4,38 (m, 1H), 4,18 - 3,49 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,26 - 2,49 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,11 (m, 3H)

b) Sal trifluoroacetato de 2-metil-1-(fenilacetil)-(2S)-piperazina

El producto de la parte (a) se disolvió en DCM (10 ml), se trató con TFA (3 ml) y se agitó durante 3 h. Se agregó tolueno (20 ml) y la mezcla se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo (330 mg).

MS: APCI (+vo): 219 (M+1)

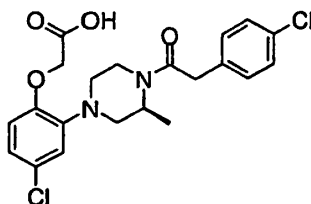
30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,28 (m, 5H), 5,27 - 4,20 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 3,57 - 2,45 (m, 4H), 1,30 (d, 3H)

c) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil] fenoxi]acético

Preparado por el método del Ejemplo 55 parte (b), usando el producto de la parte (b) (300 mg) y el producto del Ejemplo 13 parte (a) (300 mg) para dar el compuesto del título (400 mg).

MS: APCI (-vo): 415 (M-1)

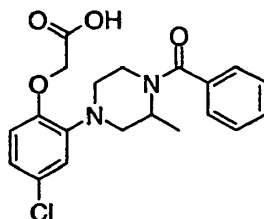
- 5 RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,37 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,79 - 2,64 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,17 (d, 3H)

Ejemplo 65**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:**

- 10 Preparado por el método del Ejemplo 62 parte (e), usando el producto del Ejemplo 62 parte (d) y cloruro de 4-clorobencenoacetilo para dar el compuesto del título.

MS: APCI (-vo): 449 (M-1)

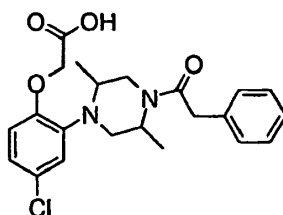
RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,19 (m, 3H)

Ejemplo 66**Ácido [2-[[[(4-benzoil-3-metil-1-piperacini]metil]-4-clorofenoxi]acético:**

Preparado por el método del Ejemplo 30, usando el producto del Ejemplo 56, parte (a) y cloruro de benzoilo para dar el compuesto del título.

- 20 MS: APCI (-vo): 401 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 7,44 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,49 - 3,10 (m, 3H), 2,89 - 2,65 (m, 2H), 2,24 - 2,03 (m, 2H), 1,30 (d, 3H)

Ejemplo 67**Ácido [4-cloro-2-[[[2,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:**

a) 2,5-dimetil-1-(fenilacetil)-piperazina

Se agregó diisopropiletamina (0,38 ml) a una solución de *trans*-2,5-dimetilpiperazina (1,50 g), ácido fenilacético (0,59 g) y HATU (1,55 g) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo entonces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y, a continuación, se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (1,8 g).

MS: APCI (+vo): 233 (M+1)

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[2,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

Se disolvió el producto de la etapa (a) (370 mg) en THF (50 ml) y se agregó el producto del Ejemplo 13 parte (a) (430 mg), seguido de MgSO₄ y se agitó la suspensión durante 3 h bajo nitrógeno. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (340 mg) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y, después, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró entonces al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 50% éter dietílico/isohehexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (240 mg).

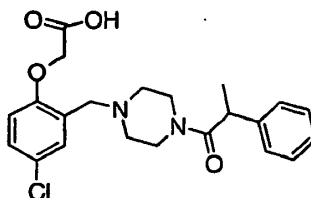
MS: APCI (+vo): 487 (M+1)

c) Ácido [4-cloro-2-[[2,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:

Se agitaron el producto de la parte (b) (0,24 g), TFA (5 ml) y diclorometano (10 ml) durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (40 mg).

MS: APCI (+vo): 431 (M+1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39 (1H, s), 7,29-7,16 (6H, m), 6,90 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,37 (1H, s), 3,8 (1H, d), 3,73-3,49 (4H, dd), 3,24 (1H, d), 2,95 (1H, s), 2,7-2,26 (2H, dd), 1,15 (3H, d), 0,87 (3H, d).

Ejemplo 68**Ácido [4-cloro-2-[[4-(1-oxo-2-fenilpropil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:****a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 4-(1-metil-2-oxo-2-feniletíl)-1-piperazino-carboxílico**

A *N*-BOC-piperazina (0,373 g) en DMF (10 ml) se agregó HATU (1,14 g), seguido de ácido 2-fenilpropiónico (0,30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, seguido por 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó entonces con éter dietílico, se lavó con agua (x3), HCl 2M (x2), NaHCO₃ acuoso saturado (ac) (x 2), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0,25 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,49 - 7,22 (5H, m), 3,85 (1H, q), 3,82 (1H, m), 3,66 - 3,14 (6H, m), 2,70 (1H, m), 1,45 (3H, d), 1,42 (9H, s).

b) Ácido [4-cloro-2-[[4-(1-oxo-2-fenilpropil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:

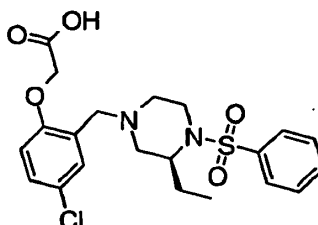
El producto del Ejemplo 68 parte (a) (250 mg) se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) y se agitó durante 1 h, y seguidamente la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (5 ml), el producto del Ejemplo 13 parte (b) (179 mg) y se agregó MgSO₄ (xs) y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (0,62 g) y se agitó la reacción durante 16 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La capa orgánica se purificó haciéndola pasar a través de resina SCX, eluyendo con MeCN, MeOH seguido por NH₃ 7 M en MeOH. Tratamiento con TFA (10 ml) durante 16 h y purificación por RP-HPLC para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,103 g).

MS: APCI (+vo): 417 (M+1)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) 7,34-7,19 (7H, m), 6,94 (1H, d), 4,47 (2H, s), 4,09 (1H, q), 3,57 (2H, s), 3,55 (4H, m), 3,29 (1H, m), 2,44 (2H, m), 2,09 (1H, m), 1,27 (3H, d).

Ejemplo 69

5 Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-etil-4-(fenilsulfonyl)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;



a) (3S)-3-etil-1-(fenilmetil)-2,5-piperazinadiona

10 A una solución de DCC (5,07 g) en DCM (140 ml) a 0°C se agregó ácido *N*-BOC-*L*-gamma-aminobutírico (5 g), seguido de *N*-bencilglicinato etílico (4,6 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y, entonces, se concentró para dar un aceite. Este se disolvió en DCM (100 ml) y TFA (100 ml) y se agitó durante 1 h. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó en NaHCO₃ acuoso saturado (125 ml) y EtOAc (125 ml) durante 6 h. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. (5,68 g).

15 RMN de ^1H (CDCl₃) δ 7,37 - 7,31 (3H, m), 7,26 (2H, m), 6,80 (1H, s), 4,70 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,05 (1H, s), 3,87 (1H, d), 3,80 (1H, d), 1,93 (2H, m), 0,98 (3H, t).

b) (3S)-3-etil-1-(fenilmetil)-piperazina

20 A una solución del producto del Ejemplo 69 parte (a) (5,68 g) en THF (30 ml) at 0°C se agregó, gota a gota, LAH (100 ml, 1,0 M en THF). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extinguió por la adición secuencial cuidadosa de agua (3,8 ml), NaOH acuoso al 15% (3,8 ml), y agua (11,4 ml). La solución que precipitó se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con EtOAc (3 x 100 ml) y los elementos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM, se filtró a través de Celite y se eliminó el disolvente al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo (4,74 g).

25 RMN de ^1H (CDCl₃) δ 7,41 - 7,19 (5H, m), 3,53 (1H, d), 3,46 (1H, d), 2,99 - 2,61 (5H, m), 2,01 (1H, dt), 1,69 (1H, t), 1,35 (2H, quinteto d), 0,90 (3H, t).

c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-etil-4-(fenilmetil)-1-piperazino-carboxílico

30 A una solución del producto del Ejemplo 69 parte (b) (4,74 g) en DCM (150 ml) se agregó (BOC)₂O (5,52 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, (0-10% EtOAc/isohehexano como eluyente)), para dar el compuesto del subtítulo en forma de aceite incoloro (6,09 g).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ 7,33 - 7,22 (5H, m), 3,89 (2H, m), 3,53 (1H, d), 3,38 (1H, d), 3,04 (1H, t), 2,71 (2H, dd), 2,02 (2H, ddd), 1,83 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,80 (3H, t).

d) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-etil-1-piperazino-carboxílico

35 Se hidrogenó a 3,8 bar durante 16 h una solución del producto del Ejemplo 69 parte (c) (6,09 g) y 10% Pd/C (1,14 g) en EtOH (85 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite (3,65 g).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ 3,87 (2H, m), 2,87 (4H, m), 2,68 (1H, td), 1,76 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,46 (9H, s), 0,89 (3H, t).

e) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-[[5-cloro-2-[[2-(1,1-dimiletotoxi)-2-oxoetoxi]fenil]metil]-2-etil-1-piperazino-carboxílico

5 Se agitaron el producto del Ejemplo 69 parte (d) (1 g), el producto del Ejemplo 13 parte (b) (1,263 g) y MgSO₄ (xs) en THF (50 ml) durante 16 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (3,96 g) y se agitó la reacción durante 16 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía (sílice, (20% EtOAc/isohehexano como eluyente)), para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (2,03 g).

MS: APCI (+vo): 469 (M+1)

f) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-etil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético, sal trifluoroacetato

10 A una solución del producto del Ejemplo 69 parte (e) (2 g) en diclorometano (100 ml) se agregó ácido trifluoroacético (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó tolueno (100 ml) y se concentró la reacción (temperatura del baño <40 °C) al vacío para dar el compuesto del subtítulo, en forma de un aceite amarillo (3,10 g).

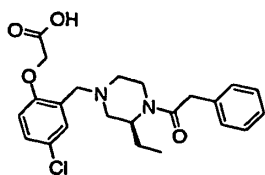
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,55 (1H, d), 7,44 (1H, m), 7,06 (1H, d), 4,80 (2H, m), 4,17 (2H, m), 3,65 - 3,07 (5H, m), 2,95 (1H, m), 2,77 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,44 (9H, s), 0,92 (3H, t).

g) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-etil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:

15 A una solución / suspensión vigorosamente agitada del producto del Ejemplo 69 parte (f) (0,393 g) y bicarbonato sódico sólido (0,342 g) en DCM (3 ml) y agua (3 ml) se agregó, gota a gota, cloruro de bencenosulfonilo (0,21 ml). La mezcla se agitó durante 16 h. Se combinaron la capa orgánica y un extracto adicional de DCM y se purificaron haciéndolos pasar a través de resina SCX, eluyendo con MeCN, MeOH seguido de NH₃ 7 M en MeOH. Se concentraron las fracciones básicas al vacío, se disolvieron en DCM (3 ml) y se trataron con TFA (20 ml) durante 16 h. La concentración al vacío y la purificación por RP-HPLC dieron el producto del título en forma de una espuma blanca (45 mg).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (90 °C) 7,81 (2H, d), 7,66 (1H, t), 7,59 (2H, t), 7,24 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,73 (1H, m), 3,64 (1H, d), 3,33 (2H, s), 3,19 (1H, m), 2,61 (2H, d), 1,74 (2H, dt), 1,69 (1H, q), 1,62 (1H, q), 0,78 (3H, t).

MS: APCI (-vo): 451 (M-H).

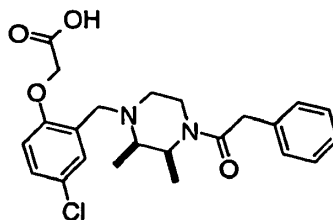
Ejemplo 70**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-etil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético:**

30 Preparado a partir del producto del Ejemplo 69 parte (f) y cloruro de fenilacetilo, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (g), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,34 - 7,19 (7H, m), 6,86 (1H, d), 4,50 (2H, s), 3,48 (2H, s), 4,39 - 3,12 (5H, m), 2,78 (2H, q), 1,94 (2H, m), 1,82 - 1,56 (2H, m), 0,73 (3H, t).

MS: APCI (-vo): 429 (M-H).

35

Ejemplo 71**Ácido (cis)-[4-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;****a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[2,3-dimetil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético**

- 5 Se agitaron en THF (3 ml) durante 2 h (*cis*)-2,3-dimetilpiperazina (0,115 g), el producto del Ejemplo 13 parte (b) (0,260 g) y MgSO₄ (1 g). Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (0,65 g) y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. La capa orgánica se purificó haciéndola pasar a través de resina SCX, eluyendo con MeCN, MeOH, seguido de NH₃ 7 M en MeOH. Se concentraron las fracciones básicas al vacío para dar el producto del subtítulo en forma de un aceite amarillo (0,188 g).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39 (1H, s), 7,21 (1H, d), 6,87 (1H, d), 4,68 (2H, s), 3,53 (4H, m), 3,08 - 2,33 (3H, m), 2,23 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,00 (3H, d), 0,91 (3H, m).

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (cis)-[4-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

- 15 A una solución / suspensión vigorosamente agitada del producto del Ejemplo 71 parte (a) (0,189 g) y bicarbonato sódico sólido (0,215 g) en DCM (2 ml) y agua (2 ml) se agregó, gota a gota, cloruro de fenilacetilo (0,14 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. Se combinaron la capa orgánica y un extracto adicional de DCM, se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron haciéndolos pasar a través de resina SCX, eluyendo con MeCN, MeOH seguido de NH₃ 7 M en MeOH. Se concentraron las fracciones básicas al vacío para dar el producto del subtítulo en forma de una espuma blanca (0,205 g).

20 MS: APCI (+vo): 487 (M+H)⁺.

c) Ácido (cis)-[4-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

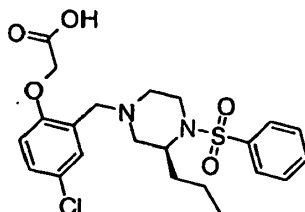
El producto del Ejemplo 71 parte (b) tratado con TFA (10 ml) durante 16 h. La concentración al vacío y la purificación por RP-HPLC dieron el producto del título en forma de una espuma blanca (39 mg).

- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) (90 °C) δ 7,37 (1H, d), 7,31 - 7,16 (6H, m), 6,90 (1H, d), 4,55 (2H, s), 4,21 (1H, bs), 3,89 (2H, d), 3,70 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,19 (1H, d), 2,99 (1H, bs), 2,69 (1H, d), 2,38 (1H, m), 2,00 (1H, td), 1,09 (3H, d), 1,03 (3H, d).

MS: APCI (-vo): 429 (M-H).

Ejemplo 72

- 30 **Ácido [4-cloro-2-[[3(S)-4-(fenilsulfonil)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;**



a) (3S)-1-(fenilmetil)-3-propil-2,5-piperazinadiona

Preparada a partir de *N*-BOC-*L*-norvalina (2,5 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (a) para el análogo etílico, para dar el compuesto del subtítulo, en forma de un sólido blanco (2,42 g).

5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,33 (3H, m), 7,25 (2H, m), 7,16 (1H, s), 4,66 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,06 (1H, td), 3,86 (1H, d), 3,79 (1H, d), 1,85 (2H, m), 1,42 (2H, sexteto), 0,95 (3H, t).

b) (3S)-1-(fenilmetil)-3-propil-piperazina

Preparada a partir del Ejemplo 72 parte (a) (2,4 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (b) para el análogo etílico, para dar el compuesto del subtítulo, en forma de un aceite amarillo (1,81 g).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,33 - 7,22 (5H, m), 3,52 (1H, d), 3,46 (1H, d), 2,95 (1H, dt), 2,89 (1H, td), 2,76 (2H, m), 2,00 (1H, td), 1,70 (1H, t), 1,42 - 1,26 (5H, m), 0,89 (3H, t).

c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-(fenilmetil)-2-propil-1-piperazino-carboxílico

Preparado a partir del Ejemplo 72 parte (b) (1,8 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (c) para el análogo etílico, para dar el compuesto del subtítulo, en forma de un aceite incoloro (1,95 g).

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,32 - 7,21 (5H, m), 4,02 (1H, s), 3,86 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,38 (1H, d), 3,05 (1H, td), 2,74 (1H, d), 2,66 (1H, d), 2,06 (1H, dd), 2,01 (1H, td), 1,76 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,21 (2H, sexteto), 0,91 (3H, t).

d) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-propil-1-piperazino-carboxílico

Preparado a partir del Ejemplo 72 parte (c) (1,9 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (d) para el análogo etílico, para dar el compuesto del subtítulo, en forma de un aceite oscuro (1,38 g).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 4,01 (1H, s), 3,84 (1H, d), 2,93 (2H, t), 2,84 (2H, d), 2,67 (1H, td), 1,73 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,29 (2H, m), 0,94 (3H, t).

e) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-[[5-cloro-2-[[2-(1,1-dimiletotoxi)-2-oxoetoxi]fenil]metil]-2-propil-1-piperazino-carboxílico

25 Preparado a partir del Ejemplo 72 parte (d) (0,68 g) y el producto del Ejemplo 13 parte (b) (0,812 g), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (e) para el análogo etílico, para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido oleoso blanco (1,43 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,43 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 4,49 (2H, s), 4,04 (1H, s), 3,88 (1H, d), 3,54 (2H, s), 3,08 (1H, t), 2,74 (2H, t), 2,14 (2H, dt), 1,73 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,27 (1H, m), 0,94 (3H, t).

f) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[3S)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético, sal trifluoroacetato

30 Preparada a partir del Ejemplo 72 parte (e) (1,43 g) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (f) para el análogo etílico, para dar el compuesto del subtítulo, en forma de un aceite amarillo (1,43 g).

MS: APCI (+vo): 327 (M+H-*t*Bu).

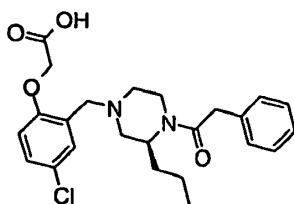
g) Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-(fenilsulfonil)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

35 Preparado a partir del Ejemplo 72 parte (f) (0,70 g) y cloruro de bencenosulfonilo, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (g), para el análogo etílico, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,154 g).

RMN de ¹H (DMSO-*d*6) δ 7,80 (2H, m), 7,66 (1H, m), 7,59 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 4,55 (2H, s), 3,81 (1H, s), 3,63 (1H, d), 3,35 (2H, s), 3,19 (1H, dt), 2,61 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,18 (2H, m), 0,84 (3H, t).

MS: APCI (+vo): 467 (M+H)+ .

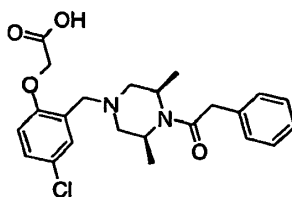
40

Ejemplo 73**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-(fenilacetil)-3-propil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético**

5 Preparado a partir del producto del Ejemplo 72 parte (f) (0,70 g) y cloruro de fenilacetilo, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 parte (g), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (214 mg).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) (90 °C) δ 7,36 - 7,12 (7H, m), 6,88 (1H, d), 4,48 (2H, s), 3,70 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,48 (2H, s), 3,06 (1H, s), 2,75 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,73 (1H, s), 1,55 (1H, s), 1,15 (2H, m), 0,85 (3H, t).

MS: APCI (+vo): 445 (M+H)⁺ .

Ejemplo 74**10 Ácido [4-cloro-2-[[[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético****a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperazino-carboxílico**

Preparado por el método del Ejemplo 67 parte (a), usando éster 1,1-dimetil-etílico del ácido -metil-(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazino-carboxílico y cloruro de fenilacetilo para dar el compuesto del subtítulo.

15 MS: ESI (+vo): 333 (M+H)⁺ .

b) (2R,6S)-2,6-dimetil-1-(fenilacetil)-piperazina

Se agregó TFA (10 ml) a una solución del producto de la parte (a) (2,25 g) en DCM (20 ml), se agitó durante 18 h y, entonces, se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con y éter y se filtró para dar el compuesto del subtítulo (700 mg)

MS: ESI (+vo): 233 (M+H)⁺ .

20 c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

25 Se agregó trietilamina (0,25 ml) a una mezcla del producto del Ejemplo 13 parte (b) (500 mg), y el producto de la parte (b) (700 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml). Después de 1 h se agregó borohidruro triacetoxi sódico (530 mg) y se agitó la reacción durante 20 h adicionales. La mezcla se distribuyó entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, con 20% EtOAc/isohexano como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo (600 mg).

MS: ESI (+vo): 489 (M+H)⁺ .

d) Ácido [4-cloro-2-[[[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

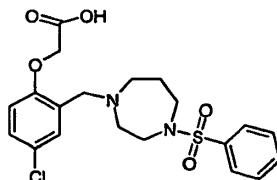
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 67 parte (c) usando el producto de la parte (c).

30 MS: ESI (-vo): 429 (M-H).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,64 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,3-7,18 (5H, m), 7,04 (1H, d), 4,74 (2H, s), 4,5 (2H, s), 4,07 (2H, s), 3,71 (2H, s), 3,1 (2H, d), 2,76 (2H, s), 1,31 (6H, d).

Ejemplo 75

Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético



5

a) Éster 4-[[5-cloro-2-[2-(1,1-dimetiletoxi)-2-oxoetoxi]fenil]metil]hexahidro-1,1-dimetil-etílico del ácido 1H-1,4-diazepin-1-carboxílico

Una solución del producto del Ejemplo 13 parte a), *N*-(*tert*-butoxicarbonil) homopiperazina (0,74 g) y MgSO_4 (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó en porciones borohidruro triacetoxi sódico (2,35 g) durante 4 h y la mezcla de reacción se extinguió con agua, se extrajo con acetato de etilo (x3), se lavó con salmuera (x1), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (gradiente de 20-100% EtOAc en isohexano) dio el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco (1,01 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 4,49 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,57 - 3,41 (4H, m), 2,76 - 2,62 (4H, m), 1,93 - 1,71 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,47 (9H, s).

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 4-cloro-2-[[hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético

Se agregó ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (a) (1,01 g) en DCM (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, se diluyó con tolueno (50 ml) y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo (1,67 g) que se utilizó directamente en la etapa siguiente, sin purificación adicional.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,62 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 4,81 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,64 - 3,42 (4H, m), 3,31 - 3,21 (4H, m), 2,14 - 2,03 (2H, m), 1,44 (9H, s).

c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético

Durante 2 min se agregó, gota a gota, cloruro de bencenosulfonilo (0,49 ml) a una mezcla vigorosamente agitada del producto de la etapa (b) (0,56 mg) y NaHCO_3 (0,34 mg) en DCM (3 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2,5 días y, entonces, se diluyó con DCM, se lavó con agua (x1), después salmuera (x1), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando resina SCX (lavado con MeOH y eluido con amoniaco metanólico) para dar un aceite de color amarillo pálido (0,23 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (2H, dd), 7,59 - 7,50 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,13 (1H, dd), 6,63 (1H, d), 4,48 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,41 (4H, t), 2,79 - 2,68 (4H, m), 1,90 - 1,79 (2H, m), 1,47 (9H, s).

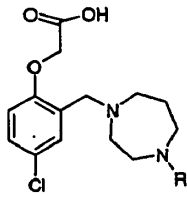
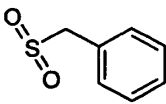
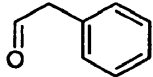
d) Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético

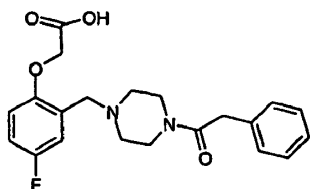
Se agregó ácido trifluoroacético (15 ml) al producto de la etapa (c) y se agitó la mezcla de reacción durante 14 h. Se agregó tolueno (15 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del título (158 mg) como un sólido blanco.

MS: APCI (+vo): 439 (M+).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,80 (2H, dd), 7,74 - 7,59 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 4,51 (2H, s), 4,48 (2H, s), 3,47 - 3,41 (2H, m), 3,30 (2H, t), 2,99 - 2,90 (4H, m), 1,98 - 1,88 (2H, m).

Los Ejemplos 75 a 77 se sintetizaron a partir del producto del Ejemplo 75 parte (b) usando el método del Ejemplo 75 partes (c) y (d)

| Ejemplo nº | Ejemplo | R | m/z |
|------------|---|---|-----------|
| | |  | |
| 76 | Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-[(fenilacetil)sulfonyl]-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético; |  | 453 [M+]. |
| 77 | Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilacetil)-1H-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético; |  | 417 [M+] |

Ejemplo 78**Ácido [4-fluoro-2-[4-(fenil)acetil-1-piperacínil]metil]fenoxi]acético;****a) 2-clorometil-4-fluoro-1-metoxi-benceno**

- 5 Una solución de 4-fluorometoxibenceno (5,04 g), formalina (3,6 ml) en ácido clorhídrico concentrado (28 ml) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (16 ml) se agitó a 50°C durante 18 h. La mezcla se extrajo con éter (x3) y la parte orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso y luego salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para formar un aceite incoloro que solidificó (6,0 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,10 (1H, dd), 6,99 (1H, m), 6,81 (1H, dd), 4,61 (2H, s), 3,86 (3H, s).

10 b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 4-[(5-fluoro-2-metoxifenil)metil]-1-piperazino-carboxílico

Una mezcla del producto de la parte (a), 1-BOC-piperazina (5,3 g) y carbonato de potasio anhidro (7,1 g) se agitó en etanol (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó agua a la reacción y se extrajo con diclorometano (x3), se secó (Na₂SO₄), y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (8,6 g).

MS: APCI (+vo): 268 (M+H-56).

15 c) 1-[(5-fluoro-2-metoxifenil)metil]-piperazina

Se disolvió el producto de la parte (b) (8,6 g) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml) para agitar a 40°C durante la noche. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida, usando tolueno como azeótropo. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se agitó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Las partes orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar un sólido (8,3 g).

20

MS: APCI (+vo): 225 (M+H)+ .

d) 1-[(5-fluoro-2-metoxifenil)metil]-4-(fenilacetil)-piperazina

5 Se disolvió el producto de la parte (c) (1,6 g) en diclorometano (60 ml) y se enfrió a 0°C; se agregaron, gota a gota, cloruro de fenilacetilo (1,1 g) y trietilamina (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se vertió sobre agua, se extrajo con diclorometano (x3), se secó (Na₂SO₄), y se evaporó para dar una goma anaranjada (2,2 g).

MS: APCI (+vo): 343 (M+H)+ .

e) 1-[(5-fluoro-2-hidroxifenil)metil]-4-(fenilacetil)-piperazina

10 Se disolvió el producto de la parte (d) (1,0 g) en diclorometano anhidro (30 ml), se enfrió a 0°C y se agregó tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (16 ml). La mezcla de reacción se extinguió después de 50 minutos con agua helada y se separó la capa orgánica. Se basificó la capa acuosa con carbonato de potasio acuoso y después de extrajo con acetato de etilo (x3), las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco (0,61 g).

MS: APCI (+vo): 365 (M+H)+ .

15 **f) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-fluoro-2-[[4-(fenilacético)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético**

20 Se suspendió el producto de la parte (e) (0,33 g) en acetonitrilo (20 ml), y se agregó a esto carbonato de potasio anhidro (0,15 g) y bromoacetato de *t*-butilo (0,22 g); la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se agregó agua. Se ajustó el pH a 6 por adición de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (x3), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0,29 g).

MS: APCI (+vo): 443 (M+H)+ .

g) Ácido [4-fluoro-2-[4-(fenil)acetil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

25 Se disolvió el producto de la parte (f) (0,22 g) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida, usando tolueno como azeótropo, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg).

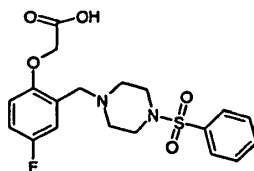
MS: APCI (-vo): 385 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,22 a 7,37 (5H, m), 7,08 (1H, dd), 6,99 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 4,73 (2H, s), 3,90 (2H, bs), 3,71 (2H, s), 3,68 (2H, t), 3,65 (2H, s), 2,75 (2H, bs),

2,44 (2H, s ancho).

30 **Ejemplo 79**

Ácido [4-fluoro-2-[[4-(fenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético



a) 2-[[4-(fenil)sulfonil]-piperacini]-4-fluoro-1-metoxi-benceno

35 Se disolvió el producto del Ejemplo 43 parte (c) (1,6 g) en diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente, antes de agregar cloruro de bencenosulfonilo (1,3 g) y trietilamina (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se vertió en agua, se extrajo con diclorometano (x3), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (2,1 g).

MS: APCI (+vo): 365 (M+H)+ .

b) 2-[[4-fenil]sulfonil]-piperacilin]-4-fluoro-fenol

Se disolvió el producto de la parte (a) (2,1 g) en diclorometano anhidro (50 ml), y se enfrió a 0°C. Se agregó una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (12 ml). Después de 50 minutos, se extinguió la reacción con agua helada y se separaron los componentes orgánicos. Se basificó la capa acuosa con carbonato de potasio acuoso y después de extrajo con acetato de etilo (x3), las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del subtítulo (1,4 g).

MS: APCI (+vo): 351 (M+H)⁺ .

c) Éster *t*-butílico del ácido [4-fluoro-2-[4-(fenil)sulfonil]-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético

Se agregaron carbonato de potasio anhidro (0,23 g) y bromoacetato de *tert*-butilo (0,33 g) a una suspensión del producto de la parte (b) (0,53 g) en acetonitrilo (30 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se agregó agua y se ajustó el pH a 6 por adición de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (x3), se agitó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar una goma (0,37 g).

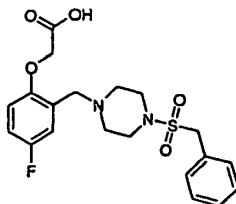
MS: APCI (+vo): 465 (M+H)⁺ .

d) Ácido [4-fluoro-2-[4-(fenil)sulfonil]-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético

Se disolvió el producto de la parte (c) (0,27 g) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 48 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida, usando tolueno como azeótropo, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,14 mg).

MS: APCI (-vo): 407 (M-1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,73 (2H, d), 7,62 (1H, t), 7,54 (2H, t), 7,06 (1H, m), 6,95 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 4,67 (2H, s), 3,73 (2H, s), 3,34 (4H, bs), 2,85 (4H, bs).

Ejemplo 80**Ácido [4-fluoro-2-[4-(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético****a) 1-[5-fluoro-2-metoxifenil]metil]-4-[fenilmetil]sulfonil]-piperazina**

Se agregaron, gota a gota, cloruro de fenil-metanosulfonilo (0,7 g) y trietilamina (0,6 ml) a una solución del producto del Ejemplo 43 parte (c) (0,8 g) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se vertió en agua, se extrajo con diclorometano (x3), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para dar un sólido (0,98 g).

MS: APCI (+vo): 379 (M+H)⁺ .

b) 1-[5-fluoro-2-hidroxifenil]metil]-4-[fenilmetil]sulfonil]-piperazina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 78 parte (e) a partir del producto de la parte (a).

MS: APCI (+vo): 365 (M+H)⁺ .

c) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-fluoro-2-[4-(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 78 parte (f) a partir del producto de la parte (b).

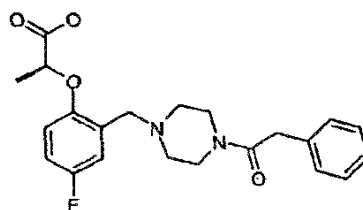
MS: APCI (+vo): 479 (M+H)⁺ .

d) Ácido [4-fluoro-2-[[4-(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 78 parte (g) a partir del producto de la parte (c).

MS: APCI (-vo): 407 (M-1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,35 a 7,44 (5H, m), 7,28 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 4,78 (2H, s), 4,52 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,32 (4H, bs), 3,09 (4H, bs).

Ejemplo 81**Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico****a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]-propanoico**

10 Se suspendió el producto del Ejemplo 78 parte (e) (0,44 g) en THF anhidro (5 ml). Se agregaron (+)-D-lactato de *terc*-butilo (0,22 g) y trifetilfosfina (0,42 g) y la reacción se enfrió a 0°C. Se agregó, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (0,35 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice, usando 10:1 diclorometano/metanol como eluyentes para dar el compuesto del subtítulo en forma de goma (0,31 g).

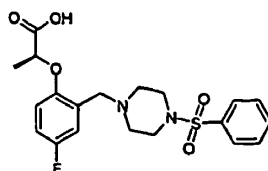
15 MS: APCI (+vo): 401 (M+1-56)

b) Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 78 parte (g) usando el producto de la parte (a).

MS: APCI (+vo): 401 (M+1)

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,40 (1H, bs), 7,33 (2H, t), 7,27 (1H, t), 7,22 (2H, d), 7,03 (2H, m), 6,86 (1H, m), 4,95 (1H, q), 4,29 (1H, d), 3,97 (1H, bs), 3,89 (1H, bs), 3,79 (2H, bs), 3,69 (2H, t), 3,17 (1H, d), 2,83 (2H, bs), 2,62 (2H, bs), 1,62 (3H, d)

Ejemplo 82**Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

25

a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 81 parte (a) usando el producto del Ejemplo 79 parte (b).

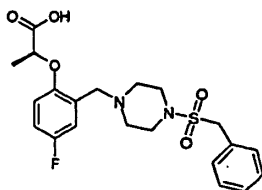
MS: APCI (+vo): 479 (M+1)

b) Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilsulfonyl)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 78 parte (g) usando el producto de la parte (a).

MS: APCI (-vo): 421 (M-1)

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,72 (2H, d), 7,63 (1H, t), 7,54 (2H, t), 7,02 (1H, m), 6,93 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,88 (1H, m), 4,23 (1H, d), 3,04 (1H, d), 2,82 (4H, bs), 2,82 (4H, bs), 1,62 (3H, d).

Ejemplo 83**Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonyl]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

10 **a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonyl]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 81 parte (a) usando el producto del Ejemplo 80 parte (b).

MS: APCI (+vo): 492 (M+1)

b) Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonyl]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

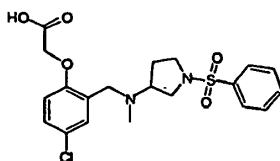
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 78 parte (g) usando el producto de la parte (a).

MS: APCI (-vo): 437 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,41 (5H, m), 7,06 (1H, m), 6,99 (1H, m), 6,86 (1H, dd), 4,893 (1H, q), 4,23 (4H, m), 3,31 (4H, bs), 2,71 (4H, bs), 1,65 (3H, d).

Ejemplo 84

20 **Ácido [4-cloro-2-[[metil[1-(fenilsulfonyl)-3-pirrolidini]amino]metil]fenoxi]- acético, trifluoroacetato**

**(a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [1-(fenilsulfonyl)-3-pirrolidini]-carbámico**

25 A una solución de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (0,7 g) en THF (20 ml), enfriada a 0°C, se agregó trietilamina (0,52 ml), seguida de la adición, gota a gota, de cloruro de bencenosulfonyl (0,48 ml) durante 5 minutos. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se vertió en agua y se extrajeron los componentes orgánicos con éter. Se combinaron las extracciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el material en bruto. La trituración con éter dio el compuesto del subtítulo en forma de sólido incoloro (0,9 g).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,85 - 7,82 (2H, m), 7,65 - 7,60 (1H, m), 7,58 - 7,53 (2H, m), 4,48 (1H, s), 4,09 (1H, s), 3,45 - 3,33 (2H, m), 3,21 (2H, s), 2,04 (1H, m), 1,75 (1H, s), 1,41 (9H, s).

(b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido metil [1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]-carbámico

5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio, (dispersión al 60% en aceite mineral) (49 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó el producto de la parte (a) (400 mg) como una solución en tetrahidrofurano (5 ml). Después de 30 minutos se agregó yoduro metílico (90 μ l) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajeron los componentes orgánicos con éter. Se combinaron las extracciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía de columna (eluyente EtOAc al 20%/hexano) proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de aceite (235 mg).

MS: APCI (+vo): 341 ($M+H^+$)

(c) Trifluoroacetato de N-metil-1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinamina

10 A una solución del producto de la parte (b) (231 mg) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido (220 mg).

RMN de 1H (d_6 -DMSO) δ 8,79 (2H, s), 7,84 - 7,64 (5H, m), 3,67 (1H, m), 3,40 - 3,31 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,10 (1H, m), 1,88 (1H, m)

15 MS: APCI (+vo): 241 ($M+H^+$)

(d) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-(hidroximetil)fenoxi]acético

20 A una solución de éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (4-cloro-2-formilfenoxi)-acético (2,1 g) en etanol (20 ml) se agregó borohidruro sódico (0,29 g). Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se concentró al vacío y se agregó agua al residuo. Los componentes orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío para el compuesto del subtítulo en forma de un aceite (2 g).

RMN de 1H ($CDCl_3$) 7,29 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 4,68 (2H, s), 4,57 (2H, s), 2,04 (1H, s), 1,48 (9H, s)

(e) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[(metilsulfonil)oxi]metil]fenoxi]acético

25 Una solución del producto de la parte (d) (1 g) y trietilamina (0,51 ml) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0°C. A continuación, se agregó, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,29 ml) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, $NaHCO_3$ (ac), salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite (1,13 g).

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 7,40 (1H, s), 7,29 (1H, d), 6,71 (1H, d), 5,31 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,05 (3H, s), 1,47 (9H, s)

(f) éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[metil[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino] metil]fenoxi]acético

30 Se agitó una solución del producto de la parte (c) (217 mg), parte (e) (213 mg) y trietilamina (0,17 ml) en DMF (5 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se ajustó el pH a 9 usando $NaHCO_3$ (ac) y se extrajeron los componentes orgánicos con éter. Se combinaron las extracciones de éter, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío para dar un material en bruto. La purificación mediante cromatografía de columna (eluyente EtOAc al 33%/hexano) proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite (93 mg).

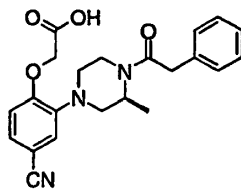
35 Usado sin caracterización en la etapa (g)

(g) Ácido [4-cloro-2-[[metil[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]-acético, trifluoroacetato

40 A una solución del producto de la parte (f) (93 mg) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (3 ml). Después de 2 horas, la reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg).

RMN de 1H (d_6 -DMSO a 90°C) δ 7,82 (2H, d), 7,73 - 7,60 (3H, m), 7,41 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 4,69 (2H, s), 3,93 (2H, s), 3,59 - 3,09 (5H, m), 2,40 (3H, s), 2,16 (1H, m), 1,99 (1H, m)

MS: APCI (-vo): 437 (M-H)

Ejemplo 85**Ácido [4-ciano-2-[[[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperaciniil]metil] fenoxi]acético****a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (4-ciano-2-formilfenoxi)acético**

5 Preparado por el método del Ejemplo 1 parte (d), usando 3-formil-4-hidroxi-benzonitrilo para dar el compuesto del título (1,4 g).

MS: APCI (+vo): 262 (M+1)

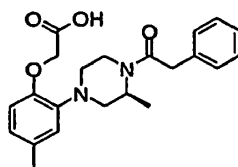
RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,51 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 4,73 (2H, s), 1,49 (9H, s)

b) Ácido [4-ciano-2-[[[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperaciniil]metil] fenoxi]acético

10 Preparado por el método del Ejemplo 55 parte (b), usando el producto de la parte (a) (250 mg) y el producto del Ejemplo 64 parte (b) (330 mg) para dar el compuesto del título (90 mg).

MS: APCI (-vo): 406 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,73 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,30 (2H, m), 7,21 (3H, m), 7,04 (1H, d), 4,73 (2H, s), 4,61 - 4,51 (1H, m), 4,26 - 4,12 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,29 - 3,16 (1H, m), 2,93 - 2,72 (1H, m), 2,72 - 2,62 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,18 (3H, d)

Ejemplo 86**Ácido [4-metil-2-[[[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperaciniil]metil] fenoxi]acético****a) Ácido (2-formil-4-metilfenoxi)acético**

20 Preparado por el método del Ejemplo 1 parte (d), usando 2-hidroxi-5-metil-benzaldehído para dar el compuesto del título.

MS: APCI (+vo): 251 (M+1)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,54 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 4,61 (2H, s), 2,32 (3H, s), 1,48 (9H, s)

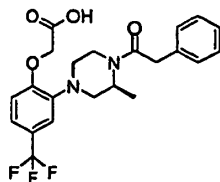
b) Ácido (4-metil-2-[[[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperaciniil]metil] fenoxi]acético

25 Preparado por el método del Ejemplo 55 parte (b), usando el producto de la parte (a) (240 mg) y el producto del Ejemplo 64 parte (b) (330 mg) para dar el compuesto del título (100 mg).

MS: APCI (-vo): 397 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,31 (2H, m), 7,22 (3H, m), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 4,56 (2H, dd), 4,30 - 4,16 (1H, m), 3,85 - 3,48 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,57 (2H, s), 2,90 - 2,72 (2H, m), 2,28 - 2,16 (1H, m), 2,12 - 1,98 (1H, m), 1,17 (3H, d).

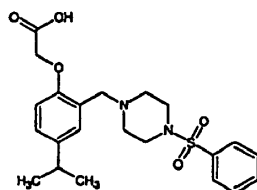
30

Ejemplo 87**Ácido [2-[[[3S]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacilil]metil]-4-(trifluorometil)-fenoxi]acético;**

5 Preparado por el método del Ejemplo 55 parte (b), usando el producto del Ejemplo 1 parte (d) (300 mg) y el producto del Ejemplo 64 parte (b) (330 mg) para dar el compuesto del título (130 mg).

MS: APCI (-vo): 451 (M-1)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,71 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,30 (2H, m), 7,21 (3H, m), 7,05 (1H, d), 4,72 (2H, s), 4,56 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,81 - 3,52 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,23 (1H, m), 2,93 - 2,59 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,17 (3H, d).

10 **Ejemplo 88****[4-(1-metiletil)-2-[[4-(fenilsulfonyl)-1-piperacilil]metil]fenoxi]-acetate sódico****a) Carboxilato de 1,1-dimetil-etil 4-[[2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]metil]-1-piperazina**

15 Se agitó durante 20 h una mezcla de 2-(clorometil)-1-metoxi-4-(1-metiletil)benzoceno (2,55 g), carboxilato de 1,1-dimetiletil 1-piperazina (2,41 g) y carbonato de potasio (3,17 g) en etanol (20 ml). Se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (2,17 g).

MS: APCI (+vo): 349 ($\text{M}+\text{H}^+$)

b) 1-[[2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]metil]- piperazina

20 Durante 2 h se agitó una solución del producto de la etapa (a) (1,98 g) en TFA (4 ml) y diclorometano (2 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a azeotropía con tolueno. Se agregó carbonato de potasio acuoso y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (1,79 g).

MS: APCI (+vo): 249 ($\text{M}+\text{H}^+$)

25 **c) 1-[[2-metoxi-5-(1-metiletil)fenil]metil]-4-(fenilsulfonyl)- piperazina**

Se agregó cloruro de fenilsulfonyl (0,24 ml) a una solución del producto de la etapa (b) (396 ml) y trietilamina (0,44 ml) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (431 mg).

30 MS: APCI (+vo): 389 ($\text{M}+\text{H}^+$)

d) 1-[[2-hidroxi-5-(1-metiletil)fenil]metil]-4-(fenilsulfonyl)- piperazina

Se agregó tribromuro de boro (2,3 ml, 1 M en DCM) a una solución del producto de la etapa (c) (431 mg) en DCM a 0°C . Después de 20 min se agregó bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (553 mg).

MS: APCI (+vo): 375 (M+H⁺)

e) [4-(1-metiletil)-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacilin]metil]fenoxi]-acetato de etilo

5 Una mezcla del producto de la etapa (d) (244 mg), bromoacetato etílico (0,1 ml) y carbonato de potasio (185 mg) en acetona se calentó a reflujo durante 2 días. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía (sílice, éter de petróleo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (113 mg).

MS: APCI (+vo): 461 (M+H⁺)

f) [4-(1-metiletil)-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacilin]metil]fenoxi]-acetato sódico

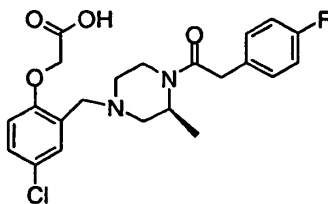
10 Una solución del producto de la etapa (e) (113 mg) en NaOH (0,25 ml, 1M), THF (1,5 ml) y MeOH (1 ml) se agitó durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título (97 mg)

MS: APCI (-vo): 431 (M-1)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,61-7,64 (5H, m), 6,99 (1H, s), 6,97 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,09 (2H, s), 3,49 (2H, s), 2,91 (4H, s), 2,76 (1H, hepteto), 2,52 (4H, s), 1,12 (6H, d).

Ejemplo 89

15 **Ácido [4-cloro-2-[[3(S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético:**



a) (3S)-3-metil-1-(trifenilmetil)-piperazina

20 Se disolvió (S)+-2-metilpiperazina (10 g) en acetonitrilo (140 ml) y se enfrió a 5-10°C, tras lo que se agregó trietilamina (35 ml), seguida de la adición, gota a gota, de una solución de cloruro de tritilo (27,9 g) en DCM (80 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a aproximadamente 0°C y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, 1-4% MeOH/ DCM como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (29 g).

b) Éster 2-metil-4-(trifenilmetil)-1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-1-piperazino-carboxílico

25 A una solución del producto de la parte (a) (29 g) en metanol (350 ml) se agregó trietilamina (24 ml). A continuación, se agregó anhídrido de BOC (18,9 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y salmuera saturada. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (41 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,49-7,16 (15H, m), 4,13 (1H, t), 3,74 (1H, d), 3,33 (1H, t), 2,97 (4H, m), 1,68 (3H, dd) y 1,33 (9H, s).

30 **c) Éster -1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-2-metil-1-piperazino-carboxílico**

35 Se agregó, gota a gota, HCl 2 M (50 ml) a una solución del producto de la parte (b) (31,8 g) en etanol (1500 ml), se agitó la reacción durante 1,5 h. Se agregó hidrógeno-carbonato sódico sólido (8,4 g) y se agitó durante 1 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0-2-5% MeOH/ DCM como eluyente) para eliminar los productos secundarios, luego se eluyó con 10% MeOH/DCM para dar el compuesto del subtítulo (9,3 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 4,51 (1H, t), 4,05 (1H, d), 3,41 (2H, m), 3,20 (1H, d), 3,09 (1H, dd), 2,87 (1H, t) y 1,44 (12H, m).

d) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-[[5-cloro-2-[2-(1,1-dimeteletoxi)-2-oxoetoxi]fenil]metil]-2-metil-1-piperazino-carboxílico

En un matraz se cargaron el producto del Ejemplo 13 parte (a) (9,1 g), el producto de la parte (c), MgSO₄ (18 g) y THF anhidro (350 ml) y se agitó durante la noche. Se agregó en porciones borohidruro triacetoxi sódico (11,7 g) y la mezcla se agitó durante la noche y, luego, se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 80% isohexano/acetato de etilo como eluyente), para dar el compuesto del subtítulo (9,2 g).

MS: ESI (+vo): 455 (M+1)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,44 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 4,49 (2H, s), 4,2 (1H, s), 3,8 (1H, d) 3,55 (2H, s), 3,1 (1H, t), 2,65 (1H, d), 2,25 (1H, d), 2,21 (1H, d), 2,09 (1H, t) y 1,28 (3H, d).

e) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-[[5-cloro-2-[2-(1,1-dimeteletoxi)-2-oxoetoxi]fenil]metil]-2-metil-1-piperazino-carboxílico, sal TFA

Se agregó TFA (13 ml) a una solución del producto de la etapa (d) (3,8 g) en DCM (40 ml) y se agitó durante 50 min. Se agregó tolueno y la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo.

MS: ESI (+vo): 355 (M+H)

RMN de ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,41 (2H, m), 7,25-6,98 (4H, m), 6,78 (1H, d), 4,66 (2H, d), 4,05 (1H, s ancho), 3,77 (3H, s ancho), 3,66 (3H, s ancho), 2,36 (1H, t), 2,65 (1H, d), 2,25 (1H, d), 2,21 (1H, d), 2,09-(1H, t) y 1,28 (1H, d).

f) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacinil]metil]fenoxi]acético

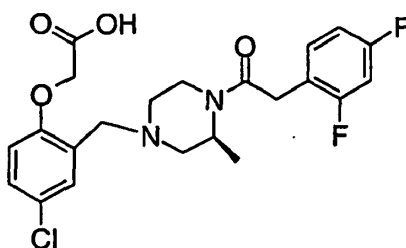
Se disolvió el producto de la parte (e) (0,39 g) en DCM (10 ml) y se agregó una solución de hidrógeno-carbonato sódico (0,42 g) en agua (10 ml). Se agregó, gota a gota, cloruro de 4-fluorofenilacetilo (0,18 g) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (0,18 g).

g) Ácido [4-cloro-2-1-[[[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacinil]metil]fenoxi]acético

En un matraz se cargaron el producto de la parte (f) (180 mg) y TFA (2 ml) y se agitó durante 5 h. Se agregó tolueno y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (60 mg).

MS: APCI (+vo): 435 (M+H)

RMN de ¹H (CDCl₃ a 50°C) δ 7,28 (2H, m), 7,17 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,9 (1H, d), 4,59 (2H, d), 4,5 (1H, s ancho), 3,91 (1H, s ancho), 3,69 (1H, d), 3,66 (2H, s), 3,44 (1H, s ancho), 3,40 (1H, s ancho), 2,38 (1H, d), 2,09 (1H, t) y 1,33 (3H, d).

Ejemplo 90**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(2,4-difluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacinil]metil]fenoxi]acético**

35

a) Cloruro de 2,4-difluoro-bencenoacetilo

En un matraz se cargaron ácido 2,4-difluoroacético (0,3 g) y DCM (10 ml). Se agregó cloruro de oxalilo (0,2 ml), seguido de DMF (cantidad catalítica), y se agitó durante 1 h.

Se agregó tolueno y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo - usado directamente sin caracterización.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(2,4-difluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

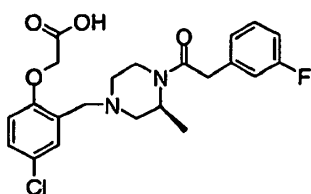
5 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 453 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 7,33-7,21 (3H, m), 7,16 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,83 (2H, m), 4,6 (1H, s ancho), 3,71 (1H, d), 3,64 (2H, s), 3,52 (1H, d), 3,45 (1H, s ancho), 3,01 (1H, d), 2,88 (1H, d), 2,44 (1H, d), 2,19 (1H, t) y 1,34 (3H, d).

Ejemplo 91

10 **Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético**



a) Cloruro de 3-fluoro-bencenoacetilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3-fluorofenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

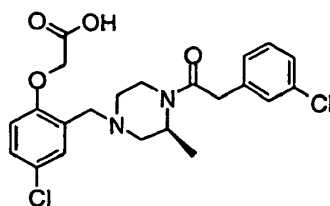
15 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 435 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 7,33-7,27 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,00-6,86 (4H, m), 3,73 (1H, d), 3,7 (2H, s), 3,55 (1H, d), 3,46 (1H, s ancho), 3,01 (1H, d), 2,92 (1H, d), 2,41 (1H, d), 2,15 (1H, t) y 1,34 (3H, d).

20 **Ejemplo 92**

Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético



a) Cloruro de 3-cloro-bencenoacetilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3-clorofenil-acético.

25 **b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético**

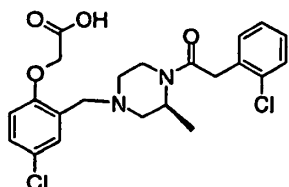
El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 451 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 7,39-7,15 (6H, m), 6,92 (1H, dd), 4,8 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,57 (1H, s ancho), 4,01 (1H, s ancho), 3,86 (2H, s), 3,72 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,44 (1H, s ancho), 3,01 (1H, d), 2,94 (1H, d), 2,47 (1H, d), 2,19 (1H, t) y 1,33 (3H, d).

Ejemplo 93

5 Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(2-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético



a) Cloruro de 2-cloro-bencenoacetilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 2-clorofenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(2-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

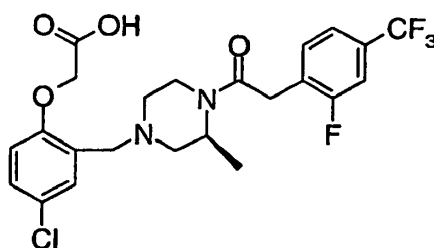
10 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 451 (M+H)

15 RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 7,32-7,23 (4H, m), 7,14 (1H, d), 7,1 (1H, t), 6,9 (1H, d), 4,79 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,50 (1H, s ancho), 3,97 (1H, s ancho), 3,67 (2H, s), 3,67 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,4 (1H, s ancho), 2,96 (1H, d), 2,88 (1H, d), 2,37 (1H, d), 2,1 (1H, t) y 1,31 (3H, d).

Ejemplo 94

Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;



a) Cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)-bencenoacetilo

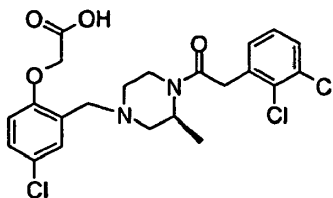
20 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 2-fluoro-4-trifluorometilfenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

25 MS: APCI (+vo): 503 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 9,65 (1H, s ancho), 7,39 (2H, m), 7,3 (1H, d), 7,24 (2H, m), 6,84 (1H, d), 4,6 (2H, q), 4,51 (1H, s ancho), 3,99 (1H, d), 3,72 (2H, s), 3,65 (2H, q), 3,38 (1H, t), 2,99 (1H, d), 2,46 (1H, d), 2,26 (1H, t), y 1,33 (3H, d).

Ejemplo 95**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético****a) Cloruro de 3,4-dicloro-bencenoacetilo**

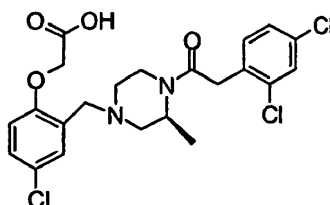
El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3,4-diclorofenil-acético.

5 **b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético**

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 485 (M+H)

10 RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 9,45 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,24 (2H, m), 7,06 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 4,6 (2H, q), 4,51 (1H, s ancho), 3,97 (1H, s ancho), 3,67 (2H, q), 3,64 (2H, s), 3,39 (1H, s ancho), 3,03 (1H, d), 2,51 (1H, d), 2,27 (1H, t), y 1,32 (3H, d).

Ejemplo 96**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético**15 **a) Cloruro de 2,4-dicloro-bencenoacetilo**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 2,4-diclorofenil-acético.

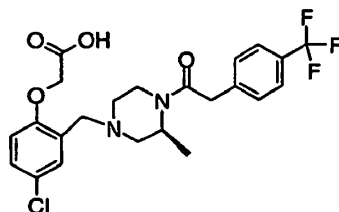
b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

20 MS: APCI (+vo): 485 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 9,42 (1H, s ancho), 7,38 (1H, s), 7,26 (4H, m), 6,88 (1H, d), 4,62 (2H, q), 4,59 (1H, s ancho), 3,89 (1H, s ancho), 3,78 (2H, s), 3,73 (2H, q), 3,44 (1H, s ancho), 3,05 (1H, d), 2,94 (1H, d), 2,53 (1H, d), 2,32 (1H, t) y 1,36 (3H, d).

25

Ejemplo 97**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético****5 a) Cloruro de 4-(trifluorometil)-bencenoacetilo**

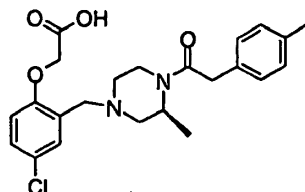
El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 4-trifluorometilfenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacilin]metil]fenoxi]acético

10 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 485 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 9,35 (1H, s ancho), 7,58 (2H, d), 7,26 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,62 (2H, q), 4,43 (1H, s ancho), 3,95 (1H, s ancho), 3,76 (2H, s), 3,62 (2H, q), 3,4 (1H, s ancho), 3,00 (1H, d), 2,9 (1H, d), 2,46 (1H, d), 2,21 (1H, t) y 1,31 (3H, d).

15 Ejemplo 98**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-metilfenil]acetil]-1-piperacilin]metil] fenoxi]acético****a) Cloruro de 4-metil-bencenoacetilo**

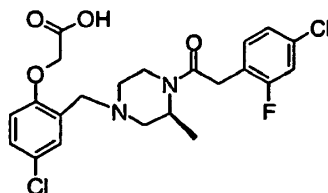
El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 4-metilfenil-acético.

20 b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-metilfenil]acetil]-1-piperacilin]metil] fenoxi]acético

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 431 (M+H)

25 RMN de ^1H (CDCl_3 a 50°C) δ 8,6 (1H, s ancho), 7,26 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,1 (4H, m), 6,87 (1H, d), 3,66 (3H, s ancho), 3,57 (2H, q), 3,35 (1H, s ancho), 2,97 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,41 (1H, s ancho), 2,32 (3H, s), 2,12 (1H, t), y 1,28 (3H, d).

Ejemplo 99**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético****a) Cloruro de 4-cloro-2-fluoro-bencenoacetilo**

- 5 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 4-cloro-2-fluorofenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético

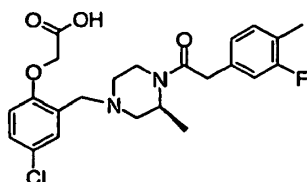
El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

- 10 MS: APCI (+vo): 467 (M+H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50 °C) δ 8,96 (1H, s ancho), 7,26 (3H, m), 7,09 (2H, m), 6,9 (1H, d), 4,63 (2H, q), 4,5 (1H, s ancho), 3,97 (1H, s ancho), 3,76 (2H, q), 3,64 (2H, s), 3,44 (1H, s ancho), 3,06 (1H, d), 2,93 (1H, d), 2,53 (1H, d), 2,3 (1H, t) y 1,33 (3H, d).

Ejemplo 100

- 15 **Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético**

**a) Cloruro de 3-fluoro-4-metil-bencenoacetilo**

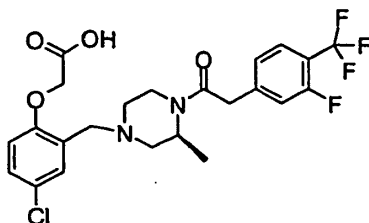
El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3-fluoro-4-metilfenil-acético.

- 20 **b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético**

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 449 (M+H)

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3 a 50 °C) δ 8,52 (1H, ancho), 7,24 (2H, m), 7,1 (1H, t), 6,87 (3H, m), 4,6 (2H, q), 4,48 (1H, s ancho), 3,97 (1H, s ancho), 3,73 (2H, q), 3,64 (2H, s), 3,36 (1H, s ancho), 2,99 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,44 (1H, d), 2,24 (3H, s), 2,2 (1H, t) y 1,29 (3H, d).

Ejemplo 101**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético;****5 a) Cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)-bencenoacetilo**

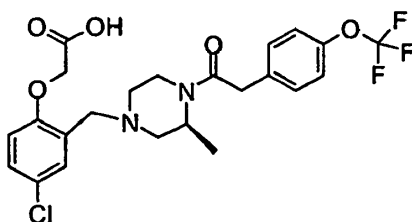
El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3-fluoro-4-trifluorometilfenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

10 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 449 (M+H)

RMN de ¹H (CDCl₃ a 50 °C) δ 7,65 (1H, s ancho), 7,54 (1H, t), 7,28 (1H, m), 7,09 (2H, d), 4,6 (2H, q), 6,88 (1H, d), 4,69 (2H, q), 4,5 (1H, s ancho), 3,97 (1H, s ancho), 3,76 (2H, q), 3,72 (2H, s), 3,44 (1H, s ancho), 3,04 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,4 (1H, d), 2,28 (1H, t) y 1,33 (3H, d).

15 Ejemplo 102**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil]-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético****a) Cloruro de 4-(trifluorometoxi)-bencenoacetilo**

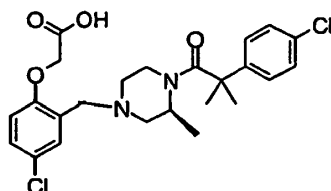
20 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3-trifluorometoxifenil-acético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil]-1-piperacini]]metil]fenoxi]acético

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (+vo): 499 (M+H)

25 RMN de ¹H (CDCl₃ a 50 °C) δ 8,12 (1H, s ancho), 7,24 (6H, m), 6,87 (1H, d), 4,61 (2H, q), 4,49 (1H, s ancho), 3,96 (1H, s ancho), 3,71 (2H, s), 3,61 (2H, q), 3,4 (1H, s ancho), 3,00 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,44 (1H, d), 2,2 (1H, t) y 1,30 (3H, d).

Ejemplo 103**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[2(4-clorofenil)-2-metil-1-oxopropil]-3-metil-1-piperaciniil]metil]fenoxi]acético****5 a) Cloruro de 4-cloro- α,α -dimetil-bencenoacetilo**

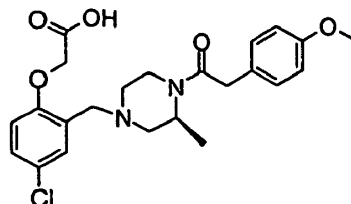
El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a), usando ácido 4-cloro- α,α -dimetil-bencenoacético.

b) Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[2(4-clorofenil)-2-metil-1-oxopropil]-3-metil-1-piperaciniil]metil]fenoxi]acético

10 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (e).

MS: APCI (-vo): 477 (M-H)

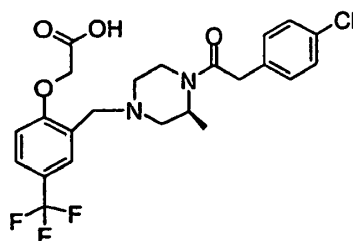
RMN de ^1H (CDCl_3 a 50 °C) δ 8,39 (1H, s ancho), 7,25 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,58 (2H, q), 3,62 (2H, q), 3,4 (1H, s ancho), 3,13 (1H, t), 2,82 (2H, s ancho), 2,45 (1H, ancho), 1,99 (1H, s ancho), 1,48 (6H, 2 x s) y 1,24 (3H, s ancho).

15 Ejemplo 104**Ácido [4-cloro-2-[[[(3S)-4-[2(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1-piperaciniil]metil]fenoxi]acético**

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando el producto del Ejemplo 89, parte (e) y cloruro de 4-metoxi-bencenoacetilo.

20 MS: APCI (-vo): 447 (M-H)

RMN de ^1H (CDCl_3 a 50 °C) δ 8,36 (1H, s ancho), 7,24 (2H, m), 7,07 (2H, m), 6,82 (3H, m), 4,58 (2H, q), 4,45 (1H, s ancho), 3,95 (1H, s ancho), 3,78 (3H, s), 3,61 (2H, d), 3,59 (2H, q), 3,35 (1H, s ancho), 2,97 (1H, d), 2,87 (1H, d), 2,42 (1H, d), 2,16 (1H, t) y 1,28 (3H, d).

Ejemplo 105**25 Ácido [2-[[[(3S)-4-[2(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperaciniil]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético**

a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-[[2-[2-(1,1-dimeteletoxi)-2-oxoetoxi]-5-(trifluorometil)fenil] metil]-2-metil-1-piperazino-carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89 parte (d), utilizando los productos del Ejemplo 1 parte (d) y del Ejemplo 89 parte (c).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,59 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 4,76 (2H, s), 4,2 (1H, s ancho), 3,82 (1H, d), 3,61 (2H, s), 3,13 (1H, t), 2,78 (1H, d), 2,62 (1H, d), 2,09 (2H, m), 1,46 (9H, m) y 1,29 (3H, d).

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido [2-[[[(3S)-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético, sal TFA

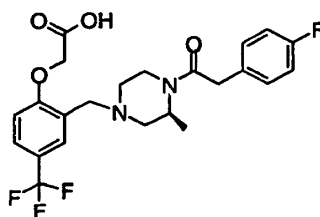
- 10 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 89 parte (e) usando el producto de la parte (a).

c) Ácido [2-[[[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético

El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89 parte (g), usando cloruro de 4-clorofenilacetilo y el producto de la parte (b).

MS: APCI (-vo): 483 (M-H)

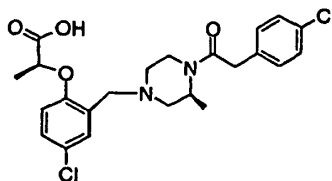
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,87 (1H, s ancho), 7,55 (2H, s), 7,26 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,98 (1H, d), 4,67 (2H, q), 4,48 (1H, s ancho), 4,00 (1H, s ancho), 3,73 (2H, q), 3,66 (2H, s), 3,36 (1H, s ancho), 3,00 (1H, d), 2,89 (1H, d), 2,45 (1H, d), 2,25 (1H, d) y 1,31 (3H, d).

Ejemplo 106**Ácido [2-[[[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético**

- 20 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (f) y el Ejemplo 89, parte (g), usando cloruro de 4-clorofenilacetilo y el producto del Ejemplo 105, parte (b).

MS: APCI (-vo): 467 (M-H)

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,54 (2H, m), 7,37 (1H, s ancho), 7,16 (2H, m), 6,98 (3H, m), 4,66 (2H, q), 4,61 (1H, s ancho), 3,87 (1H, s ancho), 3,73 (2H, q), 3,66 (2H, s), 3,36 (1H, s ancho), 3,00 (1H, d), 2,90 (1H, d), 2,45 (1H, d), 2,25 (1H, t) y 1,28 (3H, d).

Ejemplo 107**Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]fenoxi]propanoico**

- 30 **a) Éster metílico del ácido (2S)-2-(4-cloro-2-formilfenoxi)-propanoico**

En un matraz se cargaron (R)-(+)-lactato de metilo (3,33 g) y acetonitrilo (16,7 ml) y la solución resultante se enfrió a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregó trietilamina (4,9 ml). Se agregó hidrocloreuro de trietilamina (0,31 g). Se agregó, gota a gota, a la mezcla de reacción (durante 40 min) una solución de cloruro de *para*-toluenosulfonilo (5,8 g) disuelto en acetonitrilo

(16,7 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de completar la adición, se formó un precipitado que se filtró. Adicionalmente, el filtrado se diluyó con acetonitrilo (55 ml) para dar el éster metílico del ácido (2R)-2-(4-metilfenoxi)-propanoico. La solución se trató con carbonato de potasio (5 g) y 5-cloro-2-hidroxi benzaldehído. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 32 h, se enfrió a 20 °C, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con terc.-butil-metil-éter (250 ml). La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 5-20% EtOAc/hexano como eluyente), para dar el compuesto del subtítulo (5,3 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 10,49 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,44 (1H, d), 6,8 (1H, d), 4,87 (1H, q), 3,77 (3H, s), y 1,7 (3H, d).

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (2S)-4-[[5-cloro-2-[(1S)-2-metoxi-1-metil-2-oxoetoxi]fenil]metil]-2-metil-1-piperazino-carboxílico

Se disolvieron el producto de la parte (a) y el producto del Ejemplo 89 parte (c) en metanol y se agregó un exceso de MgSO₄. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (1,5 g). Después de 2 h se agregó borohidruro triacetoxi sódico adicional (1,5 g) y se agitó durante 1 h. Entonces, se agregó borohidruro triacetoxi sódico (0,5 g) y el metanol se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo (EtOAc x 3), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, usando 3:1 hexano/éter como eluyente), para dar el compuesto del subtítulo (0,85 g).

MS: ESI (-vo): 426 (M-H)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,43 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 4,74 (1H, q), 4,25-4,16 (1H, m), 3,82 (1H, d), 3,74 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,13 (1H, dt), 2,77 (1H, d), 2,63 (1H, d), 2,24 (1H, dd), 2,1 (1H, dt), 1,61 (3H, d), 1,46 (9H, s) y 1,7 (3H, d).

c) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico, sal TFA

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 89 parte (e) usando el producto de la parte (b).

d) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89 parte (f), usando el producto de la parte (c) y cloruro de 4-clorofenilacetilo.

MS: ESI (+vo): 478 (M+H)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,4 (1H, s), 7,34-7,25 (2H, m), 7,23-7,07 (3H, m), 6,62 (1H, d), 4,84-4,68 (1H, m), 4,73 (1H, q), 4,43 (1H, d), 4,06 (1H, s), 3,73 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,51 (2H, s), 3,33 (1H, t), 3,01 (1H, t), 2,84 (1H, d), 2,78-2,6 (1H, m), 1,6 (3H, d) y 1,28 (3H, d).

e) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]fenoxi]propanoico

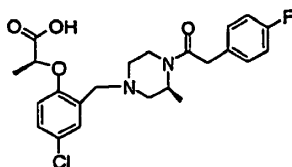
Se disolvió el producto de la parte (d) (50 mg) en THF (2 ml) y metanol (2 ml). Se agregó NaOH 1 M (0,1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 días y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título (41 mg).

MS: APCI (+vo): 465 (M+H)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,35 (2H, d), 7,3-7,19 (3H, m), 7,11 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 4,6-4,48 (1H, m), 4,24-4,1 (2H, m), 3,68 (2H, s), 3,46 (2H, s), 3,32-3,25 (1H, m), 2,96-2,66 (2H, m), 2,13-2 (1H, m), 1,94 (1H, t), 1,33 (3H, d) y 1,26-1,13 (3H, m)

Ejemplo 108

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]fenoxi]propanoico



a) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]fenoxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89 parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y cloruro de 4-fluorofenilacetilo.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,38 (1H, d), 7,31-7,15 (2H, m), 7,12 (1H, dd), 7,07-6,94 (2H, m), 6,62 (1H, d), 4,87-4,71 (1H, m), 4,73 (1H, qs), 4,00-3,97 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,65-3,51 (2H, m), 3,43-3,27 (1H, m), 2,92-2,61 (2H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 1,59 (3H, d) y 1,27 (3H, d).

b) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]fenoxi]propanoico

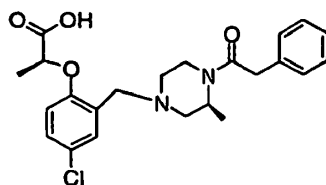
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a).

- 10 MS: APCI (+vo): 449 (M+H)

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,37 (1H, d), 7,24 (3H, dd), 7,12 (2H, t), 6,9 (1H, d), 4,77 (1H, q), 4,63-4,52 (1H, m), 4,27-4,17 (1H, m), 3,81-3,71 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,62-3,49 (2H, m), 2,88-2,72 (2H, m), 2,21 (1H, dd), 2,11-1,99 (1H, m), 1,46 (3H, d) y 1,25-1,13 (3H, m).

Ejemplo 109

- 15 **Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacil]metil]fenoxi]propanoico;**

**a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (3S)-3-metil-1-piperazino-carboxílico**

- 20 Se agregó trietilamina (2,85 ml) a una solución de (S)-2-metil piperazina (1 g) en metanol (25 ml), seguida de la adición en porciones de anhídrido de BOC (2,18 g). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h, y se concentró al vacío. Se distribuyó el residuo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró entonces al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo como eluyente, luego una mezcla 90:10:1 de acetato de etilo: metanol: amoníaco) para dar el compuesto del subtítulo (1,3 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 4,03-3,85 (2H, m), 2,95 (1H, d), 2,86-2,65 (3H, m), 2,5-2,3 (1H, m), 1,48 (9H, s) y 1,05 (3H, d).

b) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido (3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperazino-carboxílico

- 25 Se cargaron en un matraz el producto de la parte (a) (0,734 g), hidrógeno-carbonato sódico (0,769 g), DCM (6 ml) y agua (6 ml), y se agitó vigorosamente. Se agregó, gota a gota, cloruro de fenilacetilo (775 μl) y se agitó durante 4 h, se diluyó con DCM, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron (MgSO_4) y a continuación se concentraron al vacío para dar el compuesto del subtítulo (1,07 g).

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,32 (2H, t), 7,28-7,18 (3H, m), 4,87-4,76 (1H, m), 4,49-4,38 (1H, m), 4,1-3,92 (1H, m), 3,87-3,68 (2H, m), 3,01-2,81 (2H, m), 2,8-2,68 (1H, m), 2,62-2,5 (1H, m), 1,45 (9H, s) y 1,18-1,05 (3H, m).

c) (2S)-2-metil-1-(fenilacetil)-piperazina

Se agregó TFA (5 ml) a una solución del producto de la parte (b) (1,07 g) en DCM (10 ml) y se agitó durante 1 h. Se agregó tolueno y la mezcla de reacción se concentró al vacío, y entonces se trituró con éter para dar el compuesto del subtítulo (0,99 g).

- 35 **d) Éster metílico el ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacil]metil]fenoxi]propanoico**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 107, parte (b), usando el producto del Ejemplo 107 parte (a) (0,25 g) y el producto de la parte (c) (0,34 g).

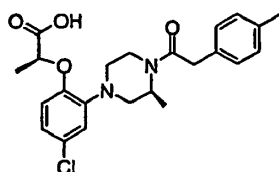
MS: ESI (+vo): 445 (M+H)

e) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (d).

MS: APCI (+vo): 431 (M+H)

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,34-7,17 (6H, m), 7,1 (1H, dd), 6,73 (1H, t), 4,6-4,51 (1H, m), 4,24-4,1 (2H, m), 3,73 (1H, d), 3,47-3,33 (2H, m), 3,24-3,15 (1H, m), 2,91-2,59 (3H, m), 2,04 (1H, dd), 1,91 (1H, t), 1,33 (3H, d) y 1,21-1,14 (3H, m).

Ejemplo 110**Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

10 **a) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89 parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y cloruro de 4-metilfenilacetilo.

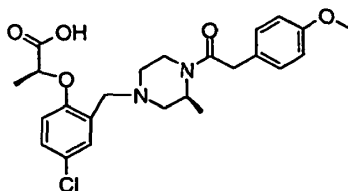
MS: ESI (+vo): 459 (M+H)

15 **b) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a). El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

MS: APCI (+vo): 445 (M+H)

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,42-7,35 (2H, m), 7,20-7,06 (5H, m), 5-3,9 (3H, m), 3,83-3,67 (3H, m), 3,64-3,39 (2H, m), 3,26-3,03 (2H, m), 2,8-2,66 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,58 (2H, s), 3,62-3,49 (2H, m), 2,88-2,72 (2H, m), 2,21 (1H, dd), 2,11-1,99 (1H, m), 1,46 (3H, d) y 1,41-1,25 (3H, m).

Ejemplo 111**Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1 piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

25 **a) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89 parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y cloruro de 4-metoxifenilacetilo.

MS: ESI (+vo): 475 (M+H)

30 **b) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1 piperacini]metil]fenoxi]propanoico**

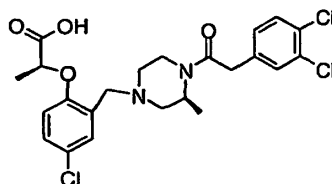
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a). El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

MS: APCI (-vo): 459 (M-H)

RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,37 (2H, d), 7,22-7,08 (3H, m), 6,88 (2H, d), 5,03-4,85 (2H, m), 4,59-4,41 (2H, m), 4,02-3,88 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,64-3,37 (2H, m), 3,20-3,01 (2H, m), 2,69 (1H, t), 1,57 (3H, d), y 1,38-1,29 (3H, m).

5 Ejemplo 112

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1 piperacini]metil]fenoxi]propanoico



a) Cloruro de 3,4-diclorofenil acetilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 3,4-diclorofenil-acético.

10 b) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89, parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y el producto de la parte (a).

MS: ESI (+vo): 514.9 (M+H)

15 c) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1 piperacini]metil]fenoxi]propanoico

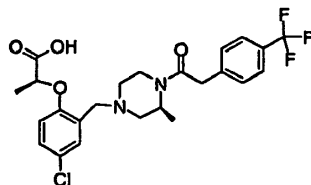
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a). El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

MS: APCI (-vo): 499 (M-H)

20 RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,49-7,33 (4H, m), 7,22-7,07 (2H, m), 5,03-4,81 (2H, m), 4,59-4,38 (2H, m), 4,03-3,57 (4H, m), 3,54-3,39 (1H, m), 3,13 (2H, d), 2,85-2,68 (1H, m), 1,59 (3H, d), y 1,46-1,33 (3H, m).

Ejemplo 113

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico



a) Cloruro de 4-(trifluorometil)-bencenoacetilo

25 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 4-trifluorometilfenil-acético.

b) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

30 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89, parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y el producto de la parte (a).

MS: ESI (+vo): 513 (M+H)

c) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

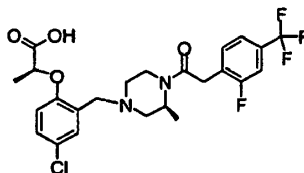
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a). El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

5 MS: APCI (-vo): 497 (M-H)

RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,63 (2H, d), 7,50-7,34 (4H, m), 7,11 (2H, d), 5,05-4,87 (2H, m), 4,61-4,4 (2H, m), 4,07-3,82 (3H, m), 3,77 (1H, d), 3,72-3,58 (1H, m), 3,14 (2H, d), 2,84-2,69 (1H, m), 1,59 (3H, d) y 1,46-1,39 (3H, d).

Ejemplo 114

10 **Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]-propanoico**



a) Cloruro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)-bencenoacetilo

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 2-fluoro-4-trifluorometilfenil-acético.

b) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89, parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y el producto de la parte (a).

20 MS: ESI (+vo): 531 (M+H)

c) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico

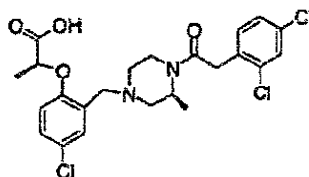
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a).

MS: APCI (-vo): 515 (M-H)

25 RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,51-7,36 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,97 (1H, q), 4,67-4,41 (2H, m), 4,11-3,98 (1H, m), 3,95-3,86 (2H, m), 3,85-3,7 (2H, m), 3,54 (1H, d), 3,24-3,16 (2H, m), 2,98-2,82 (1H, m), 1,6 (3H, d) y 1,48-1,37 (3H, m).

Ejemplo 115

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico



a) Cloruro de 2,4-dicloro-bencenoacetilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 2,4-diclorofenil-acético.

b) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]metilfenoxi]propanoico

- 5 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89, parte f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y el producto de la parte (a).

MS: ESI (+vo): 515 (M+H)

c) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]metilfenoxi]propanoico

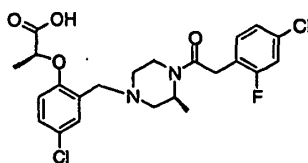
- 10 El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a). El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

MS: APCI (-vo): 499 (M-H)

RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,50-7,37 (2H, m), 7,37-7,22 (3H, m), 7,08 (1H, d), 4,99-4,83 (1H, m), 4,06-3,91 (1H, m), 3,90-3,61 (4H, m), 3,50-3,34 (1H, m), 3,14 (1H, d), 3,07 (1H, d), 2,86-2,65 (1H,m), 1,59 (3H, d) y 1,46-1,33 (3H, m).

Ejemplo 116

- 15 **Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]metilfenoxi]propanoico**

**a) Cloruro de 4-cloro-2-fluoro-bencenoacetilo**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 4-cloro-2-fluorofenil-acético.

- 20 **b) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]metilfenoxi]propanoico**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89, parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y el producto de la parte (a).

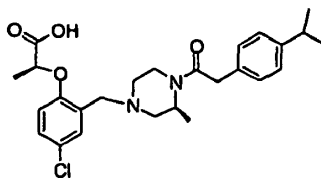
MS: ESI (+vo): 497 (M+H)

- 25 **c) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacil]metilfenoxi]propanoico**

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a).

MS: APCI (-vo): 481 (M-H)

- 30 RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,41 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,25 (1H, t), 7,2-7,15 (2H, m), 7,09 (1H, d), 4,98-4,83 (1H, m), 4,6-4,37 (2H, m), 4,04-3,92 (1H, m), 3,89-3,63 (4H, m), 3,49-3,4 (1H,m), 3,19-3,06 (2H, m), 2,89-2,65 (1H, m), 1,59 (3H, d) y 1,50-1,33 (3H, m).

Ejemplo 117**Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]-1-piperacini]]metilfenoxi]propanoico****a) Cloruro de 4-(1-metiletil)-bencenoacetilo**

- 5 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 90 parte (a) usando ácido 4-isopropilfenil-acético, y se utilizó directamente si caracterización adicional.

b) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]-1-piperacini]]metilfenoxi]propanoico

- 10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 89, parte (f), usando el producto del Ejemplo 107 parte (c) y el producto de la parte (a).

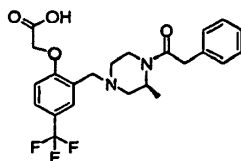
MS: ESI (+vo): 487 (M+H)

c) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]-1-piperacini]]metilfenoxi]propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (a). El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

- 15 MS: APCI (-vo): 471 (M-H)

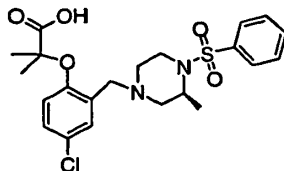
RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,41-7,28 (2H, m), 7,23-7,11 (4H, m), 7,08 (1H, d), 5,02-4,91 (1H, m), 4,59-4,28 (2H, m), 4,00-3,88 (1H, m), 3,82-3,68 (3H, m), 3,63-3,39 (2H, m), 3,13-3,00 (2H, m), 2,92-2,82 (1H, sept), 2,64 (1H, t), 1,57 (3H, d), 1,39-1,27 (3H, m) y 1,22 (6H, d).

Ejemplo 118**20 Ácido [2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]]-4-(trifluorometil)metilfenoxi]acético**

El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 89, parte (d), usando el producto del Ejemplo 109 parte (c) y el producto del Ejemplo 1 parte (d). La hidrólisis del éter se llevó a cabo por el método del Ejemplo 88 parte (f).

MS: APCI (+vo): 451 (M+H)

- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,71 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,30 (2H, m), 7,21 (3H, m), 7,05 (1H, d), 4,72 (2H, s), 4,56 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,81-3,52 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,23 (1H, m), 2,93-2,59 (2H, m), 2,02 (2H, m) y 1,17 (3H, d).

Ejemplo 119**Ácido 2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metilfenoxi]-2-metil-propanoico****a) Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-metil-propanoico**

- 5 En un matraz se cargaron 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (0,626 g), 1,2-bromoisobutirato de etilo (0,59 ml), DMF (4 ml) y carbonato de cesio (1,3 g) y se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, hidrógeno-carbonato sódico, salmuera, y se secó (MgSO₄) y concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0,679 g).

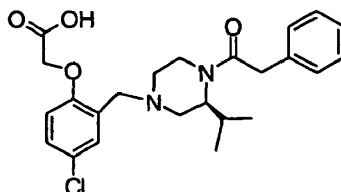
RMN de ¹H (CDCl₃) δ 10,43 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 4,24 (2H, q), 1,68 (6H, s) y 1,24 (3H, t).

b) Ácido 2-(4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil fenoxi]-2-metil-propanoico

- 10 En un matraz se cargaron los productos de la parte (a) (0,242 g), el producto del Ejemplo 59 parte (b) (0,248 g), MgSO₄ (0,54 g) y THF (3 ml), y se agitó durante 6 h. Se agregó borohidruro triacetoxi sódico (0,57 g) y se agitó durante 16 h. La mezcla se distribuyó entre carbonato sódico 2 M y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró entonces al vacío. El residuo se purificó por resina SCX, eluyendo con acetonitrilo y, a continuación, metanol, y por último amoniaco 7 N en metanol. Las fracciones básicas se concentraron y se purificaron adicionalmente por cromatografía (sílice, 50% éter/ isohexano como eluyente para dar un aceite incoloro. El aceite (92 mg) se disolvió en THF (2 ml) y se trató con NaOH 6.25 M (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días, se extinguió con ácido acético al 15 %, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró entonces al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (38 mg).

MS: APCI (+vo): 467 (M+H).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,8 (2H, d), 7,63 (3H, m), 7,26 (1H, d), 7,17 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 3,99 (1H, m), 3,56 (1H, d), 3,42-3,10 (4H, m), 2,68 (1H, d), 2,00 (1H, dd), 1,89 (1H, td), 1,44 (6H, s) y 1,08 (3H, d).

Ejemplo 120**Ácido [4-cloro-2-[(3S)-3-(1-metiletil)-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético****a) (3S)-3-(1-metiletil)-1-(fenilmetil)-2,5-piperazinadiona**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 69 parte (a) utilizando N-Boc-L-valina.

MS: ESI (+vo): 247 (M+H)

- 30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39-7,24 (5H, m), 7,01-6,92 (1H, m), 4,76 (1H, d), 4,46 (1H, d), 3,94 (1H, m), 3,83 (2H, d), 2,47 (1H, m), 1,04 (3H, d) y 0,89 (3H, d).

b) (3S)-3-(1-metiletil)-1-(fenilmetil)-piperazina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 69 parte (b) usando el producto de la parte (a).

MS: ESI (+vo): 219 (M+H)

c) (2S)-2-(1-metiletil)-1-(fenilacetil)-4-(fenilmetil)-piperazina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 109 parte (b) usando el producto de la parte (b).

5 **d) (2S)-2-(1-metiletil)-1-(fenilacetil)-piperazina**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 69 parte (d) usando el producto de la parte (c).

MS: ESI (+vo): 247 (M+H)

e) Ácido [4-cloro-2-[[3(S)-3-(1-metiletil)-4-(fenilacetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]acético

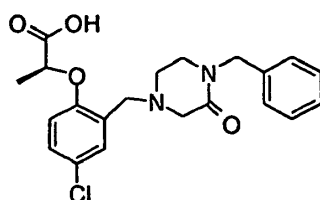
10 El compuesto del título se preparó por los métodos del Ejemplo 89, parte (d) y el Ejemplo 88, parte (f), usando el producto del Ejemplo parte (d) y el producto del Ejemplo 13 parte (a).

MS: APCI (+vo): 445 (M+H)

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,36 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,25 (5H, m), 6,9 (1H, d), 4,61 (2H, s), 4,35-4,07 (1H, m), 3,8-3,44 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,18-2,67 (3H, m), 2,52-2,4 (1H, m), 2,39-2,27 (1H, m), 2,00-1,78 (2H, m), 0,84 (3H, m), y 0,70 (3H, m).

Ejemplo 121

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[3-oxo-4-(fenilmetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]- propanoico



a) Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 3-oxo-4-(fenilmetil)-1-piperazino-carboxílico

20 Se agregó hidruro sódico (88 mg, 60% en peso) en porciones a una solución de 4-BOC-piperazinona (400 mg) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se agregó, gota a gota, bromuro bencílico (262 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió con metanol y se diluyó con agua y, a continuación, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y se purificó el residuo por cromatografía (sílice, 20% éter/ hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (429 mg).

25

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,37-7,24 (5H, m), 4,63 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,58 (2H, t), 3,25 (2H, t) y 1,46 (9H, s).

b) 1-(fenilmetil)-2-piperazinona

Se agitó el producto de la parte (a) (420 mg) en TFA (10 ml) durante 30 min, y seguidamente se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite (415 mg).

30 MS: ESI (+vo): 191 (M+H)

c) Éster metílico del ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[3-oxo-4-(fenilmetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico

35 En un matraz, se cargaron el producto del Ejemplo 107 parte (a) (135 mg), el producto de la parte (b) y MgSO₄ (xs) en THF (10 ml), y se calentó a 50°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó borohidruro triacetoxi sódico (1 equivalente) y, luego, se agregaron 0,5 equivalentes después de 1 hora. La reacción se agitó durante 1 hora más, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (x3), se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, éter como eluyente), para dar el compuesto del subtítulo (20 mg).

d) Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[3-oxo-4-(fenilmetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]- propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 107 parte (e) usando el producto de la parte (c).

MS: APCI (-vo): 401 (M-H)

5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,39 (1H, d), 7,37-7,25 (6H, m), 7,04 (1H, d), 4,9-4,84 (1H, m), 4,65 (2H, q), 4,28 (1H, d), 3,82 (1H, d), 3,72 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,52-3,4 (2H, m), 3,24-3,10 (2H, m) y 1,60 (3H, d).

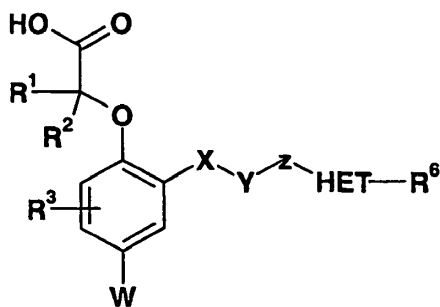
Datos Farmacológicos**Ensayo de enlace al ligando**

10 Se adquirió [^3H]PGD₂ de Perkin Elmer Life Sciences, con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los restantes reactivos químicos tuvieron grado analítico. Las células HEK que expresaron rhCRTh2 / G α 16 se mantuvieron de manera rutinaria en DMEM que contuvo Suero Bovino Fetal al 10% (HyClone), 1mg/ml 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, n° 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 membranas enfriado con hielo [HEPES 20 mM (pH 7,4), ditiotreitolo 0,1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,1 mM, y bacitracina 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$]. Las células se sedimentaron por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4 °C, se volvieron a poner en suspensión en la mitad el volumen original de tampón de homogeneización de membranas fresco y se destruyeron usando un homogeneizador Polytron en rupturas de 2 x 20 segundos manteniendo siempre el tubo en hielo. Las células sin romper se eliminaron mediante centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4 °C y la fracción de las membranas se sedimentó mediante centrifugación a 90000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento final se volvió a poner en suspensión en 4 ml de tampón de homogeneización de membranas por fábrica de células usada y se determinó el contenido de proteínas. Las membranas se almacenaron a -80°C en alcuotas adecuadas. Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas NBS Corning de fondo transparente, blancas y de 96 pocillos (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de células HEK que contenían CRTh2 se revistieron sobre esferas SPA PVT WGA (Amersham). Para revestir las membranas se incubaron con esferas, de forma típica a 25 μg de proteína de membrana por mg de esferas, a 4 °C con agitación constante durante la noche (Se determinaron las concentraciones óptimas de recubrimiento para cada lote de membranas). Las perlas se aglomeraron por centrifugación (800xg durante 7 minutos a 4°C), se lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50mM pH 7,4 que contuvo cloruro de magnesio 5mM) y, por último, se resuspendieron en tampón de ensayo a una concentración de perlas de 10 mg/ml. Cada ensayo contuvo 20 μl de [^3H]PGD₂ 6,25 nM, 20 μl de perlas SPA saturadas de membrana tanto en tampón de ensayo como en 10 μl de solución del compuesto o 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de fijación inespecífica (Cayman Chemical Company). Los compuestos y DK-PGD₂ se disolvieron en DMSO y se diluyeron en el mismo disolvente hasta 100x la concentración final requerida. 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 se sometió a recuento en un contador de escintilación líquida Wallac Microbeta (1 minuto por pocillo). Los compuestos de la fórmula (I) tienen un valor de CI₅₀ menor que (<) 10 μM .

40 De manera específica, el Ejemplo 42 tiene un valor de pCI₅₀ de 6,88, el Ejemplo 7 tiene un valor de pCI₅₀ de 7,05, el Ejemplo 57 tiene un valor de pCI₅₀ de 8,3, y el Ejemplo 91 tiene un valor de pCI₅₀ de 7,8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

5 R¹ y R² significan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o un grupo alquilo C₁₋₆, en donde los últimos cuatro grupos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, NR⁹R¹⁰, OR⁸, S(O)_nR⁷ (en donde n es 0, 1 o 2);

o

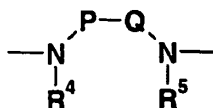
10 R¹ y R² pueden formar juntos un anillo de 3-8 miembros que contiene, opcionalmente, uno o múltiples átomos seleccionados de O, S, NR¹¹ y que, en sí mismo, está sustituido opcionalmente con uno o múltiples alquilos C₁-C₃ o halógenos;

15 W es halógeno, ciano, nitro, SO₂R⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, OR⁸, o alquilo C₁₋₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁸ y NR⁷R⁸, S(O)_nR⁵, en donde n es 0, 1 o 2.

R³ es uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO₂R⁷, OR⁸, SR⁷, SOR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR¹¹SO₂R⁷, NR¹¹CO₂R⁷, NR¹¹COR⁷ o alquilo C₁₋₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁸ y NR⁹R¹⁰, S(O)_nR⁷, en donde n es 0, 1 o 2;

20 X significa un enlace, o alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁶ y NR⁷R⁸, S(O)_nR⁵, en donde n es 0, 1 o 2;

Y significa una diamina del tipo siguiente:-



25 R⁴ y R⁵ significan independientemente hidrógeno, SO₂R⁷, C(O)R⁷, CO₂R⁷ y alquilo C₁-C₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de arilo, heteroarilo, halógeno, OR⁸ y NR⁹R¹⁰, S(O)_nR⁷, en donde n es 0, 1 o 2;

30 R⁴ y R⁵ están unidos entre sí, o uno de R⁴ y de R⁵ están unidos a P o Q para formar un anillo heterocíclico de 3-10 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno endocíclico;

- 5 P y Q significan independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de (=O), halógeno, OR⁸ y NR⁹R¹⁰, S(O)_nR⁷ (en donde n es 0, 1 o 2), alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo (en donde estos dos últimos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁸ y NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, S(O)_nR⁷, en donde n es 0, 1 o 2);
- Z significa un enlace, (CR¹²)_n-C(O), (CR¹²)_n-S(O)_n, C(O)(CR¹²)_n, o S(O)₂(CR¹²)_n, S(O)₂N(CR¹²)_n, en donde n= 0, 1 o 2;.
- HET significa arilo o heteroarilo;
- 10 R⁶ significa uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, COR⁷, CO₂R⁸, SO₂R⁷, OR⁸, SR⁸, SOR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁸SO₂R⁷, NR⁸CO₂R⁸, NR⁸COR⁷, NR⁸CONR⁹R¹⁰, NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, arilo, heteroarilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁₋₆, en donde los cuatro últimos grupos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, CN, OR⁸, NR⁹R¹⁰, S(O)_nR⁷ (en donde n es 0, 1 o 2), CONR⁹R¹⁰, NR⁸COR⁷, SO₂NR⁹R¹⁰ y NR⁸SO₂R⁷;
- 15 R⁷ significa un alquilo C₁-C₆, un arilo o un grupo heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con átomos de halógeno, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵;
- R⁸ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un arilo o un grupo heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con átomos de halógeno, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵;
- 20 R⁹ y R¹⁰ significan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁₋₆, en donde los dos últimos grupos están sustituidos opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, OR⁸ y NR¹⁴R¹⁵, S(O)_nR⁶ (en donde n = 0, 1 o 2), CONR⁷R⁸, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁷R⁸ y NR⁶SO₂R⁵;
- o
- 25 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o múltiples átomos seleccionados de O, S(O)_n (en donde n = 0, 1 o 2), NR¹³, y en sí mismo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃;
- R¹¹ significa un átomo de hidrógeno, C(O)R⁹, alquilo C₁-C₆, un arilo o un grupo heteroarilo (en donde estos tres últimos pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno);
- 30 R¹² significa uno o múltiples de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, en donde este último está sustituido opcionalmente con uno o múltiples sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, NR¹⁴R¹⁵, OR⁸, S(O)_nR⁷ (en donde n es 0, 1 o 2);
- R¹³ significa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -CO-alquilo C₁-C₄, COY-alquilo C₁-C₄ en donde Y es O o NR⁷; y
- R¹⁴ y R¹⁵ significan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄
- o
- 35 R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o múltiples átomos seleccionados de O, S(O)_n (en donde n = 0, 1 o 2), NR¹³, y en sí mismo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃;
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es piperizina, piperizina sustituida con alquilo (tal como metil-, etil- o propil-piperizina), piperazinona, imidazolidina, homopiperazina, aminopirrolidina, aminoazetidina y aminopiperidina.
- 40 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que W es halógeno, CF₃, CN o alquilo C₁-C₆.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ y R² son independientemente hidrógeno o metilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es hidrógeno o halógeno.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es un enlace o CH₂;
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el grupo Z es SO₂, SO₂CH₂, C(O)CH₂, C(O)C(Me)₂, C(O) o C(O)CH₂CH₂.
- 5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁶ es uno o múltiples de los sustituyentes seleccionados de halógeno, hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (sustituido opcionalmente con uno o múltiples átomos de halógeno), alcoxi (el grupo alquilo está sustituido opcionalmente con átomos de halógeno), nitro, ciano o SO₂-alquilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de:
- 10 Ácido [2-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-(fenil-sulfonil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[4-[[4-cianofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-[(2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-[(2-metilfenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- 15 Ácido [2-[[4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[hexahidro-4-[[4-(metoxifenil)sulfonil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-[(4-cianofenil)sulfonil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-clorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [4-cloro-2-[4-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-clorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 30 Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[2-nitrofenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 5 Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-clorofenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-clorofenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[(4-clorofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-(1-oxo-3-fenilpropil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 10 Ácido [3-cloro-2-[[4-[(4-clorofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-cloro-2-[[4-[(4-clorofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Sal trifluoroacetato del ácido [4-cloro-2-[1-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]etil]fenoxi]acético;
- Sal trifluoroacetato del ácido [2-[1-(4-benzoil-1-piperacini)etil]-4-clorofenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[1-[(fenilmetil)sulfonil]-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético;
- 15 Ácido [4-cloro-2-[[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]- acético;
- Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[4-(fenilacetil)-1-piperacini]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[(4-benzoil-1-piperacini)metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- 20 Ácido [2-[[4-(2-tienilacetil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-fluorofenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-metilfenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-metilfenil]metil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[2-piridinilmetil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [4-cloro-2-[[4-[[3-piridinilmetil]sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-metilfenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-fluorofenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-[[4-metoxifenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;

- Ácido [4-cloro-2-[[4-(3-piridinilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-(4-cianofenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[2-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 5 Ácido [4-cloro-2-[[2*R*]-2-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 10 Ácido [4-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-[(fenilmetil)-sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 15 Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[(4-benzoil-3-metil-1-piperacini)metil]-4-clorofenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[2,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[4-(1-oxo-2-fenilpropil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-etil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-3-etil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido (cis)-[4-cloro-2-[[2,3-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-4-(fenilsulfonil)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3*S*]-4-(fenilacetil)-3-propil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [4-cloro-2-[[3*R*,5*S*]-3,5-dimetil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilsulfonil)-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-[(fenilacetil)sulfonil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[hexahidro-4-(fenilacetil)-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético;

- Ácido [4-fluoro-2-[4-(fenil)acetil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-fluoro-2-[[4-[(fenil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- 5 Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido (2S)-2-[4-fluoro-2-[[4-[(fenilmetil)sulfonil]-1-piperacini]metil]fenoxi]propanoico;
- Ácido [4-cloro-2-[[metil[1-(fenilsulfonil)-3-pirrolidinil]amino]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-ciano-2-[[3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-metil-2-[[3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 10 Ácido [2-[[3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)-fenoxi]acético;
- Ácido [4-(1-metiletil)-2-[[4-(fenilsulfonil)-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(2,4-difluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(3-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 15 Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(3-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(2-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 20 Ácido [4-cloro-2-[[3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético; c) Ácido (4-cloro-2-[[3S)-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- 25 Ácido [4-cloro-2-[[3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil]-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[[2(4-clorofenil)-2-metil-1-oxopropil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [4-cloro-2-[[3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;
- Ácido [2-[[3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacini]metil]-4-(trifluorometil)fenoxi]acético;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-clorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacilil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacilil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[(4-metilfenil)acetil]-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

5 Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-3-metil-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil]-3-metil-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

10 Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(2,4-diclorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-4-[(4-cloro-2-fluorofenil)acetil]-3-metil-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico;

Ácido 2-[(3S)-3-metil-4-(fenilacetil)-1-piperacilil]metil]-4-(trifluorometil)-metilfenoxi]acético;

Ácido 2-[4-cloro-2-[(3S)-3-metil-4-(fenilsulfonil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]-2-metil-propanoico;

15 Ácido [4-cloro-2-[(3S)-3-(1-metiletil)-4-(fenilacetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]acético;

Ácido (2S)-2-[4-cloro-2-[[3-oxo-4-(fenilmetil)-1-piperacilil]metil]fenoxi]propanoico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización terapéutica.

20 **11.** Un compuesto para usar en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por prostaglandina D2, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 9.

25 **12.** Un compuesto para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como asma y rinitis, en un paciente afectado o en riesgo de sufrir dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 9.