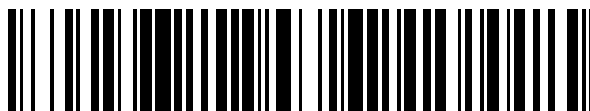


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 683**

51 Int. Cl.:
C07D 257/04 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07C 323/65 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06820474 .2**
96 Fecha de presentación: **12.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1963259**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Difenil-éteres, -amidas, -sulfuros y - metanos sustituidos para el tratamiento de la enfermedad respiratoria**

30 Prioridad:
15.12.2005 GB 0525477
13.04.2006 GB 0607409
26.07.2006 GB 0614787

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

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

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

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 380 683 T3

DESCRIPCIÓN

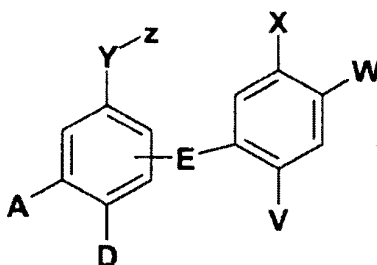
Difenil-éteres, -aminas, -sulfuros y -metanos sustituidos para el tratamiento de la enfermedad respiratoria

El presente invento se refiere a compuestos aromáticos sustituidos como compuestos farmacéuticos útiles para tratar trastornos respiratorios, composiciones farmacéuticas que los contienen, y procedimientos para su preparación.

Los compuestos que son activos en el receptor CRTH2 son conocidos en la técnica como potencialmente útiles para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD; del inglés, chronic obstructive pulmonary disease).

El documento WO2005018529 contiene compuestos relacionados que son ácidos fenoxiacéticos. Sin embargo, son muy ácidos y potencialmente propensos a la formación de metabolitos de acil-glucurónido. El presente invento describe nuevos bioisómeros de ácido en que se sustituye el grupo ácido carboxílico, que tienen propiedades físicas potencialmente diferentes.

Por lo tanto, en un primer aspecto, el invento proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en que:

A y D son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, fenilo y alquilo C₁₋₃, estando este último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno;

E es O, S, NR³ o CH₂;

V es halógeno, CN o alquilo C₁₋₃, estando este último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno;

W es seleccionado de entre SO₂R⁶ y COR⁴;

X es hidrógeno o CF₃;

Y es seleccionado de entre O-CR¹R², CR¹R² y CR¹R²CR¹R²;

Z es CONHSO₂R⁶;

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; o

R¹ y R² pueden formar conjuntamente un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, S, NR³ y él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₃, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o NR⁴R⁵;

R³ representa hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno;

R³ representa hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno;

R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, OR³ y NR⁷R⁸, arilo, heteroarilo, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), CONR⁷R⁸, NR³COR¹⁰, SO₂NR⁴R⁵ y NR³SO₂R⁹; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3-8

miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, N, S(O)_n (en que n = 0, 1 ó 2), NR³ y él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, OR³, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

5 R⁶ representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, OR³, CN, NR⁷R⁸, arilo, heteroarilo, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), CONR⁷R⁸, NR³COR¹⁰, SO₂NR⁴R⁵ y NR³SO₂R⁹;

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; o

10 R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₃;

R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con átomos de halógeno);

R¹⁰ representa hidrógeno, arilo, heteroarilo, OR₃, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno;

15 R¹¹ y R¹² representan independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₈, estando el último opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, OR³, =O o NR¹³R¹⁴; o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, S y NR³. Este anillo está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₃, halógeno, OR³ o NR¹³R¹⁴;

20 R¹³ y R¹⁴ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OR³, CN, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), CONR⁷R⁸, NR³COR¹⁰, SO₂NR⁴R⁵ y NR³SO₂R⁹; o

25 R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heteroarílico insaturado de 5-10 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, N, S(O)_n (en que n = 0, 1 ó 2), NR³ y él mismo opcionalmente sustituido con halógeno, CN, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), OR³, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₃, y

R¹⁵ representa uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, CN, OR³, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno,

30 con la condición de que:

- A y D no pueden ser ambos hidrógeno.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo o alquénilo o un componente alquilo o alquénilo en un grupo sustituyente puede ser lineal, ramificado o cíclico y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

35 Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, bifenilo y naftilo.

El 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 más heteroátomos seleccionados de entre 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 total o parcialmente saturado.

40 Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinoleína, isoquinoleína, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cínfolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, quinolona y 1,2-metilenodioxibenceno.

45 Los grupos arilo o heteroarilo como sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, OR⁷, SO₂R³, CONR⁷R⁸, SO₂NR⁴R⁵, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno y OR³.

Los ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos como para G incluyen, pero no se limitan a, oxazoles, imidazoles, tiazoles, isoxazoles, pirazoles, isotiazoles, oxadiazoles, tiadiazoles, triazoles, tetrazoles, oxatriazoles y tiatriazoles.

50 Los tautómeros e isómeros forman un aspecto del invento; en particular, cuando R¹⁵ es igual a hidroxilo, G incluirá

entonces todas las posibles formas tautómeras del mismo.

Preferiblemente, A y D son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno; muy preferiblemente, A y D son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno y CF₃.

- 5 Preferiblemente, A ese hidrógeno cuando D es halógeno o alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno; cuando D es hidrógeno, A es preferiblemente halógeno, fenilo o alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.

Preferiblemente, E es O o S.

Preferiblemente, Y es CR¹R².

- 10 Preferiblemente, W es SO₂R⁶.

Muy preferiblemente, W es SO₂metilo, SO₂etilo, SO₂arilo, SO₂CH₂arilo o SO₂CH₂heteroarilo.

Preferiblemente, tanto R¹ como R² son hidrógeno.

Preferiblemente, E está conectado al anillo aromático en posición meta con respecto a Y.

- 15 Preferiblemente, cuando Y es un enlace, A es entonces alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno; preferiblemente, D es hidrógeno.

Preferiblemente, cuando Y es un enlace, E es entonces O.

Preferiblemente, cuando Y es un enlace, V es entonces halógeno.

Preferiblemente, cuando Y es un enlace, R⁶ es entonces alquilo C₁₋₆.

Los compuestos preferidos del invento incluyen:

- 20 2-{2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-(trifluorometil)fenoxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{4-cloro-3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{3-cloro-5-[[2-fluoro-4-(fenilsulfonyl)fenil]tio]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-[3-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonyl]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonyl)acetamida
- 25 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{3-[4-(etilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-cloro-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida
- 30 2-{3-[2-cloro-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)propanamida
2-[3-{[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenil]tio}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(etilsulfonyl)acetamida
2-[3-{[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenil]tio}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonyl)acetamida
N-(terc-butilsulfonyl)-2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida
- 35 2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(isopropilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]acetamida
2-(4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]fenoxi)-N-(metilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida
2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida

N-(bencilsulfonyl)-2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida

N-(etilsulfonyl)-2-{3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida

2-{3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida

2-{5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]bifenil-3-il}-N-(etilsulfonyl)acetamida

5 2-{3-cloro-5-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-N-[(trifluorometil)sulfonyl]acetamida

2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(4-fluorobenzoi)fenoxi]fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]acetamida

2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida

2-{3-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]-5-fluorofenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida

2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida

10 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida

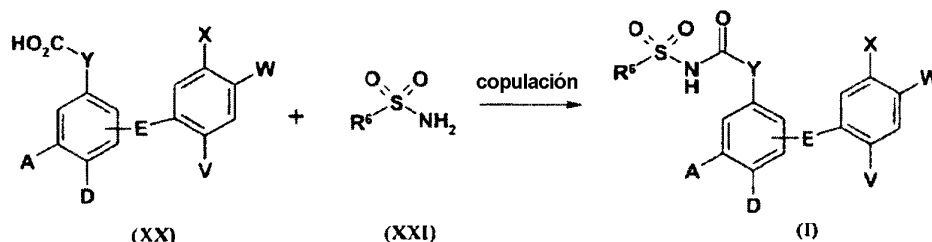
2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(isobutilsulfonyl)acetamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que el invento abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto del presente invento.

El anterior compuesto de fórmula (I) puede ser convertido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal por adición de base tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, terc-butilamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal por adición de ácido tal como hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

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

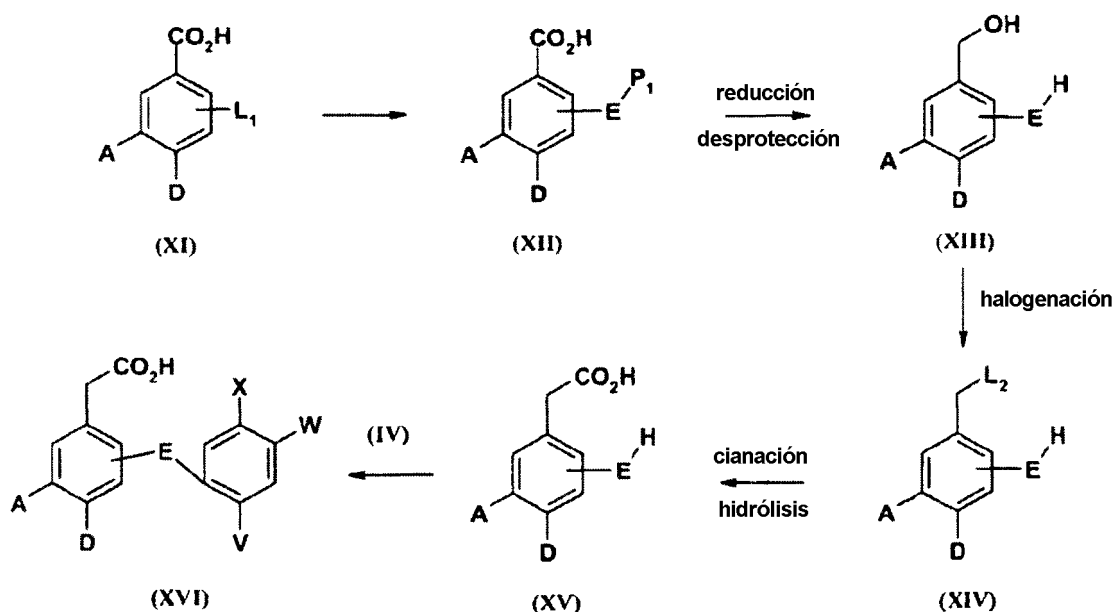
30 Los compuestos de fórmula (I) en que Z es $C(O)NHSO_2R^6$ pueden ser sintetizados del modo esbozado en el Esquema (1), en el que los compuestos de fórmula (XX) son convertidos en el cloruro de ácido utilizando un reactivo tal como cloruro de oxalilo y posteriormente son hechos reaccionar con una sulfonamida de fórmula (XXI) utilizando una base adecuada tal como la base de Hunig, en un disolvente adecuado tal como DCM. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XX) pueden ser directamente copulados con sulfonamidas de fórmula (XXI) usando un reactivo de copulación adecuado tal como PyBOP o HATU o CDI con una base adecuada tal como la base de Hunig o DBU, en un disolvente adecuado tal como DCM o THF.



Esquema (1)

35 Los compuestos de fórmula (XX) o derivados protegidos de los mismos en que Y es OCH_2 pueden ser preparados por los expertos en la técnica utilizando procedimientos bibliográficos o mediante los métodos descritos en el Documento WO2005018529.

40 Los compuestos de fórmula (XX) o derivados protegidos de los mismos en que Y es CH_2 pueden ser preparados del modo descrito a continuación en el Esquema (2):

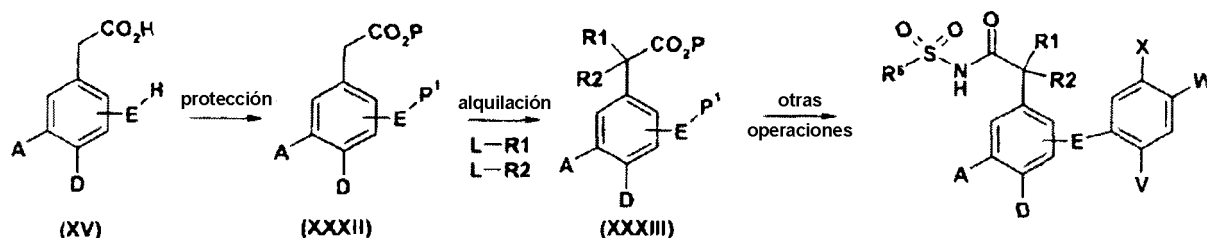


Esquema (2)

en que A, D, E, V, W y X son como se describieron para los compuestos de fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. L^1 es un adecuado grupo lábil tal como flúor o cloro. L^2 es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo. P^1 es un grupo protector adecuado, preferiblemente alquilo. El grupo L^1 contenido en los compuestos de fórmula (XI) es desplazado usando, por ejemplo, metóxido sódico en un disolvente polar, tal como DMPU o HMPA, a temperaturas elevadas para obtener compuestos de fórmula (XII). Cuando el grupo P^1 es alquilo, es desprotegido utilizando tribromuro de boro. El ácido es convertido en el alcohol bencílico usando un agente reductor adecuado, preferiblemente borano o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente orgánico adecuado tal como THF. El alcohol es luego halogenado usando cloruro de tionilo o bromuro de tionilo en un disolvente tal como DCM que contiene DMF. El halógeno es luego desplazado con cianuro de sodio o potasio a temperaturas elevadas en un disolvente tal como DMSO, y el nitrilo es hidrolizado con un reactivo adecuado tal como HBr para obtener compuestos de fórmula (XV). Los compuestos de fórmula (XV) son copulados con compuestos de fórmula (IV) del modo descrito en el Esquema (1), para obtener compuestos de fórmula (XVI).

Los compuestos de fórmula (XXI) o derivados protegidos de los mismos son comercialmente asequibles o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica utilizando procedimientos bibliográficos.

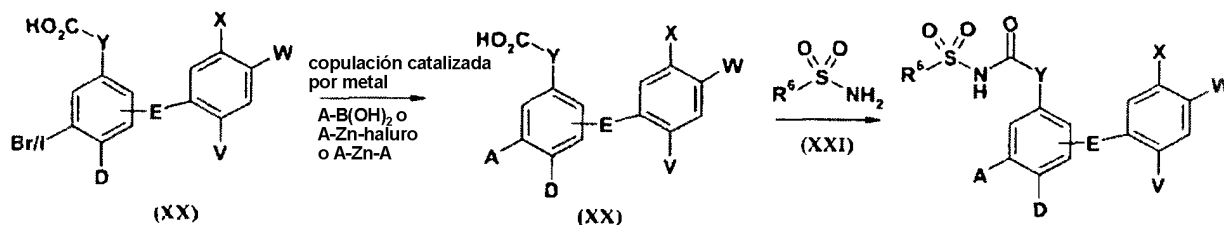
Los compuestos de fórmula (I) en que Y es CR^1R^2 y Z es $C(O)NHSO_2R^6$ pueden ser sintetizados de acuerdo con el Esquema (3):



Esquema (3)

en que A, D, E, V, W, X, R^1 y R^2 son como se describieron para los compuestos de fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. P es un grupo protector adecuado, tal como metilo, etilo o t-butilo. L es un grupo lábil adecuado, tal como halógeno. Los compuestos de fórmula (XV) son protegidos utilizando condiciones estándares tales como la reacción con metanol ácido o el tratamiento con yodometano en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como DMF, para obtener compuestos de fórmula (XXXII). La alquilación se lleva a cabo utilizando condiciones estándares tales como desprotonación con una base adecuada, tal como t-BuLi, n-BuLi o NaH, en un disolvente adecuado tal como THF, seguida de adición del agente alquilante a temperaturas adecuadas, normalmente de entre -78°C y 0°C , para obtener compuestos de fórmula (XXXIII). Las subsiguientes desprotección, copulación con compuestos de fórmula (IV) y formación de la sulfonamida se llevan a cabo utilizando métodos estándares como los anteriormente descritos.

Los compuestos de fórmula (I) en que A es CN, alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo y en que Z es C(O)NHSO₂R⁶ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XX) del modo esbozado en el Esquema (4):



Esquema (4)

en que A, D, E, V, W, X, Y y R⁶ son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. La reacción se lleva a cabo utilizando técnicas estándares de copulación catalizada por metales. Por ejemplo, las reacciones de copulación se pueden llevar a cabo haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XX) con un apropiado catalizador de paladio activado, tal como bisdifenilfosfinoferroceno paladio (II), y con el aducto de A y ácido borónico en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como tolueno, THF o dioxano. Las reacciones se llevan normalmente a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 80 °C. Alternativamente, las reacciones de copulación se pueden llevar a cabo haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIVa) con un apropiado catalizador de paladio activado, tal como bisdifenilfosfinoferroceno paladio (II), y con el aducto de A y zinc a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 80 °C, en un disolvente adecuado tal como tolueno, THF o dioxano. Se obtienen los compuestos de fórmula (I) por copulación con sulfonamidas de fórmula (XXI) del modo anteriormente descrito.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se pueden utilizar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de estados/enfermedades de animales humanos y no humanos que son exacerbados o causados por una producción excesiva o no regulada de PGD₂ y sus metabolitos.

Un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en el tratamiento de:

1. Tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas, que incluyen: asma, incluyendo asmas bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, provocada por ejercicio, provocada por fármacos (incluyendo la provocada por aspirina y por NSAID) y provocada por el polvo, tanto intermitentes como persistentes y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo las bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; enfermedad pulmonar del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica e infección crónica complicadas con fibrosis, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitumoral que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con estados inflamatorios y secretores de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluyen la rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el catarro común, e infección debida al virus respiratorio sincitial, influenza virus, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. Huesos y articulaciones: artritis asociadas con, o que incluyen, osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, una displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de cuello y espalda baja; 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 y trastornos óseos relacionados con infecciones, tal como tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica provocadas por cristales, incluyendo gota por urato, enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, e inflamación de tendón, bursa y sinovia relacionada con el apatito cálcico; enfermedad de Behcet; síndrome primario y secundario de Sjogren; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución articular 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 asociadas con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor en la espalda baja; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas provocadas por fármacos, tendinitis, y miopatías;

3. Dolor y remodelación del tejido conjuntivo en trastornos musculoesqueléticos debidos a una lesión (por ejemplo, una lesión deportiva) o enfermedad: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otra enfermedad de las articulaciones (tal como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedades de la remodelación ósea (tales como osteoporosis, enfermedad de Paget y osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías y enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
4. Piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide cutáneo, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectiva como no infectiva; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos provocados por fármacos, incluyendo erupciones por fármacos no volátiles;
5. Ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo las conjuntivitis alérgicas perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis, incluyendo la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluyendo infecciones víricas, fúngicas, y bacterianas;
6. Tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo el reflujo; gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, incluyendo colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, y alergias relacionadas con alimentos que pueden presentar efectos lejos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
7. Abdomen: hepatitis, incluyendo las hepatitis autoinmune, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. Aparato genitourinario: nefritis, incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluyendo 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 masculina como femenina);
9. Rechazo de aloinjertos: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el huésped;
10. Sistema nervioso central (CNS; del inglés, central nervous system): enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales que incluyen CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia gravis; dolores agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, sea de origen central o periférico), incluyendo dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolores articular y óseo, dolor que resulta de un cáncer y una invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático que incluyen las neuropatías diabética, posherpética y asociada con el VIH; neurosarcoidosis; complicaciones en los sistemas nerviosos central y periférico en procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
11. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura idiopática trombocitopénica, fascitis eosinófila, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;
12. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;
13. Sistema cardiovascular: aterosclerosis, que afecta a las circulaciones coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis que incluye la infectiva (por ejemplo sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas que incluyen flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas;
14. Oncología: tratamiento de cánceres comunes, que incluyen tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro y malignidades que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, tales como los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos;
15. Tracto gastrointestinal: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del

intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con alimentos que presentan efectos lejos del intestino, tales como, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema; y

16. Enfermedades asociadas con niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos.

5 De este modo, el presente invento proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como el anteriormente definido para uso en terapia.

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

10 Los estados concretos que se pueden tratar con los compuestos del invento son asma, rinitis y otras enfermedades en que los niveles de PGD₂ o sus metabolitos están elevados. Se prefiere que los compuestos del invento se utilicen para tratar el asma.

En otro aspecto, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como el anteriormente definido en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

15 En otro aspecto, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como el anteriormente definido en la fabricación de un medicamento para uso en terapia en combinación con fármacos utilizados para tratar el asma y la rinitis (tales como esteroides inhalados y orales, agonistas inhalados del receptor β_2 y antagonistas orales del receptor de leucotrienos).

20 El invento se refiere además a terapias de combinación en que un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto del invento, se administra concurrente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de uno o más de los estados enumerados.

25 En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como (pero sin limitarse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, los compuestos del invento pueden ser combinados con los agentes enumerados a continuación.

30 Agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo NSAIDs; del inglés, non-steroidal anti-inflammatory drugs) que incluyen inhibidores de ciclooxigenasas COX-1/COX-2 no selectivos, aplicados tanto tópicos como sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); agentes dadores de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINODs; del inglés, cyclo-oxygenase inhibiting nitric oxide donors); glucocorticoides (administrados tanto por vía tópica como por vía oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

35

40 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citocina o un agonista o antagonista de la función citocínica [incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de la señalización citocínica, tales como los moduladores del sistema de supresores de la señalización citocínica (SOCS; del inglés, suppressor of cytokine signaling)] que incluyen los interferones alfa, beta y gamma; factor de crecimiento de tipo I similar a insulina (IGF-1; del inglés, insulin-like growth factor type 1); interleucinas (IL) que incluyen las IL 1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucinas, tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α ; del inglés, tumour necrosis factor α), tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab, adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF que incluyen moléculas inmunoglobulínicas (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

45

Además, el invento se refiere a una combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que se dirige a linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

50 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función de los receptores de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (en cuanto a la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (en cuanto a la familia C-X-C) y CX₃CR1 en cuanto a la familia C-X₃-C.

55 El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMPs; del inglés, matrix metalloproteases), es decir, las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como las agrecanasas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como la doxiciclina.

- 5 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como: zileutón; ABT-761; fenileutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbot-85761; una N-(5-sustituida)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo, tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinoleína tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinoleína tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

- 10 El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista de receptor para los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4, seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazinas-3-1, tal como L-651,392; compuestos de amidino, tal como CGS-25019c; benzoxalaminas, tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas, tal como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

- 15 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasas (PDE) tal como una metilxantina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas PDE que incluye un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D y un inhibidor de PDE5.

- 20 El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor tipo 1 de la histamina, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada oral, tópica o parenteralmente.

- 25 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de la histamina.

- 30 El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

- 35 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

- El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico que incluye un antagonista de receptores muscarínicos (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

- 40 Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista de receptores beta-adrenérgicos (incluyendo los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral del mismo.

- 45 El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato sódico o nedocromil sódico.

Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

- 50 El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor nuclear de hormonas tal como PPARs.

Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig, tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina, tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como la budesonida.

El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa, tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, tal como nevirapina o efavirenz.

Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal del calcio, un bloqueador de receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE; del inglés, angiotensin-converting enzyme), un antagonista del receptor de la angiotensina II; un agente reductor de niveles lipídicos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de células sanguíneas tal como pentoxifilina; un agente trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco antiparkinsoniano (tal como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAO-B tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de COMT tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco contra la enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofina o metrifonato.

Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo un opiáceo o un derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroide.

El presente invento se refiere además a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente anestésico local aplicado parenteral o tópicamente (incluyendo por inhalación), tal como lignocaína o un derivado de la misma.

También se puede usar un compuesto del presente invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente contra la osteoporosis, incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

Aún más, el presente invento se refiere a la combinación de un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un: (i) inhibidor de tripsina; (ii) antagonista del factor activador de plaquetas (PAF; del inglés, platelet activating factor); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE; del inglés, interleukin converting enzyme); (iv) inhibidor de la IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión que incluyen el antagonista de VLA-4; (vi) cathepsina; (vii) inhibidor de cinasas tal como un inhibidor de una tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP; por ejemplo, mesilato de Imatinib o Gefitinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una MAP cinasa tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK), o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista de un receptor B₁ o B₂ de cininas; (x) agente contra la gota, tal como, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, tal como, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, tal como, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ; del inglés, transforming growth factor β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF; del inglés, platelet-derived growth factor); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, tal como, por ejemplo, el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF; del inglés, basic fibroblast growth factor); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF; del inglés, granulocyte macrophage colony stimulating factor); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor NK₁ o NK₃ de taquicinas, tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasas, tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE; del inglés, TNF-α converting enzyme); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS; del inglés, inducible nitric oxide synthase); (xxiii) molécula homóloga a receptor quimioatrayente, expresada en células TH2 (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente que modula la función de receptores tipo Toll (TLR; del inglés, Toll-like receptors); (xxvi) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos tales como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación de factores de transcripción tales como NFκB, API y STATS.

También se puede usar un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer; por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

- 5 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación del mismo, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, clorambucilo, busulfano, o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina o mitramicina);
- 10 un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de topoisomerasas (por ejemplo, una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- 15 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un infrarregulador del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5- α -reductasa tal como finasterida;
- 20 (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de metaloproteinasas tal como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa);
- 25 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, tal como, por ejemplo: un anticuerpo contra el factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina cinasas o un inhibidor de serina/treonina cinasas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico [por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasas de la familia del EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)], un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 30 (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular (por ejemplo, el anticuerpo bevacizumab contra el factor de crecimiento de células del endotelio vascular, o un compuesto descrito en el Documento WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que actúa por otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina xvp3 o una angiostatina);
- 35 (vi) un agente causativo de daño vascular tal como la combretastatina A4, o un compuesto descrito en el Documento WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- 40 (vii) un agente usado en terapia antisentido, tal como, por ejemplo, uno dirigido a una de las dianas anteriormente enumeradas, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 45 (viii) un agente usado en una estrategia de terapia génica, tal como, por ejemplo, estrategias para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, estrategias de terapia génicamente dirigida con profármacos enzimáticamente activados (GDEPT; del inglés, gene-directed enzyme pro-drug therapy) tales como aquéllas en que se usa citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia tal como la terapia por genes de resistencia a múltiples fármacos; o
- 50 (ix) un agente usado en una estrategia inmunoterapéutica, tal como, por ejemplo, estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como la interleucina 2, la interleucina 4 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias en que se usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias en que se usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y estrategias en que se usan anticuerpos antiidiotípicos.
- 55 En aún otro aspecto, el presente invento proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o estados humanos en que la modulación de la actividad del receptor CRTh2 es beneficiosa.
- En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían ser interpretados en consecuencia.

Aún más, el invento proporciona un método para tratar enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos en las que el prostanoide se une a su receptor (especialmente el receptor CRTh2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

- 5 El invento también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente la psoriasis, en un paciente que padece, o presenta riesgo de, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

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

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

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

- 20 El presente invento también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definieron anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo, al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles en heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, tal como, por ejemplo, mediante administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios o transdérmicamente. Preferiblemente, el compuesto del invento se administra oralmente.

- 30 El invento se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no restrictivos en los que, a menos que se afirme otra cosa:

- (i) cuando se proporcionan, los datos de resonancia magnética nuclear de ^1H (^1H NMR; del inglés, ^1H nuclear magnetic resonance) se expresan en forma de valores de delta para los principales protones diagnósticos, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;

- 35 (ii) espectros de masas (MS; del inglés, mass spectra): generalmente sólo se presentan los iones que indican la masa parental (MM = MultiModo);

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

- 40 (iv) a menos que se afirme otra cosa, la cromatografía de alta eficacia en estado líquido con fase inversa (RPHPLC; del inglés, reverse phase high performance liquid chromatography) se llevó a cabo usando una columna Symmetry, NovaPak o XTerra de sílice con fase inversa;

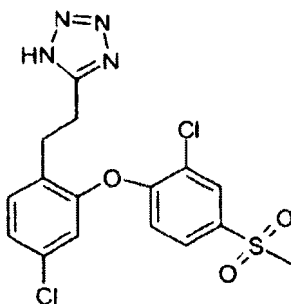
(v) los disolventes se secaron con MgSO_4 o Na_2SO_4 ;

(vi) las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiental a menos que se afirme otra cosa;

(vii) se usan las abreviaturas siguientes:

ac.	Acuoso
BBr_3	Tribromuro de boro
Boc	Terc-butoxicarbonilo
BuLi	Butil-litio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
conc.	Concentrado

MCPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich; máximo: 77%)
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
Éter	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBr	Bromuro de hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografía de alta eficacia en estado líquido
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
Mel	Yoduro de metilo
MgSO ₄	Sulfato magnésico anhidro
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidina
NMR	Resonancia magnética nuclear
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
PPh ₃	Trifenilfosfina
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio
TA	Temperatura ambiental
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 2 de Referencia**5-(2-{4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}etil)-1H-tetrazol**

(i) (2E)-3-(4-cloro-2-metoxifenil)acrilonitrilo

Se cargaron 1-bromo-4-cloro-2-metoxibenceno (1 g), acrilonitrilo (0,45 ml), DMF (4 ml), acetato de paladio (0,1 g), trifenilfosfina (0,24 g) y trietilamina (0,9 g) en un matraz y se calentaron a 90 °C durante 4 días. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄) y luego sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:4) para obtener el compuesto del subtítulo en forma de aceite amarillo (0,31 g).

(ii) 3-(4-cloro-2-metoxifenil)propanonitrilo

Se disolvió el producto de la operación (i) (0,3 g) en acetato de etilo (10 ml). Se añadió platino sobre carbón vegetal (5%, 0,1 g) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche bajo hidrógeno a una presión de 100 kPa. La mezcla de reacción fue filtrada para separar el catalizador, y el filtrado fue sometido a evaporación bajo presión reducida y fue luego purificado usando cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:4) para obtener el compuesto del subtítulo (0,25 g).

¹H NMR, CDCl₃: δ 7,1 (1H, d), 6,9 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 3,83 (3H, s), 2,91 (2H, t), 2,6 (2H, t).

(iii) 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)propanonitrilo

Se añadió BBr₃ (1 M en DCM, 3,5 ml) gota a gota a una disolución del producto de la operación (ii) (0,23 g) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se sofocó la reacción con hielo/agua. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada (MgSO₄) y luego sometida a evaporación bajo presión reducida.

MS: ESI (-ve) 180 (M-H).

(iv) 3-{4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}propanonitrilo

Se cargaron el producto de la operación (iii) (0,2 g), 2-cloro-1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benceno (0,23 g), carbonato potásico (0,18 g) y DMF (5 ml) en un matraz y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se sofocó la reacción con agua y se sometió la mezcla de reacción a extracción con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y luego sometidos a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:4) para obtener el compuesto del subtítulo (0,15 g).

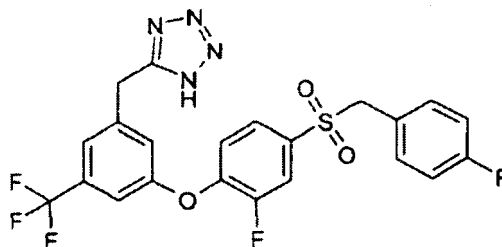
¹H NMR, CDCl₃: δ 8,1 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 6,83 (1H, d), 3,1 (3H, s), 2,9 (2H, t), 2,71 (2H, t).

(v) 5-{2-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil]etil}-1H-tetrazol

Se añadió azida sódica (0,07 g) a una disolución agitada del producto de la operación (iv) (0,12 g) y cloruro amónico (0,04 g) en DMF (5 ml) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 4 días. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue separada, lavada (agua), secada (MgSO₄) y luego sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por RPHPLC para obtener el compuesto del título (0,02 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,15 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, dd), 7,18-7,1 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,23 (2H, t) y 3,02 (2H, t).

MS: APCI (-ve) 411 (M-H).

Ejemplo 13 de Referencia**5-[3-{2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)sulfonyl]fenoxi}-5-(trifluorometil)bencil]-1H-tetrazol**

(i) Ácido 3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoico

Se añadió metóxido sódico (13,0 g) a una disolución agitada de ácido 3-fluoro-5-trifluorometilbenzoico (25,0 g) en DMPU (200 ml) y se calentó la mezcla a 120 °C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 2 M (800 ml). El sólido resultante formado fue separado por filtración y lavado con agua, y fue luego secado in vacuo para obtener el compuesto del subtítulo (23,0 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,75 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s), 3,90 (3H, s).

(ii) [3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]metanol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 113 ml) gota a gota a una disolución agitada del producto de la operación (i) (22,7 g) en THF (100 ml) a 5 °C y se agitó la mezcla durante 2 horas a TA. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua (4,3 ml) seguida de NaOH al 15% (4,3 ml). El precipitado resultante fue separado por filtración y lavado con THF, y los filtrados fueron sometidos a evaporación hasta un aceite que fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:1) para obtener el compuesto del subtítulo (12,0 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,24 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,09 (1H, s), 5,40 (1H, t), 4,55 (2H, t), 3,83 (3H, s).

(iii) [3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetonitrilo

Se añadió trietilamina (2,04 ml) a una disolución del producto de la operación (ii) (3,02 g) en DCM (30 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C antes de que se añadiera cloruro de metanosulfonilo (1,13 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción fue diluida con agua, sometida a extracción con DCM y luego secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite. Se disolvió el aceite en DMF (20 ml), se añadió cianuro sódico (1,07 g) y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua, sometida a extracción con éter, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter) para obtener el compuesto del subtítulo (1,9 g).

¹H NMR, CDCl₃-d₆: δ 7,16-7,06 (3H, m), 3,87 (3H, s), 3,78 (2H, s).

(iv) Ácido [3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]acético

Se cargaron el producto de la operación (iii) (0,53 g), cloruro de tetrabutilamonio (0,123 g) y HBr acuoso al 48% (5 ml) en ácido acético glacial (5 ml) en un matraz y se calentó la mezcla a 125 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre agua y acetato de etilo, y las capas orgánicas fueron separadas y fueron luego secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (0,35 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 12,33 (1H, s), 9,87 (1H, s), 6,75-6,65 (3H, m), 3,50 (2H, s).

(v) 3,4-Difluorofenil-4-fluorobencil-sulfona

Se cargó una disolución de 3,4-difluorobencenotiol (1,0 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,28 g), carbonato potásico (0,94 g) y DMF (10 ml) en un matraz y se agitó la mezcla durante 2 horas. La disolución fue sometida a reparto entre éter y agua. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite que fue disuelto en DCM (20 ml), y se añadió MCPBA (2,94 g). La mezcla fue agitada durante la noche, diluida con DCM y lavada con metabisulfito sódico acuoso y luego con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica fue secada (MgSO₄) y fue sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (1,4 g).

¹H NMR, CDCl₃-d₆: δ 7,51-7,46 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,29-7,23 (1H, m), 7,12-7,00 (4H, m), 4,29 (2H, s).

(vi) Ácido [3-{2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)sulfonil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]acético

Se cargaron el producto de la operación (iv) (200 mg), el producto de la operación (v) (310 mg), carbonato de cesio (590 mg) y NMP (10 ml) en un matraz y se calentó la mezcla durante 8 horas a 80 °C. La disolución fue acidificada (HCl 1 M) y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por RPHPLC para obtener el compuesto del subtítulo (0,16 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,80-7,76 (1H, d), 7,53-7,48 (2H, m), 7,34-7,12 (7H, m), 4,76 (2H, s), 3,74 (2H, s).

(vii) 5-[3-{2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)sulfonil]fenoxi}-5-(trifluorometil)bencil]-1H-tetrazol

Se disolvió el producto de la operación (vi) (110 mg) en DCM (2 ml) y se añadió CDI (40 mg). Después de agitación durante 1 hora, se añadió más CDI (15 mg). Se agitó durante 1 hora más y luego se añadió gota a gota a una disolución de amoníaco (10 ml de una disolución 7 N en MeOH), y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a

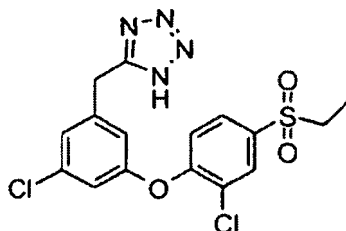
TA. Se eliminaron los compuestos volátiles para obtener una amida primaria cruda. Se disolvió ésta en DCM (2 ml) y se añadieron cloruro de pivaloilo (0,14 ml) y piridina (0,11 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 72 horas. Una vez enfriada a la TA, se vertió en acetato de etilo y HCl 2 M acuoso y se separó la capa orgánica. La fase orgánica fue lavada con HCl 2 M acuoso y luego con NaHCO₃ acuoso, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un nitrilo crudo. Se disolvió éste en tolueno (1 ml), se barrió con nitrógeno, se añadieron TMS-azida (0,1 ml) y TBAF (0,25 ml de una disolución 1 M en THF) y se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 6 horas. Tras enfriamiento a la TA, se añadieron acetato de etilo y HCl 2 M acuoso y se separó la capa orgánica. La fase orgánica fue purificada haciéndola pasar a través de una resina de NH₂ y eluyendo con acetato de etilo, MeCN, MeOH y DCM seguidos de AcOH al 20% en DCM. Las fracciones ácidas fueron recogidas y fueron sometidas a evaporación bajo presión reducida. La purificación final por RPHPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,16 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,78 (1H, d), 7,57 (1 H, s), 7,49 (1H, d), 7,39 (2H, s), 7,32 (1H, t), 7,27-7,11 (4H, m), 4,77 (2H, s), 4,39 (2H, s).

MS: APCI (-ve): 509 (M-H).

Ejemplo 14 de Referencia

5-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]bencil}-1H-tetrazol



(i) Ácido 3-cloro-5-metoxibenzoico

Se añadió metóxido sódico (22 g) a una disolución agitada de ácido 3,5-diclorobenzoico (25 g) en HMPA (140 ml) y se calentó la mezcla a 170 °C durante 48 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre HCl 1 M (400 ml) y se vertió la mezcla sobre hielo. El sólido formado resultante fue separado por filtración y lavado con agua y fue luego secado in vacuo para obtener el compuesto del subtítulo (15,2 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 13,34 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,30 (1H, s), 3,77 (3H, s).

(ii) (3-cloro-5-metoxifenil)metanol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 90 ml) gota a gota a una disolución agitada del producto de la operación (i) (15,2 g) en THF (80 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con HCl 2 M y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (9,8 g).

¹H NMR, CDCl₃-d₆: δ 6,93 (1H, s), 6,82-6,71 (2H, m), 4,63 (2H, s), 3,79 (3H, s).

(iii) 1-cloro-3-(clorometil)-5-metoxibenceno

Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) a una disolución del producto de la operación (ii) (9,8 g) en DCM (100 ml) a 5 °C. Se añadió DMF (0,4 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 20 horas y luego se lavó (agua y luego salmuera), y los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo en forma de aceite marrón que solidificó tras reposo (9,6 g).

¹H NMR, CDCl₃-d₆: δ 6,99 (1H, t), 6,85 (1H, t), 6,82 (1H, t), 4,50 (2H, s), 3,81 (3H, s).

(iv) (3-cloro-5-metoxifenil)acetonitrilo

Se añadió cianuro sódico (2,9 g) a una disolución del producto de la operación (iii) (9,6 g) en DMF (100 ml). La mezcla fue agitada a TA durante 72 horas y fue luego vertida sobre agua (1200 ml), y los productos orgánicos fueron sometidos a extracción en éter y luego lavados (salmuera), secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo en forma de aceite amarillo que solidificó tras reposo (6,5 g).

¹H NMR, CDCl₃-d₆: δ 6,91 (1H, s), 6,86 (1H, d), 6,77 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (2H, s).

(v) (3-cloro-5-hidroxifenil)acetonitrilo

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M en DCM, 20 ml) a una disolución del producto de la operación (iv) (1,8 g) en DCM (60 ml) a 5 °C. La mezcla fue calentada a la TA y fue agitada durante 16 horas. Luego se añadió más tribromuro de boro (10 ml) y se agitó la mezcla durante otras 24 horas y luego se añadió agua (con precaución) y se sometió la mezcla a extracción con DCM. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo en forma de sólido amarillo (1,2 g).

MS: MM (-ve): 166 (M-H).

(v) 3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenol

Se añadieron trimetilsililazida (1,4 ml) y TBAF (3,5 ml) a una disolución del producto de la operación (iv) (1,2 g) en tolueno (15 ml). La mezcla fue calentada a 120 °C y agitada durante 22 horas. Se añadieron HCl 2 M y acetato de etilo, y los productos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo en forma de sólido marrón (1,4 g), usado en forma cruda sin una purificación ulterior.

MS: MM (-ve): 209 (M-H).

(vi) 5-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]bencil}-1H-tetrazol

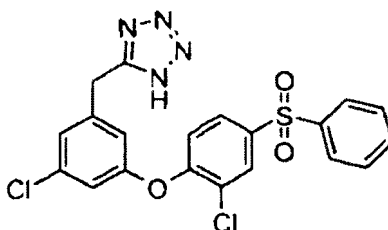
Se calentó a 80 °C, durante 4 horas, una disolución del producto de la operación (v) (230 mg), 2-cloro-4-(etilsulfonyl)-1-fluorobenceno (240 mg) y carbonato de cesio (1,1 g) en NMP (3 ml). La mezcla fue enfriada, diluida con HCl 1 M y sometida a extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por RPHPLC para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco; rendimiento: 170 mg.

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,09 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,29-7,27 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,10 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,37 (2H, q), 1,13 (3H, t).

MS: MM (+ve): 413 (M+H).

Ejemplo 16 de Referencia

5-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]bencil}-1H-tetrazol



(i) 3-cloro-4-fluorofenil-fenil-sulfona

Se añadió cloruro férrico (0,47 g) a una mezcla agitada de cloruro de 3-cloro-4-fluorosulfonyl (1,5 g) y benceno (10 ml). La mezcla de reacción fue luego calentada a reflujo durante 18 horas y dejada después enfriar a la TA. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue sometido a reparto entre DCM y NaHCO₃ (ac.) y fue luego sometido a extracción con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación bajo presión reducida. El sólido residual fue recristalizado en etanol para obtener el compuesto del subtítulo en forma de cristales de color de ante (1,1 g).

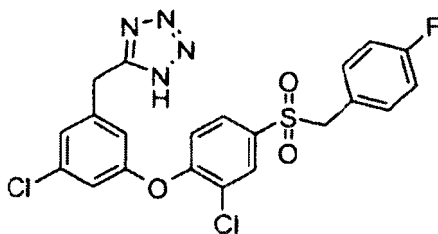
¹H NMR, CDCl₃: δ 8,02-7,31 (8H, m).

(ii) 5-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]bencil}-1H-tetrazol

Se sintetizó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 14 y el producto de la operación (i), para obtener un sólido blanco.

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,19 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,01 (1H, t), 7,91 (1 H, dd), 7,72 (1H, tt), 7,65 (2H, tt), 7,28 (1H, t), 7,24 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,10 (1H, t), 4,32 (2H, s).

MS: MM (+ve): 461 (M+H).

Ejemplo 17 de Referencia**5-(3-cloro-5-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonyl]fenoxi}bencil)-1H-tetrazol****(i) 2-cloro-1-fluoro-4-[(4-fluorobencil)sulfonyl]benceno**

- 5 Una disolución de 3-cloro-4-fluorobencenotiol (1,0 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,15 g) y carbonato potásico (0,85 g) en DMF (10 ml) fue agitada durante la noche a TA y fue luego diluida con agua y sometida a extracción con éter, y las fases orgánicas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en DCM (10 ml), se añadió MCPBA (1,2 g) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La disolución fue luego lavada con metabisulfito sódico acuoso y NaHCO₃ acuoso, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite que fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: i-hexano/éter 3:2) para obtener el compuesto del subtítulo en forma de sólido blanco (1,3 g).

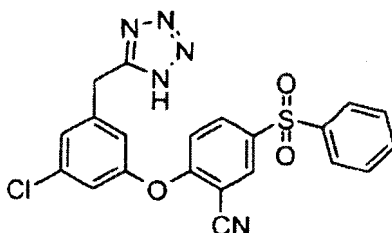
¹H NMR, CDCl₃: δ 7,74-7,71 (1H, d), 7,53-7,49 (1H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,92-6,86 (2H, m), 4,31 (2H, s).

(ii) 5-(3-cloro-5-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonyl]fenoxi}bencil)-1H-tetrazol

- 15 Se sintetizó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 14 y el producto de la operación (i), para obtener un sólido blanco.

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,90 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 7,28-7,14 (7H, m), 7,06 (1H, s), 4,77 (2H, s), 4,33 (2H, s).

MS: MM (+ve): 491 (M+H).

Ejemplo 18 de Referencia**2-[3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi]-5-(fenilsulfonyl)benzonitrilo****(i) 2-cloro-5-(fenilsulfonyl)benzonitrilo**

- 25 Una disolución de 5-amino-2-clorobenzonitrilo (6,6 g), disulfuro de difenilo (11,0 g) e isoamilonitrilo (10 ml) en acetonitrilo (100 ml) fue calentada a 60 °C durante 6 horas y fue luego sometida a evaporación bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano a EtOAc al 1% en isohexano) y se disolvió el sólido resultante en DCM. Se añadió MCPBA (8,0 g) en porciones, y se agitó la mezcla durante 2 horas y se filtró, y el filtrado fue lavado con metabisulfito sódico acuoso, NaHCO₃ acuoso y luego con agua, y los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (2,9 g).

- 30 ¹H NMR, CDCl₃: δ 8,22 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,95 (2H, d), 7,68-7,54 (4H, m).

(ii) 2-[3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi]-5-(fenilsulfonyl)benzonitrilo

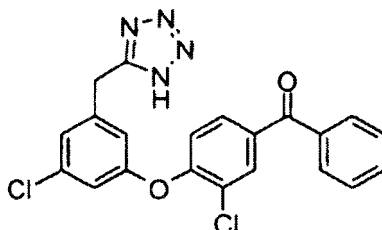
Se sintetizó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 14 y el producto de la operación (i), para obtener un sólido blanco.

- 35 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,60 (1H, d), 8,17 (1H, ddd), 8,03 (2H, d), 7,75-7,62 (3H, m), 7,44 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,09 (1H, d), 3,31 (2H, s).

MS: MM (+ve): 452 (M+H).

Ejemplo 20 de Referencia

{3-cloro-4-[3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi]fenil}(fenil)metanona



5 (i) {3-cloro-4-fluorofenil}(fenil)metanona

Se calentaron cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoilo (1,0 g), benceno (2 ml) y cloruro férrico (0,28 g) a reflujo durante 16 horas y luego se diluyó la mezcla con agua y se sometió a extracción con acetato de etilo, y los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo en forma de sólido marrón (0,8 g).

10 ¹H NMR, CDCl₃: δ 7,91-7,88 (1H, d), 7,77-7,48 (6H, m), 7,28-7,22 (1H, t).

(ii) {3-cloro-4-[3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi]fenil}(fenil)metanona

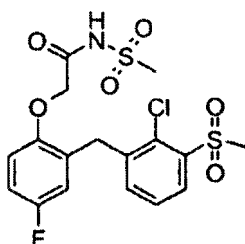
Se sintetizó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 14 y el producto de la operación (i), para obtener un sólido blanco.

15 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,72-7,69 (1H, m), 7,59 (2H, t), 7,26-7,22 (2H, m), 7,17 (1H, t), 7,09 (1H, t), 4,36 (2H, s).

MS: MM (+ve): 425 (M+H).

Ejemplos 21 de Referencia

2-[2-[2-cloro-3-(metilsulfonyl)bencil]-4-fluorofenoxi]-N-(metilsulfonyl)acetamida



20

(i) 2-cloro-1-(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-(metilsulfonyl)benceno

25 Una disolución de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(metilsulfonyl)benceno (1,0 g) y ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (0,6 g) en dioxano (20 ml) fue tratada con bisdifenilfosfinoferroceno paladio (II) (0,13 g) y fluoruro de cesio (1,13 g) y fue calentada a 80 °C durante 1 hora. La mezcla fue diluida con agua y fue sometida a extracción con éter, y los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite que fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter/isohexano 2:1), para obtener un sólido blanco (0,9 g).

MS: APCI (-ve): 327 (M-H).

(ii) 2-[2-cloro-3-(metilsulfonyl)bencil]-4-fluorofenol

30 El producto de la operación (i) en HBr acuoso al 48% (20 ml) fue tratado con ácido acético (5 ml) y calentado a 100 °C durante 8 horas. La mezcla fue luego sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un sólido de color crema (0,77 g)

APCI (-ve): 313 (M-H).

(iii) Ácido {2-[2-cloro-3-(metilsulfonyl)benzyl]-4-fluorofenoxi}acético

Se agitaron a TA el producto de la operación (ii) (0,2 g), bromoacetato de terc-butilo (0,10 ml) y K_2CO_3 (0,09 g) en DMF (10 ml) durante 2 horas y luego se añadió agua y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados ($MgSO_4$) y fueron sometidos a evaporación bajo presión reducida hasta un aceite que fue disuelto en TFA/DCM 1:1 (20 ml), agitándose la disolución a TA durante 2 horas. La mezcla fue sometida a evaporación bajo presión reducida y el aceite resultante fue purificado por RPHPLC para obtener el compuesto del subtítulo en forma de sólido blanco (0,18 g).

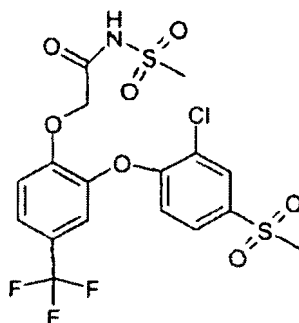
MS: APCI (-ve): 371 (M-H).

(iv) 2-{2-[2-cloro-3-(metilsulfonyl)benzyl]-4-fluorofenoxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (iii) y metanosulfonamida.

1H NMR, DMSO- d_6 : δ 12,01 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,48 (1 H, d), 7,10 (1H, t), 6,96-6,92 (2H, m), 4,72 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,25 (6H, s).

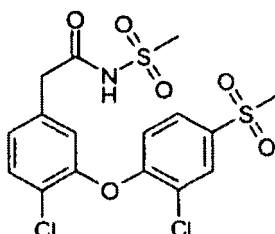
MS: MM (-ve): 448 (M-H).

Ejemplo 1**2-{2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-(trifluorometil)fenoxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida**

Se añadió cloruro de oxalilo (10 ml) a una disolución agitada de ácido {2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-(trifluorometil)fenoxi}acético (Documento WO2005018529; 0,4 g) en DCM. Se añadió DMF (cat.). La mezcla de reacción fue sometida a evaporación bajo presión reducida y luego a destilación azeotrópica con tolueno. Se disolvió el residuo en DCM (20 ml), se añadió base de Hunig (0,35 ml) seguida de metanosulfonamida (0,19 g) y se agitó durante 20 horas. Se sofocó la reacción con agua. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y fue luego sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por RPHPLC para obtener el compuesto del título (0,05 g).

1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,07 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,95 (1H, s), 4,56 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,87 (3H, s).

MS: ESI (-ve): 500 (M-H).

Ejemplo 2**2-{4-cloro-3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida****(i) 4-(bromometil)-1-cloro-2-metoxibenceno**

Se cargaron 2-cloro-5-metilfenol (20 g), K_2CO_3 (30 g), acetona (200 ml) y yoduro de metilo (9,4 ml) en un matraz y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se sometió el residuo a reparto

entre éter y agua. Los extractos orgánicos fueron separados, lavados con NaOH 2 M y luego con agua, secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y luego se añadieron NBS (25 g) y peróxido de benzoilo (0,5 g) y se irradió la mezcla de reacción con una lámpara halógena durante 3 horas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano) para obtener el compuesto del subtítulo (30 g) usado directamente sin purificación ni caracterización ulteriores.

(ii) Ácido (4-cloro-3-metoxifenil)acético

Se cargaron el producto de la operación (i), DMF (200 ml) y cianuro sódico (20 g) en un matraz y se agitó la mezcla durante 2 horas a TA. El residuo fue sometido a reparto entre éter y agua, y los extractos orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación bajo presión reducida. Se añadió hidróxido potásico (40 g en agua) y se calentó la mezcla reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a la TA y fue sometida a extracción con éter. La capa acuosa fue acidificada hasta un pH de 1 con HCl concentrado y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue triturado con isohexano/éter y fue luego separado por filtración para obtener el compuesto del subtítulo (12,2 g).

(iii) Ácido (4-cloro-3-hidroxifenil)acético

Se cargaron el producto de la operación (ii) (12,2 g), HBr (acuoso al 48%; 10 ml) y ácido acético (10 ml) en un matraz, y la mezcla fue calentada a reflujo durante 24 horas, enfriada y luego sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter/isohexano y fue luego separado por filtración para obtener el compuesto del subtítulo (10,6 g).

^1H NMR, CDCl_3 : δ 7,32 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,82 (1H, d), 3,9 (3H, s), 3,63 (2H, s).

(iv) (4-cloro-3-hidroxifenil)acetato de etilo

Se añadió el producto de la operación (iii) (4 g) a una disolución de cloruro de acetilo (10 ml) en etanol (40 ml). La mezcla fue agitada durante 1 hora a TA y fue luego sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 2:1) para obtener el compuesto del subtítulo (4,4 g).

(v) {4-cloro-3-[2-cloro-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acetato de etilo

Se cargaron el producto de la operación (iv) (4,4 g), 3-cloro-4-fluorofenil-metil-sulfona (4,27 g), carbonato de cesio (6,5 g) y NMP (40 ml) en un matraz y se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua, sometida a extracción (acetato de etilo), secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano/éter 2:1) para obtener el compuesto del subtítulo (3,6 g).

MS: ESI-ve: 401 (M-H).

(vi) Ácido {4-cloro-3-[2-cloro-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}acético

Se añadió hidróxido sódico (0,72 g) en agua (40 ml) al producto de la operación (v) (3,6 g) en THF (40 ml) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La reacción fue sofocada con HCl 2 M, y la mezcla fue sometida a extracción (acetato de etilo), secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado en acetato de etilo/isohexano para obtener el compuesto del subtítulo (2,6 g).

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 12,46 (1H, s), 8,15-8,14 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,63-7,59 (1H, d), 7,28-7,24 (2H, m), 6,93 (1H, d), 3,64 (2H, s), 3,27 (3H, s).

MS: ESI-ve: 372 (M-H).

(vii) 2-{4-cloro-3-[2-cloro-4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonil)acetamida

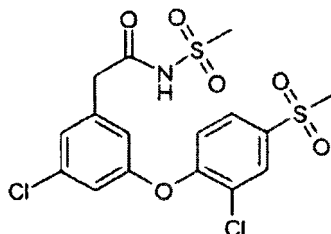
Se añadió base de Hunig (0,87 ml) a una suspensión agitada del producto de la operación (vi) (0,38 g), PyBOP (0,78 g) y metanosulfonamida (0,11 g) en DCM (7,7 ml). La mezcla fue agitada a TA durante 2 días y fue luego lavada (agua), y los extractos orgánicos fueron separados y fueron después sometidos a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por RPHPLC. Se disolvió el sólido resultante en acetonitrilo, se añadió una disolución de hidróxido sódico (1 eq.) en metanol y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción fue sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco higroscópico (0,20 g).

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,15 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,22 (1H, s), 6,97 (1H, d), 3,38 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,78 (3H, s).

MS: APCI (-ve): 450 (M-H).

Ejemplo 3

2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida



5 (i) **Ácido 3-cloro-5-metoxibenzoico**

Se añadió metóxido sódico (al 25% en peso, 7 ml) a una disolución agitada de ácido 3,5-diclorobenzoico (2 g) en DMPU (10 ml) y se calentó la mezcla a 170 °C durante 5 días. Se vertió la mezcla de reacción sobre HCl 1 M (50 ml). El sólido formado resultante fue separado por filtración y lavado con agua, y fue luego secado in vacuo para obtener el compuesto del subtítulo (0,8 g).

10 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 13,34 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,3 (1H, s), 3,77 (3H, s).

(ii) **(3-cloro-5-metoxifenil)metanol**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 8,76 ml) gota a gota a una disolución agitada del producto de la operación (i) (1,63 g) en THF (40 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con HCl 2 M y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con hidrogenocarbonato sódico acuoso, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (1,53 g).

15 ¹H NMR, CDCl₃: δ 6,93 (1H, s), 6,82-6,71 (2H, m), 4,63 (2H, s), 3,79 (3H, s).

(iii) **(3-cloro-5-metoxifenil)acetonitrilo**

Se añadió tribromuro de fósforo (0,28 ml) a una disolución del producto de la operación (ii) (1,55 g) en éter (20 ml) a 0 °C y se agitó luego la mezcla durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre éter e hidrogenocarbonato sódico acuoso, y las capas orgánicas fueron separadas y fueron luego secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en DMF (20 ml) y se añadió cianuro sódico (0,5 g). La mezcla fue agitada durante la noche y fue luego sometida a reparto entre éter y agua. Las capas orgánicas fueron separadas, lavadas con hidrogenocarbonato sódico acuoso y luego secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter/isohexano 1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (0,53 g).

20 ¹H NMR, CDCl₃: δ 6,91-6,9 (1H, m), 6,86-6,85 (1H, m), 6,77-6,76 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,69 (2H, s).

(iv) **Ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)acético**

Se cargaron el producto de la operación (iii) (0,53 g), cloruro de tetrabutilamonio (0,123 g) y HBr acuoso al 48% (5 ml) en ácido acético glacial (5 ml) en un matraz y se calentó la mezcla a 125 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre agua y acetato de etilo, y las fases orgánicas fueron separadas y luego secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida.

30 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 12,33 (1H, s), 9,87 (1H, s), 6,75-6,65 (3H, m), 3,50 (2H, s).

(v) **Ácido {3-cloro-5-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}acético**

Se cargaron el producto de la operación (iv) (0,50 g), 3-cloro-4-fluorofenil-metil-sulfona (0,56 g), carbonato de cesio (1,75 g) y NMP (20 ml) en un matraz y se calentó la mezcla durante 5 horas a 80 °C. La disolución fue diluida con una disolución 1 M de NaOH y fue sometida a extracción con éter. La capa acuosa fue luego acidificada (HCl 1 M) y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación bajo presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del subtítulo (0,45 g).

35 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,14 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,33-7,02 (4H, m), 3,62 (2H, s), 3,27 (3H, s).

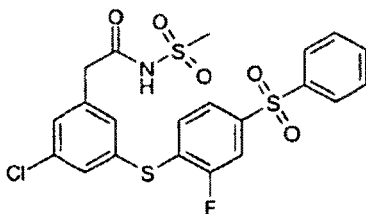
MS: APCI (+ve): 392 (M+NH₄).

(vi) 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida

Se añadió base de Hunig (0,67 ml) a una suspensión agitada del producto de la operación (v) (0,29 g), PyBOP (0,60 g) y metanosulfonamida (0,09 g) en DCM (6 ml). La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas y fue luego lavada (HCl 2 M), y las fases orgánicas fueron separadas y luego secadas (Na₂SO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado haciéndolo pasar a través de una resina de NH₂ (eluyente: DCM, acetonitrilo, metanol, DCM y luego ácido acético al 10% en DCM). La fracción ácida fue sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un sólido blanco que fue triturado con tolueno, separado por filtración y secado in vacuo para obtener el compuesto del título (0,12 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 11,95 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,19 (1H, t), 7,03 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,29 (3H, s), 3,23 (3H, s).

MS: APCI (-ve): 450 (M-H).

Ejemplo 4**2-(3-cloro-5-[2-fluoro-4-(fenilsulfonyl)fenil]tio)fenil-N-(metilsulfonyl)acetamida****(i) (3-cloro-5-hidroxifenil)acetato de metilo**

Se añadió el producto de la operación (iv) del Ejemplo 11 (1,20 g) a una disolución preformada de cloruro de acetilo (5 ml) en metanol (30 ml). Se agitó la disolución a TA durante la noche. La mezcla fue sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite marrón (1,70 g).

MS: APCI (-ve): 199 (M-H).

(ii) (3-cloro-5-[[[(dimetilamino)carbonotioil]oxi]fenil]acetato de metilo

Se agitaron el producto de la operación (i) (1,70 g), cloruro de tiocarbamoilo (1,60 g), DMAP (0,103 g) y trietilamina (2,40 ml) en dioxano seco (20 ml) a 100 °C durante 15 horas. La mezcla fue diluida con agua, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida hasta un aceite. El aceite fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter/isohexano 2:1) para obtener el compuesto del subtítulo (2,10 g).

¹H NMR, CDCl₃: δ 7,18-7,16 (1H, m), 7,02-7,01 (1H, m), 6,93-6,92 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,44 (3H, s), 3,32 (3H, s).

(iii) (3-cloro-5-mercaptofenil)acetato de metilo

El producto de la operación (ii) (2,10 g) en tetradecano (20 ml) fue calentado a 200 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter/isohexano 2:1) para obtener el compuesto del subtítulo (1,68 g).

¹H NMR, CDCl₃: δ 7,42-7,41 (1H, m), 7,31 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,05 (6H, m ancho).

(iv) Ácido (3-cloro-5-mercaptofenil)acético

Se disolvió el producto de la operación (iii) (1,68 g) en metanol (10 ml) y NaOH 2 M (10 ml) y se agitó la disolución a TA durante la noche. La mezcla fue diluida con HCl 2 M, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida hasta un sólido (1,60 g).

¹H NMR, CDCl₃: δ 7,32-7,31 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,08-7,07 (1H, s), 3,56 (2H, s), 2,9 (1H, s).

(v) 3,4-difluorofenil-fenil-sulfona

Se cargaron 3,4-difluoroanilina (3,5 g), acetonitrilo (60 ml), disulfuro de difenilo (6 g) y nitrito de isoamilo (8 ml) en un matraz y se calentó la mezcla a 60 °C durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano) para obtener el compuesto del subtítulo. Se disolvió el producto (sulfuro de 3,4-difluorofenilo y fenilo) en acetonitrilo (60 ml). Se añadieron agua (10

ml) y Oxone (20 g) y se agitó la mezcla durante 72 horas a TA. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre éter y agua, y las capas orgánicas fueron separadas, lavadas con agua y luego secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: acetato de etilo al 5-10%/isohexano) para obtener el compuesto del subtítulo (2,14 g).

5 ^1H NMR, CDCl_3 : δ 7,93 (2H, d), 7,81-7,71 (2H, m), 7,64-7,51 (3H, m), 7,34-7,28 (1H, m).

(vi) Ácido (3-cloro-5-[[2-fluoro-4-(fenilsulfonil)fenil]tio]fenil)acético

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia usando el producto de la operación (iv) y el producto de la operación (v).

10 ^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: 12,51 (1H, s), 8,00-7,91 (3H, m), 7,73-7,60 (4H, m), 7,49-7,29 (3H, m), 7,24-7,18 (1H, t), 3,65 (2H, s).

MS: APCI (-ve): 435 (M-H).

(vii) 2-(3-cloro-5-[[2-fluoro-4-(fenilsulfonil)fenil]tio]fenil)-N-(metilsulfonil)acetamida

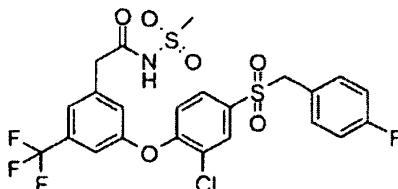
Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (v) y metanosulfonamida.

15 ^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: 11,93 (1H, s), 8,00-7,92 (3H, m), 7,75-7,61 (4H, m), 7,52 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,25-7,21 (1H, t), 3,73 (2H, s), 3,21 (3H, s).

MS: MM (-ve): 512 (M-H).

Ejemplo 5

2-[3-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonil)acetamida



20

(i) Ácido [3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]acético

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante los métodos de las operaciones (i) a (iv) del Ejemplo 3 usando ácido 3-fluoro-5-trifluorometilbenzoico.

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,02-6,83 (3H, m), 3,60 (2H, s).

25 **(ii) Ácido [3-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]acético**

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia usando el producto de la operación (i) y el producto de la operación (i) del Ejemplo 17 de Referencia.

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,92 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,27-7,13 (5H, m), 4,77 (2H, s), 3,76 (2H, s).

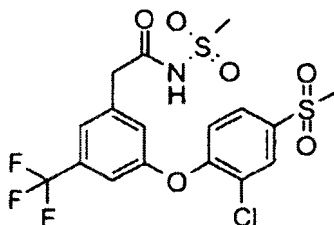
30 MS: MM (-ve): 501 (M-H).

(iii) 2-[3-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonil)acetamida

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (ii) y metanosulfonamida.

35 ^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 11,99 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,28-7,13 (5H, m), 4,78 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,23 (3H, s).

MS: MM (-ve): 578 (M-H).

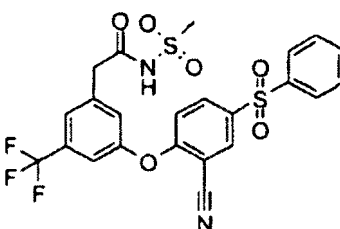
Ejemplo 6**2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida****(i) Ácido {3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acético**

- 5 Se calentó una disolución del producto de la operación (i) del Ejemplo 25 (150 mg), 2-cloro-1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benceno (184 mg) y carbonato de cesio (442 mg) en DMF (1 ml) a 80 °C en un microondas durante 40 minutos. La mezcla fue enfriada, diluida con HCl 1 M y sometida a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo del subtítulo en forma de aceite (185 mg).
- 10 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 12,52 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,56 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,26 (1H, d), 3,76 (2H, s), 3,29 (3H, s).

(ii) 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) y metanosulfonamida.

- 15 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,15 (1H, d), 7,91-7,86 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,26 (1H, d), 3,46 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,78 (3H, s).
- MS: MM (-ve): 484 (M-H).

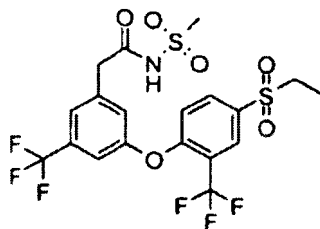
Ejemplo 7**2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida**

- 20
- (i) Ácido {3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acético
- Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 6 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 5 y el producto de la operación (i) del Ejemplo 18 de Referencia.
- 25 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 12,57 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,03 (2H, m), 7,76-7,61 (5H, m), 7,54 (1H, s), 7,04 (1H, d), 3,77 (2H, s).
- MS: MM (-ve): 416 (M-CO₂H).

(ii) 2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i).

- 30 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,62 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,03 (2H, d), 7,73 (1H, t), 7,69-7,64 (4H, m), 7,52 (1H, s), 7,06 (1H, d), 3,78 (2H, s), 3,17 (3H, s).
- MS: MM(-ve): 537 (M-H).

Ejemplo 8**2-{3-[4-(etilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonil)acetamida****(i) Ácido {3-[4-(etilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acético**

- 5 Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 6 usando 4-(etilsulfonil)-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno.

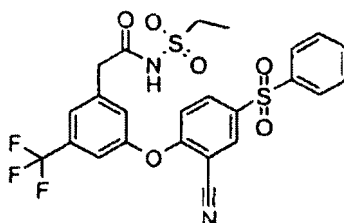
^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,20 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,27-7,20 (1H, m), 3,78 (2H, s), 3,41 (2H, d), 1,13 (3H, t).

(ii) 2-{3-[4-(etilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonil)acetamida

- 10 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i).

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,22 (1H, d), 8,16 (1H, m), 7,63 (1 H, s), 7,58 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,27 (1H, d), 3,83 (2H, s), 3,47-3,38 (2H, m), 3,24 (3H, s), 1,15 (3H, t).

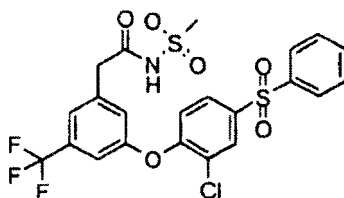
MS: MM (-ve): 532 (M-H).

Ejemplo 9**2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonil)acetamida**

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 27 y etanosulfonamida.

- 20 ^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,59 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 8,00 (2H, d), 7,72-7,58 (5H, m), 7,49 (1H, s), 7,02 (1H, d), 3,78 (2H, s), 3,36-3,22 (2H, m), 1,13 (3H, t).

MS: MM (-ve): 551 (M-H).

Ejemplo 10**2-{3-[2-cloro-4-(fenilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonil)acetamida**

25

(i) Ácido {3-[2-cloro-4-(fenilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acético

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 5 y el producto de la operación (i) del Ejemplo 16 de Referencia.

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,17 (1H, s), 8,01-7,99 (2H, d), 7,91-7,88 (1H, d), 7,72-7,61 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,37-7,31 (2H, d), 7,12-7,09 (1H, d), 3,57 (2H, s).

MS: ESI (-ve): 425 (M-CO₂).

(ii) 2-[3-[2-cloro-4-(fenilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonil)acetamida

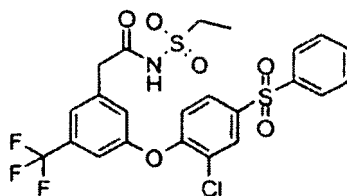
- 5 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 11 usando el producto de la operación (i).

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,18 (1H, d), 8,03-8,01 (2H, d), 7,93-7,91 (1H, d), 7,74-7,34 (6H, m), 7,17-7,15 (1H, d), 3,76 (2H, s), 3,20 (3H, s).

MS: MM (-ve): 546 (M-H).

10 **Ejemplo 11**

2-[3-[2-cloro-4-(fenilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(etilsulfonil)acetamida



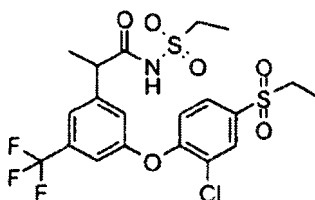
Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 10 y etanosulfonamida.

- 15 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,19 (1H, s), 8,02-8,00 (2H, d), 7,91-7,88 (1H, d), 7,73-7,62 (3H, m), 7,50-7,30 (3H, m), 7,15-7,13 (1H, d), 3,42 (2H, s), 2,92-2,86 (2H, q), 0,98-0,95 (3H, t).

MS: MM (-ve): 560 (M-H).

Ejemplo 12

2-[3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(etilsulfonil)propanamida



20

(i) [3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo

- 25 Se disolvió el producto de la operación (iv) del Ejemplo 13 de Referencia (1,0 g) en DMF seco (10 ml) y se trató la disolución con yodometano (0,6 ml) y carbonato potásico (1,25 g). La mezcla fue agitada a TA durante la noche. La mezcla fue diluida con agua, sometida a extracción con éter, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite. El aceite fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano/éter 2:1) (1,30 g).

¹H NMR, DMSO-d₆: 7,13 (1H, s), 7,04-7,01 (2H, d), 3,85 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,65 (2H, s).

(ii) 2-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

- 30 Se añadió el producto de la operación (i) (1,3 g) a una disolución preformada de butil-litio 2,5 M en hexanos (2,51 ml) y diisopropilamina (0,88 ml) en THF seco (30 ml) a -78 °C. La mezcla fue mantenida a -78 °C durante 1 hora antes de que se añadiera yodometano (0,4 ml). Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a la TA durante la noche. La mezcla fue diluida con HCl 2 M, sometida a extracción con éter, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite. El aceite fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano/éter 2:1) (0,8 g).

- 35 ¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,17-7,13 (1H, s), 7,02 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,74 (1H, q), 3,68 (3H, s), 1,52-1,50 (3H, d).

(iii) Ácido 2-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]propanoico

Se disolvió el producto de la operación (ii) (0,8 g) en ácido acético glacial (20 ml) y se trató la disolución con HBr acuoso al 48% (20 ml). La mezcla fue calentada a 100 °C durante 16 horas. La mezcla fue enfriada y fue diluida con NaOH 2 M, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite, el cual fue purificado por RPHPLC para obtener un aceite incoloro (0,5 g).

MS: APCI (-ve): 233 (M-H).

(iv) Ácido 2-[3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil]propanoico

Se sintetizó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia usando el producto de la operación (iii) y 2-cloro-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno para obtener un sólido blanco.

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 8,20-8,19 (1H, s), 8,14-8,11 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,50-7,47 (2H, d), 7,26-7,21 (1H, d), 3,85-3,80 (1H, q), 3,43-3,38 (2H, q), 1,39-1,38 (3H, d), 1,15-1,11 (3H, t).

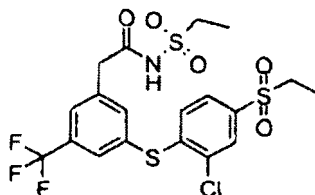
MS: ESI (-ve): 425 (M-CO₂).

(v) 2-[3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(etilsulfonil)propanamida

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 11 usando el producto de la operación (iv) y etanosulfonamida.

¹H NMR, DMSO-d₆: δ 7,86-7,83 (1H, d), 7,54-7,36 (4H, m), 7,25-7,23 (1H, d), 3,88-3,83 (1H, q), 3,41-3,23 (4H, m), 1,39-1,38 (3H, d), 1,17-1,04 (6H, m).

MS: MM (-ve): 526 (M-H).

Ejemplo 13**2-[3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenil]tio]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(etilsulfonil)acetamida****(i) Ácido [3-[(dimetilamino)carbonotioil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]acético**

Se agitaron a 100 °C, durante 15 horas, el producto de la operación (i) del Ejemplo 5 (0,5 g), cloruro de tiocarbamoilo (0,32 ml), DMAP (0,026 g) y trietilamina (0,60 ml) en dioxano seco (10 ml). La mezcla fue diluida con agua, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida hasta un aceite. El aceite fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter) para obtener el compuesto del subtítulo (0,516 g).

¹H NMR, CDCl₃: δ 7,42 (1H, s), 7,26-7,23 (2H, m), 3,72 (5H, m), 3,44 (3H, s), 3,35 (3H, s).

(ii) Ácido [3-[(dimetilamino)carbonil]tio]-5-(trifluorometil)fenil]acético

Se calentó a 200 °C, durante 20 horas, el producto de la operación (i) (0,51 g) en éter difenílico (5 ml). La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: DCM a éter) para obtener el compuesto del subtítulo (0,49 g).

MS: APCI (+ve): 322 (M+H).

(iii) Ácido [3-mercapto-5-(trifluorometil)fenil]acético

Se disolvió el producto de la operación (ii) (0,49 g) en metanol (10 ml) y NaOH 2 M (10 ml) y se agitó la disolución a TA durante la noche. La mezcla fue diluida con HCl 2 M, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación bajo presión reducida hasta un sólido (0,30 g).

¹H NMR, CDCl₃: δ 7,45 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,27-7,26 (1H, s), 3,76-3,66 (2H, s), 2,91 (1H, s).

(iv) Ácido [3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenil]tio]-5-(trifluorometil)fenil]acético

Se sintetizó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia usando

el producto de la operación (iii) y 2-cloro-4-(etilsulfonyl)-1-fluorobenceno para obtener un sólido blanco.

^1H NMR, DMSO- d_6 : 7,97 (1H, s), 7,81-7,79 (3H, d), 7,73-7,69 (1H, d), 7,01-6,94 (1H, d), 3,63 (2H, s), 3,41-3,30 (2H, q), 1,19-1,06 (3H, t).

MS: APCI (-ve): 393 (M- CO_2).

5 (v) 2-[3-{[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenil]tio}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(etilsulfonyl)acetamida

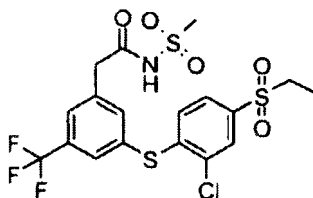
Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (iv) y etanosulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 7,99-7,71 (5H, m), 7,03-6,99 (1H, d), 3,81 (2H, s), 3,37-3,26 (4H, m), 1,27-1,07 (6H, m).

MS: MM (-ve): 528 (M-H).

10 Ejemplo 14

2-[3-{[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenil]tio}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonyl)acetamida



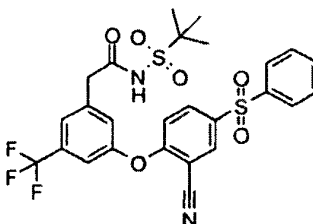
Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (iv) del Ejemplo 39 y metanosulfonamida.

15 ^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,01-7,70 (5H, m), 7,04-7,00 (1H, d), 3,78 (2H, s), 3,37-3,31 (2H, q), 3,09 (3H, s), 1,11-1,07 (3H, t).

MS: MM (-ve): 513 (M-H).

Ejemplo 15

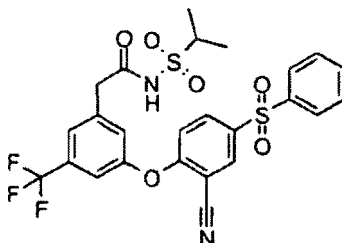
N-(terc-butilsulfonyl)-2-[3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil]acetamida



20 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 7 y terc-butilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,62 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,05-8,01 (2H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,69-7,62 (4H, m), 7,51 (1H, s), 7,04 (1H, d), 3,77 (2H, s), 1,26 (9H, s).

25 MS: MM (-ve): 579 (M-H).

Ejemplo 16**2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(isopropilsulfonyl)acetamida**

5 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 7 e isopropilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,62 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,04-8,00 (2H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,67-7,61 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,05 (1H, d), 3,62 (2H, s), 3,48-3,40 (1H, m), 1,12 (6H, d).

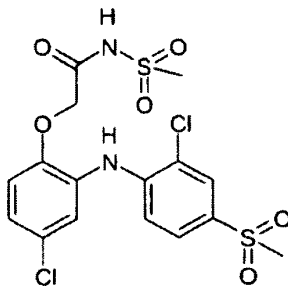
MS: MM (-ve): 565 (M-H).

Ejemplo 17**10 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]acetamida**

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 6 y 2,2,2-trifluoroetanosulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,18 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,26 (1H, d), 4,74 (2H, q), 3,83 (2H, s), 3,29 (3H, s).

15 MS: MM (-ve): 552 (M-H).

Ejemplo 18**2-(4-cloro-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)acetamida**

20 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando ácido (4-cloro-2-[(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)fenoxi)acético (Documento WO2005018529) y metanosulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 11,99 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,77 (2H, s), 3,24 (3H, s), 3,18 (3H, s).

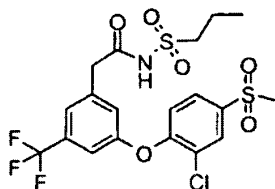
MS: MM (+ve): 467 (M+H).

Ejemplo 19**25 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida**

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 6 y etanosulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,16 (1H, s), 7,90-7,87 (1H, d), 7,53-7,25 (4H, m), 3,64 (2H, s), 3,29 (3H, s), 3,18-3,12 (2H, q), 1,12-1,08 (3H, t).

30 MS: MM (-ve): 498 (M-H).

Ejemplo 20**2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida**

- 5 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 6 y n-propilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,15-8,14 (1H, s), 7,88-7,86 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,25-7,23 (1H, d), 3,70 (2H, s), 3,27-3,09 (5H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 0,91-0,88 (3H, t).

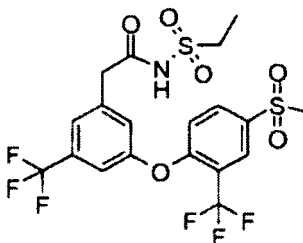
MS: MM (+ve): 514 (M+H).

Ejemplo 21**10 N-(bencilsulfonyl)-2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida**

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 6 y 1-fenilmetanosulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,17 (1H, s), 7,91-7,88 (1H, d), 7,52-7,37 (2H, d), 7,34-7,18 (7H, m), 4,57 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,32 (3H, s).

- 15 MS: MM (+ve): 560 (M+H).

Ejemplo 22**N-(etilsulfonyl)-2-{3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida****(i) Ácido {3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acético**

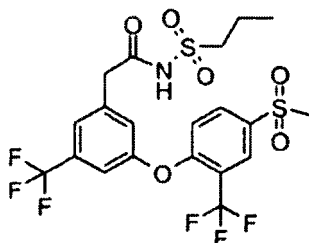
- 20 Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 5 y 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)benceno. El producto se usó crudo sin purificación ni caracterización ulteriores.

(ii) N-(etilsulfonyl)-2-{3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida

- 25 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 11 usando el producto de la operación (i) y etanosulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,27 (1H, s), 8,20-8,18 (1H, d), 7,60-7,43 (3H, m), 7,27-7,24 (1H, d), 3,69 (2H, s), 3,31 (3H, s), 3,22-3,16 (2H, q), 1,13-1,06 (3H, t).

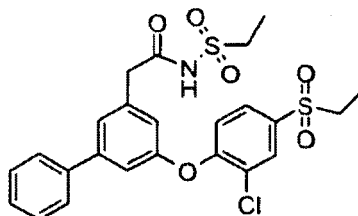
MS: MM (-ve): 534 (M-H).

Ejemplo 23**2-{3-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonil)acetamida**

- 5 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (vi) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 22 y n-propilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,25 (1H, s), 8,18-8,15 (1H, d), 7,59-7,42 (3H, m), 7,24-7,22 (1H, d), 3,77 (2H, s), 3,29-3,25 (5H, m), 1,66-1,57 (2H, q), 0,92-0,89 (3H, t).

MS: MM (-ve): 546 (M-H).

Ejemplo 24**2-{5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]bifenil-3-il}-N-(etilsulfonil)acetamida****(i) 3-bromo-5-metoxibenzonitrilo**

- 15 Se añadió metóxido sódico (2,02 g) a una disolución agitada de 3-fluoro-5-bromobenzonitrilo (5,0 g) en DMPU (20 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua, y el sólido formado resultante fue separado por filtración y lavado con agua y fue luego secado in vacuo para obtener el compuesto del subtítulo (5,10 g).

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 7,39-7,38 (1H, s), 7,30-7,26 (1H, m), 7,11 (1H, s), 3,83 (3H, s).

(ii) Ácido 3-bromo-5-metoxibenzoico

- 20 Se disolvió el producto de la operación (i) (5,10 g) en metanol (20 ml) y NaOH 6 N (20 ml) y se calentó la disolución a reflujo durante 6 horas. La mezcla fue diluida con HCl 2 M, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un sólido blanco (5,10 g).

MS: APCI (-ve): 229 (M-H).

(iii) (3-bromo-5-metoxifenil)metanol

- 25 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 22,07 ml) gota a gota a una disolución agitada del producto de la operación (ii) (5,1 g) en THF (50 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla durante la noche a TA. La reacción fue sofocada en HCl 2 M, y la mezcla de reacción fue sometida a extracción con éter, secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un aceite que fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: isohexano/éter 1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (5,38 g).

- 30 ^1H NMR, CDCl_3 : δ 7,08 (1H, s), 6,96-6,91 (1H, s), 6,83-6,81 (1H, s), 4,62 (2H, s), 3,79 (3H, s).

(iv) (3-bromo-5-metoxifenil)acetonitrilo

Se disolvió el producto de la operación (iii) (5,38 g) en DCM seco (50 ml) y se añadió DMF seco (2,3 ml) seguido de cloruro de tionilo (2,17 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a TA y fue luego diluida con hidrogenocarbonato sódico acuoso, sometida a extracción con DCM, secada (MgSO_4) y sometida a evaporación

bajo presión reducida para obtener un aceite. Se disolvió el aceite en DMF (20 ml), se añadió cianuro sódico (1,30 g) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua, sometida a extracción con éter, secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter/isohexano 1:2) para obtener el compuesto del subtítulo (4,50 g).

5 ^1H NMR, CDCl_3 : δ 7,07-7,02 (2H, m), 6,81 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,70 (2H, s).

(v) Ácido (3-bromo-5-hidroxifenil)acético

10 El producto de la operación (iv) (4,5 g) en ácido acético glacial (30 ml) fue tratado con HBr acuoso al 48% (30 ml) y fue calentado a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue sometida a reparto entre agua y acetato de etilo, y las capas orgánicas fueron separadas y luego secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación bajo presión reducida para obtener un sólido marrón que fue triturado con éter/isohexano (4,24 g).

MS: APCI (-ve): 229/231 (M-H).

(vi) Ácido {3-bromo-5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]fenil}acético

15 Se preparó el compuesto del subtítulo del modo descrito en la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia pero utilizando el producto de la operación (v) y 2-cloro-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno.

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,08-8,07 (1H, s), 7,84-7,81 (1H, d), 7,38-7,20 (3H, m), 7,07 (1H, s), 3,59 (2H, s), 3,39-3,34 (2H, q), 1,14-1,07 (3H, t).

MS: APCI (-ve): 431/433 (M-H).

(vii) Ácido {5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]bifenil-3-il}acético

20 Se calentaron a 80 °C, durante 20 horas, el producto de la operación (vi) (0,45 g), ácido fenilborónico (0,190 g), carbonato de sodio (0,44 g) y bisdifenilfosfinoferroceno paladio (II) (0,04 g) en dioxano seco (20 ml). La mezcla fue diluida con HCl 2 M, sometida a extracción con acetato de etilo, secada (MgSO_4) y sometida a evaporación bajo presión reducida hasta un aceite que fue purificado por RPHPLC para obtener un sólido de color crema.

25 ^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,07 (1H, s), 7,82-7,79 (1H, d), 7,69-7,66 (2H, d), 7,50-7,35 (5H, m), 7,18-7,06 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,39-3,31 (2H, q), 1,14-1,09 (3H, t).

MS: MM-ve: 385 (M- CO_2).

(viii) 2-{5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]bifenil-3-il}-N-(etilsulfonil)acetamida

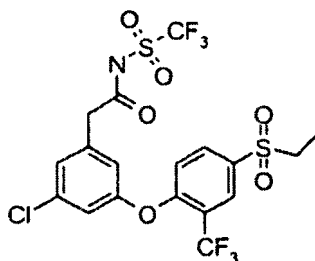
30 El producto de la operación (vii) (0,27 g) en THF seco (10 ml) fue tratado con CDI (0,10 g) y calentado a 60 °C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se enfriara a la TA y se añadió etanosulfonamida (0,07 g), y se agitó la mezcla a TA durante 10 minutos antes de que se añadiera DBU (0,09 ml). Después de 1 hora, la mezcla fue diluida con HCl 2 M y sometida a extracción con acetato de etilo, y las capas orgánicas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación bajo presión reducida hasta un aceite. Se disolvió el aceite en una disolución de metanol (20 ml) y cloruro de acetilo (5 ml), y la disolución fue agitada a TA durante 1 hora y fue luego sometida a evaporación bajo presión reducida hasta un aceite. El aceite fue purificado por RPHPLC para obtener un sólido blanco (0,02 g).

35 ^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,08-8,06 (1H, m), 7,83-7,37 (8H, m), 7,19-7,12 (1H, d), 6,95 (1H, s), 3,70 (2H, s), 3,38-3,26 (4H, m), 1,16-1,08 (6H, m).

MS: MM (+ve): 522 (M+H).

Ejemplo 25

2-{3-cloro-5-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxil]fenil}-N-[(trifluorometil)sulfonil]acetamida



(i) Ácido {3-cloro-5-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}acético

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (v) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (iv) del Ejemplo 3 y 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,24-8,15 (2H, m), 7,27-7,16 (3H, m), 7,05 (1H, s), 3,54 (2H, s), 3,46 (2H, q), 1,15-1,06 (3H, t).

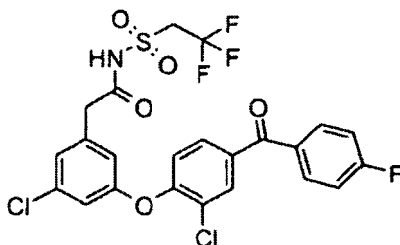
5 MS: ESI-ve: 377 (M-CO₂).

(ii) 2-{3-cloro-5-[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-N-[(trifluorometil)sulfonil]acetamida

10 Se trató una disolución del producto de la operación (i) (40 mg) y 1,1,1-trifluorometanosulfonamida (42 mg) en DCM (2 ml) con base de Hunig y luego con HATU y se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se diluyó la mezcla con HCl 1 M y se hizo pasar directamente la capa de DCM por un cartucho Varian NH₂ (eluyéndose con MeCN y luego con TFA al 20% en MeCN). Se concentró la fracción ácida y se purificó el residuo por RPHPLC para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (22 mg).

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,17 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,27 (1H, s), 7,14-7,21 (3H, m), 3,47 (2H, s), 3,40 (2H, q), 1,13 (3H, t).

MS: MM-ve: 377 (M-H).

15 Ejemplo 26**2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(4-fluorobenzoi)fenoxi]fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]acetamida****(i) (3-cloro-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanona**

20 Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (i) del Ejemplo 20 de Referencia usando 4-fluorobenceno.

^1H NMR, CDCl₃: δ 7,88-7,78 (3H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,29-7,15 (3H, m).

(ii) Ácido {3-cloro-5-[2-cloro-4-(4-fluorobenzoi)fenoxi]fenil}acético

Se preparó el compuesto del título del modo descrito en la operación (iii) del Ejemplo 2 de Referencia pero usando el producto de la operación (vi) del Ejemplo 14 de Referencia y el producto de la operación (i).

25 ^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 7,92-7,84 (3H, m), 7,72-7,69 (1H, d), 7,44-7,39 (2H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 7,10-7,08 (1H, m), 7,00 (1H, s), 3,55 (2H, s).

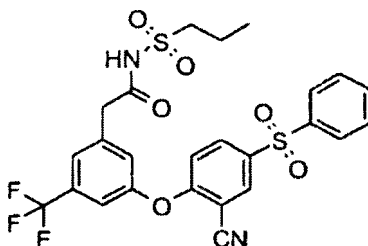
MS: APCI+ve: 373 (M-CO₂).

(iii) 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(4-fluorobenzoi)fenoxi]fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]acetamida

30 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 25 usando el producto de la operación (ii) y 2,2,2-trifluoroetanosulfonamida. La purificación por RPHPLC proporcionó un sólido blanco (32 mg).

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 7,93 (1H, d), 7,89-7,85 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,41 (2H, t), 7,22-7,20 (2H, m), 7,16 (1H, t), 7,00 (1H, s), 4,65-4,58 (2H, m), 3,66 (2H, s).

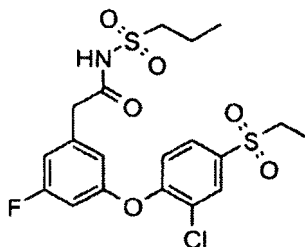
MS: MM-ve: 562 (M-H).

Ejemplo 27**2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida**

5 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 25 usando el producto de la operación (i) del Ejemplo 7 y n-propilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,60 (1H, s), 8,19-8,13 (1H, m), 8,03-7,98 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,03 (1H, dd), 7,72-7,60 (5H, m), 3,78 (2H, s), 3,32-3,24 (2H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 0,93-0,88 (3H, m).

MS: MM (-ve): 565 (M-H).

Ejemplo 28**2-{3-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]-5-fluorofenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida****(i) Ácido 3-fluoro-5-metoxibenzoico**

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (i) del Ejemplo 3 usando ácido 3,5-difluorobenzoico.

15 MS: APCI-ve: 169 (M-H).

(ii) (3-fluoro-5-metoxifenil)metanol

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (i).

^1H NMR, CDCl_3 : δ 6,68 (2H, m), 6,53 (1H, m), 4,67 (2H, d), 3,8 (3H, s).

20 (iii) (3-fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo

Se añadió cloruro de tionilo (0,95 ml) a una disolución del producto de la operación (ii) (0,95 ml) en DCM (20 ml) a 0 °C y se agitó luego la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción fue lavada con HCl 2 M, y las capas orgánicas fueron separadas y luego secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en DMF (10 ml) y se añadió cianuro sódico (0,3 g). La mezcla fue agitada durante 2 horas y fue luego sometida a reparto entre éter y agua. Las capas orgánicas fueron separadas y luego secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en columna (eluyente: éter/isohexano 1:1) para obtener el compuesto del subtítulo (0,47 g).

25

^1H NMR, CDCl_3 : δ 6,66 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,70 (2H, s).

(iv) Ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)acético

30 Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (iv) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (iii).

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 12,10 (1H, s), 9,79 (1H, s), 6,42 (3H, m), 3,44 (2H, s).

(v) Ácido {3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-fluorofenil}acético

Se preparó el compuesto del subtítulo mediante el método de la operación (v) del Ejemplo 3 usando el producto de la operación (iv) y -cloro-4-(etilsulfonil)-1-fluorobenceno.

5 ^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,07 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,03-6,89 (3H, m), 3,58 (2H, s), 3,32 (2H, q), 1,12 (3H, t).

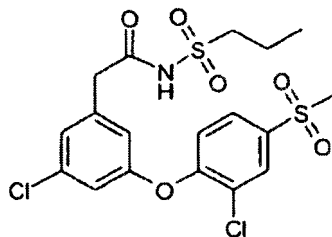
MS: APCI-ve: 371 (M-H).

(vi) 2-{3-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-fluorofenil}-N-(propilsulfonil)acetamida

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 25 usando el producto de la operación (v) y n-propilsulfonamida.

10 ^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 11,86 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,07-7,00 (2H, m), 6,91 (1H, s), 3,67 (2H, s), 3,37 (2H, q), 3,31 (2H, m), 1,64 (2H, sextuplete), 1,13 (3H, t), 0,94 (3H, t).

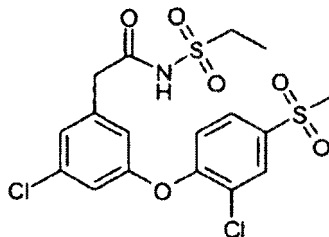
MS: MM (-ve): 478 (M-H).

Ejemplo 29**2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-(propilsulfonil)acetamida**

15 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 25 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 3 y n-propilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 11,86 (1H, s), 8,16-8,15 (1H, s), 7,91-7,87 (1H, d), 7,27-7,19 (3H, m), 7,02-7,01 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,35-3,32 (2H, m), 3,28 (3H, s), 1,71-1,58 (2H, q), 0,97-0,92 (3H, t).

20 MS: MM (-ve): 478 (M-H).

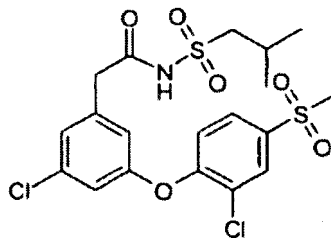
Ejemplo 30**2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-(etilsulfonil)acetamida**

25 Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 25 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 3 y n-etilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 8,16 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,27-7,25 (2H, m), 7,19 (1 H, t), 7,02 (1H, t), 3,66 (2H, s), 3,26-3,25 (5H, m), 1,16 (3H, t).

MS: MM (-ve): 464 (M-H).

30

Ejemplo 31**2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-(isobutilsulfonil)acetamida**

Se preparó el compuesto del título mediante el método de la operación (ii) del Ejemplo 25 usando el producto de la operación (v) del Ejemplo 3 e isobutilsulfonamida.

^1H NMR, DMSO- d_6 : δ 11,94 (1H, s), 8,18-8,17 (1H, s), 7,91-7,88 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,33-7,26 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,29-3,25 (5H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 0,97-0,96 (6H, d).

MS: MM (-ve): 526 (M-H).

Datos farmacológicos**Ensayos de unión de ligandos**

Se compró [^3H]PGD₂ a Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de $3,70 \cdot 10^{12}$ - $7,77 \cdot 10^{12}$ Bq/milimol. Todos los demás productos químicos fueron de calidad analítica.

Células HEK que expresaban rhCRTh2/Gα16 fueron rutinariamente mantenidas en DMEM que contenía suero bovino fetal (HyClone) al 10%, 1 mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales al 1%. Para la preparación de membranas, las células HEK adherentes transfectadas fueron cultivadas hasta confluencia en factorías para cultivo tisular de dos capas (Fisher, referencia TKT-170-070E del catálogo). Se provocaron niveles máximos de expresión de receptores mediante la adición de butirato sódico 500 mM durante las últimas 18 horas de cultivo. Las células adherentes fueron lavadas una vez con disolución salina tamponada con fosfato [PBS (del inglés, phosphate buffered saline); 50 ml por factoría celular] y fueron despegadas mediante la adición de 50 ml, por factoría celular, de tampón para homogeneización de membranas enfriado con hielo [HEPES 20 mM (pH de 7,4), ditiotreitól 0,1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,1 mM y 100 µg/ml de bacitracina]. Las células fueron recogidas como sedimento de una centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4 °C, resuspendidas en la mitad del volumen original de tampón fresco para homogeneización de membranas, y deshechas usando un homogeneizador Polytron mediante 2 ráfagas de 20 segundos, manteniéndose el tubo en hielo en todo momento. Las células intactas fueron separadas por centrifugación a 220xg durante 10 minutos a 4 °C, y la fracción de membranas fue recogida como sedimento de una centrifugación a 90.000xg durante 30 minutos a 4 °C. Se resuspendió el sedimento final de centrifugación en 4 ml de tampón para homogeneización de membranas por factoría celular usada y se determinó el contenido proteico. Las membranas se almacenaron a -80 °C en adecuadas partes alícuotas.

Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas blancas Corning NBS de 96 pocillos de fondo claro (Fisher). Antes del ensayo, se revistieron glóbulos SPA PVT WGA (Amersham) con las membranas de células HEK que contenían CRTh2. Para el revestimiento, se incubaron las membranas con los glóbulos, típicamente en una cantidad de 25 µg de proteína de membrana por mg de glóbulos, durante la noche a 4 °C con agitación constante (las concentraciones de revestimiento óptimas se determinaron para cada partida de membranas). Los glóbulos fueron recogidos como sedimento de una centrifugación (800xg durante 7 minutos a 4 °C), lavados una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH de 7,4, que contenía cloruro magnésico 5 mM) y finalmente resuspendidos en tampón de ensayo en una concentración de 10 mg de glóbulos/ml.

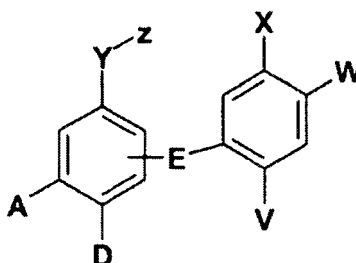
Cada fase de ensayo contenía 20 µl de [^3H]PGD₂ 6,25 nM, 20 µl de glóbulos SPA saturados de membranas, ambos en tampón de ensayo, y 10 µl de disolución del compuesto o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de la unión inespecífica; Cayman Chemical Company).

Se disolvieron los compuestos y la DK-PGD₂ en DMSO y se diluyeron las disoluciones en el mismo disolvente hasta 100x la concentración final requerida. Se añadió tampón de ensayo para obtener una concentración final de DMSO del 10% (los compuestos estaban ahora en 10x la concentración final requerida), y ésta fue la disolución añadida a la placa de ensayo. La placa de ensayo fue incubada a TA durante 2 horas y fue sometida a recuento en un contador Wallac Microbeta para centelleo en estado líquido (1 minuto por pocillo).

Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de IC₅₀ inferior a (<) 10 µM. Específicamente, el Ejemplo 2 tiene un valor de pIC₅₀ de 6,85.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en que:

- 5 A y D son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, fenilo y alquilo C₁₋₃, estando este último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno;
- E es O, S, NR^{3'} o CH₂;
- V es halógeno, CN o alquilo C₁₋₃, estando este último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno;
- W es seleccionado de entre SO₂R⁶ y COR⁴;
- 10 X es hidrógeno o CF₃;
- Y es seleccionado de entre O-CR¹R², CR¹R² y CR¹R²CR¹R²;
- Z es CONHSO₂R⁶;
- 15 R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o un grupo alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; o
- R¹ y R² pueden formar conjuntamente un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, S, NR³ y él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₃, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o NR⁴R⁵;
- 20 R³ representa hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno;
- R^{3'} representa hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno;
- 25 R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, OR³ y NR⁷R⁸, arilo, heteroarilo, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), CONR⁷R⁸, NR³COR¹⁰, SO₂NR⁴R⁵ y NR³SO₂R⁹; o
- 30 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, N, S(O)_n (en que n = 0, 1 ó 2), NR³ y él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, OR³, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;
- 35 R⁶ representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, OR³, CN, NR⁷R⁸, arilo, heteroarilo, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), CONR⁷R⁸, NR³COR¹⁰, SO₂NR⁴R⁵ y NR³SO₂R⁹;
- R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; o
- R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₃;

R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con átomos de halógeno);

R¹⁰ representa hidrógeno, arilo, heteroarilo, OR³, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno;

5 R¹¹ y R¹² representan independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₈, estando el último opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, OR³, =O o NR¹³R¹⁴, o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, S y NR³. Este anillo está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₃, halógeno, OR³ o NR¹³R¹⁴;

10 R¹³ y R¹⁴ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OR³, CN, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), CONR⁷R⁸, NR³COR¹⁰, SO₂NR⁴R⁵ y NR³SO₂R⁹; o

15 R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heteroarílico insaturado de 5-10 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre O, N, S(O)_n (en que n = 0, 1 ó 2), NR³ y él mismo opcionalmente sustituido con halógeno, CN, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), OR³, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₃, y

R¹⁵ representa uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno, CN, OR³, S(O)_nR⁹ (en que n = 0, 1 ó 2), cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno,

con la condición de que:

20 • A y D no pueden ser ambos hidrógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en que E es O o S.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en que A y D son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en que A y D son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, halógeno y CF₃.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en que, cuando A es hidrógeno, D es halógeno o alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en que, cuando D es hidrógeno, A es halógeno, fenilo o alquilo C₁₋₃, estando el último opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.

30 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en que, cuando A es hidrógeno, D es halógeno o CF₃; cuando D es hidrógeno, A es halógeno o CF₃.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en que Y es CR¹R².

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en que tanto R¹ como R² son hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en que W es SO₂R⁶.

35 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en que E está conectado al anillo aromático en posición orto con respecto a Y.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en que E está conectado al anillo aromático en posición meta con respecto a Y.

40 13. Un compuesto de fórmula (i) como el definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, seleccionado de entre:

2-{2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-(trifluorometil)fenoxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida;

2-{4-cloro-3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;

2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;

2-(3-cloro-5-[[2-fluoro-4-(fenilsulfonyl)fenil]tio]fenil)-N-(metilsulfonyl)acetamida;

45 2-[3-{2-cloro-4-[(4-fluorobencil)sulfonyl]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-N-(metilsulfonyl)acetamida;

- 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[4-(etilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida;
 5 2-{3-[2-cloro-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-cloro-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)propanamida;
 2-{3-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenil]tio]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenil]tio]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(metilsulfonyl)acetamida;
 10 N-(terc-butilsulfonyl)-2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida;
 2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(isopropilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]acetamida;
 2-(4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]fenoxi)-N-(metilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(etilsulfonyl)acetamida;
 15 2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida;
 N-(bencilsulfonyl)-2-{3-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida;
 N-(etilsulfonyl)-2-{3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}acetamida;
 2-{3-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida;
 2-{5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]bifenil-3-il}-N-(etilsulfonyl)acetamida;
 20 2-{3-cloro-5-[4-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-N-[(trifluorometil)sulfonyl]acetamida;
 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(4-fluorobenzoi)fenoxi]fenil}-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]acetamida;
 2-{3-[2-ciano-4-(fenilsulfonyl)fenoxi]-5-(trifluorometil)fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]-5-fluorofenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(propilsulfonyl)acetamida;
 25 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1-N-(etilsulfonyl)acetamida;
 2-{3-cloro-5-[2-cloro-4-(etilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-(isobutilsulfonyl)acetamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
 30 15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, para uso como un medicamento.
 16. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento o la profilaxis del asma o la COPD.