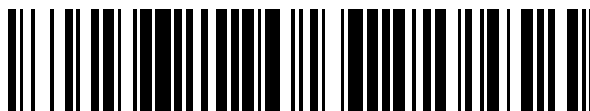


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 715**

51 Int. Cl.:

C07C 311/00	(2006.01)	C07C 317/14	(2006.01)
C07C 233/00	(2006.01)	A61K 31/10	(2006.01)
C07C 235/46	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07C 255/57	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)		
C07C 307/06	(2006.01)		
C07C 317/46	(2006.01)		
C07D 213/00	(2006.01)		
C07D 233/42	(2006.01)		
C07D 333/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2007 E 07814294 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2057115**

54 Título: **Derivados de ácido fenoxifenilacético 4-sustituido**

30 Prioridad:

21.08.2006 US 839018 P
13.10.2006 US 851385 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2013

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US

72 Inventor/es:

DOHERTY, GEORGE y
COOK, ADAM

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 396 715 T3

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

DESCRIPCIÓN

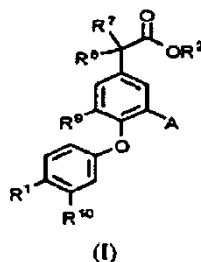
Derivados de ácido fenoxifenilacético 4-sustituido.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos y a la utilización terapéutica de los compuestos. Más particularmente, se refiere a determinados derivados de ácido fenoxifenilacético 4-sustituido que resultan útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas tales como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica y otras enfermedades inflamatorias mediadas por la prostaglandina D₂ (PGD₂).

10 La solicitud de patente internacional número de publicación WO 2004/058164 da a conocer, entre otros, determinados derivados 2-sustituidos de ácido fenoxifenilacético que modulan el receptor CRTH2 que es selectivo para la PGD₂ (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada sobre las células Th2), denominado habitualmente DP2. Se afirma que los compuestos resultan útiles en el tratamiento de enfermedades inmunitarias, tales como el asma y la inflamación alérgica.

15 Se ha descubierto en la actualidad que determinados derivados de ácido fenoxifenilacético 4-sustituido portadores de un sustituyente particular en posición meta respecto a la fracción ácido acético son moduladores del receptor DP2. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "modulador" incluye antagonistas.

20 Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I):



25 o una sal del mismo, en la que:

R¹ es Ar¹-L¹-W-L²-,

30 L² es -(CR^cR^d)_m-,

W es -CONR^{3a}- o -NR^{3b}CO-,

R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, H o metilo,

35 L¹ es -(CR^aR^b)_n-, -(CH=CH)- o -O(CR^aR^b), con la condición de que, en el caso de que W sea -NR³CO-, L¹ no es -(CH=CH)-,

n y m son, independientemente, 0, 1 ó 2,

40 cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, F, OH, metilo o ciclopropilo, o R^a y R^b, o R^c y R^d, conjuntamente con el carbono al que se encuentran unidos forman un anillo ciclopropilo,

45 Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, SF₅, metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe, o Ar¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que se encuentra no sustituido o sustituido con metoxi,

con la condición de que, en el caso de que Ar¹ sea naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, n es 0,

50 R² es H, alquilo C₁-C₆, un residuo de un aminoácido o dipéptido o CHR^e(CH₃)_qR^f,

q es 1 a 6,

R^e es H, metilo o etilo,

55 R^f es NR^gR^h, en el que R^g y R^h, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o R^g y R^h conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular seleccionado de entre

ES 2 396 715 T3

N y O, en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre los alquilos C₁-C₆,

5 A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵ o CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe, alquilo (C₁₋₄), ciclopropilo, H, F, Br, CH₂NH(alquilo C₁₋₄), CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, tienilo o fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con SO₂Me,

R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, H o metilo,

10 R⁵ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hetAr¹ o Ar²,

R⁶ es alquilo C₁-C₆, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, Ar³ o hetAr²,

15 hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b} en la que cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino,

20 hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre los alquilos C₁-C₄,

Ar² es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo fluoro-alquilo C₁-C₄,

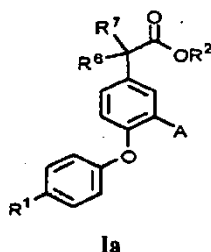
25 Ar³ se define tal como Ar²,

R⁷ y R⁸ son, independientemente, H, metilo o F,

30 R⁹ es H o metilo, y

R¹⁰ es H o F.

En determinadas formas de realización, el compuesto de fórmula I presenta la fórmula Ia:



35 en la que:

40 R¹ es Ar¹-L¹-W-L²-,

L² es -(CR^cR^d)_m,

W es -CONR^{3a}- o -NR^{3b}CO-,

45 R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, H o metilo,

L¹ es -(CR^aR^b)_n-, -(CH=CH)- o -O(CR^aR^b)-, con la condición de que, en el caso de que W sea -NR³CO-, L¹ no es -(CH=CH)-,

50 n y m son, independientemente, 0, 1 ó 2,

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, F, metilo o ciclopropilo, o R^a y R^b, o R^c y R^d, conjuntamente con el carbono al que se encuentran unidos forman un anillo ciclopropilo,

55 Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, SF₅, metilo, etilo, ciclopropilo, con la condición de que, en el caso de que Ar¹ sea naftilo, n es 0,

R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , un residuo de un aminoácido o dipéptido, o $CHR^c(CH_2)_qR^f$,

q es 1 a 6,

5 R^c es H, metilo o etilo,

10 R^f es NR^gR^h , en la que R^g y R^h representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o R^g y R^h conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular seleccionado de entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre los alquilos C_1-C_6 ,

A es CN, CH_2NH_2 , $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ o $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$, Cl, OMe, alquilo C_{1-4} , ciclopropilo,

15 R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, H o metilo,

R^5 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $hetAr^1$ o Ar^2 ,

20 R^6 es alquilo C_1-C_6 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, Ar^3 o $hetAr^2$,

25 $hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la que cada uno de entre R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino,

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre los alquilos C_1-C_4 ,

30 Ar^2 es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, CN, SF_5 , ciclopropilo, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 y un grupo fluoroalquilo C_1-C_4 ,

35 Ar^3 es tal como se ha definido Ar^2 , y

R^7 y R^8 son, independientemente, H y metilo.

40 Se ha encontrado que los compuestos según la presente invención son moduladores de DP2 y que resultan útiles en el tratamiento de enfermedades inmunitarias tales como el asma y la inflamación alérgica.

45 Se apreciará que determinados compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, que podrán prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

50 Se apreciará además que los compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos y que, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, cualquiera de dichos solvatos se encuentra incluido dentro del alcance de la presente invención.

55 Entre los compuestos de fórmula I se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, entre los compuestos de fórmula I también se incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden resultar útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula I.

60 El término "halógeno" tal como se utiliza en la presente memoria incluye F, Cl, Br e I.

65 Las expresiones "alquilo C_1-C_4 " y "alquilo C_1-C_6 " tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada con uno a cuatro o uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 elementos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, aunque sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y pirrolilo.

La expresión "fluoroalquilo C₁-C₄" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ en el que uno o más de los hidrógenos se sustituye por un átomo de flúor. Entre los ejemplos se incluyen CF₃, CH₂F, CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂F₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CH₂CHF₂, CH₂CH₂CF₃, CHF(CH₃)₂, CH₂CHF(CH₃)₂ y similares.

La expresión "alcoxi C₁-C₆ tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆. Entre los grupos alcoxi ejemplares se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi e isobutoxi.

En una forma de realización, W es -CONR^{3a}-. Un ejemplo de un valor particular de R^{3a} es hidrógeno. En una forma de realización, W es -NR^{3b}CO-. En una forma de realización, R^{3b} es hidrógeno. En otra forma de realización, R^{3b} es metilo, Son ejemplos de valores particulares de W, CONH, NHCO y N(CH₃)CO.

En una forma de realización, L¹ es -(CR^aR^b)_n-. Son ejemplos de valores particulares de n, 0, 1 y 2.

En una forma de realización, L¹ es un enlace.

En una forma de realización, L¹ es -(CR^aR^b). En determinadas formas de realización, R^a y R^b son hidrógenos. En determinadas formas de realización, R^a es OH. En determinadas formas de realización, R^a y R^b conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo ciclopropilidino.

En una forma de realización, L¹ es -(CR^aR^b)₂. En determinadas formas de realización, R^a y R^b son hidrógenos. En determinadas formas de realización, R^a y R^b conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo ciclopropilidino. En determinadas formas de realización, R^a y R^b se encuentran unidos al mismo carbono. En otras formas de realización, R^a y R^b se encuentran unidos a diferentes átomos de carbono.

Son ejemplos de valores particulares de L¹, un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂- y ciclopropilidén-CH₂.

Un ejemplo adicional de L¹ incluye CH(OH)CH₂.

Entre los ejemplos adicionales de L¹ se incluyen grupos ciclopropilidino, que pueden representarse mediante las estructuras siguientes:



En una forma de realización, L¹ es -O(CR^aR^b)-. Una forma de realización ejemplar es -OCH₂-.

En referencia a L², son ejemplos de valores particulares de m, 0 y 1. Son ejemplos de valores particulares de L², un enlace y -CH₂-.

En determinadas formas de realización, la suma de m y n es 0, 1 y 2. Se hace mención particular a compuestos en los que la suma de m y n es 0 ó 2.

Entre los ejemplos de valores de -L¹-W-L²- se incluyen -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂CONHCH₂-, -NHCO-, -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCO-, -CH₂NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCOCH₂-, -CH₂N(CH₃)COCH₂-, ciclopropilidén-CH₂NHCO y -CH₂ONHCO-.

Entre los ejemplos adicionales de valores de -L¹-W-L²- se incluyen -CH(OH)CH₂NHCO- y -ciclopropilidín-NHCO-.

Son ejemplos particulares de -L¹-W-L²-, -CONH-, -NHCO-, -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCO-, -CH₂NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCOCH₂-, -CH₂N(CH₃)COCH₂-, ciclopropilidén-CH₂NHCO, -CH(OH)CH₂NHCO- y -ciclopropilidín-NHCO-.

En una forma de realización, Ar¹ es un grupo naftilo o un grupo fenilo que se encuentra sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl, CF₃, OMe, Me y t-Bu.

En una forma de realización, Ar¹ es un grupo naftilo o un grupo fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl y CF₃.

En una forma de realización, Ar¹ es un grupo naftilo o un grupo fenilo que se encuentra sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre OMe, Me y t-Bu.

En una forma de realización, Ar¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que se encuentra no sustituido o sustituido con OMe. En una forma de realización particular, A se selecciona de entre las estructuras:



5 Son ejemplos de valores particulares de Ar^1 , naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-terc-butilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

10 En determinadas formas de realización, Ar^1 se selecciona de entre naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo.

15 En determinadas formas de realización, Ar^1 se selecciona de entre 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-terc-butilfenilo, 3-fluorofenilo y 4-metilfenilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

En una forma de realización, A es CN.

20 En una forma de realización, A es H.

En una forma de realización, A se selecciona de entre F, Br y Cl.

25 En una forma de realización, A se selecciona de entre los alquilos C_{1-4} . Entre los ejemplos particulares se incluyen metilo y etilo.

En una forma de realización, A es ciclopropilo.

30 En una forma de realización, A se selecciona de entre CH_2NH_2 , $CH_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $CH_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$. Entre los ejemplos particulares se incluyen CH_2NH_2 y CH_2NMe_2 .

En una forma de realización, A es tienilo. En una forma de realización particular, A es 2-tienilo.

35 En una forma de realización, A es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con SO_2-Me . Entre los ejemplos particulares se incluyen fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

En una forma de realización, A es $CH_2NH^{4a}C(=O)R^5$. Un ejemplo de un valor particular de R^{4a} es hidrógeno. En una forma de realización, R^5 es $hetAr^1$. Un ejemplo de un valor particular para un grupo heteroarilo representado por $hetAr^1$ es un grupo piridilo. Son ejemplos de sustituyentes opcionales en el grupo heteroarilo, NH_2 , Cl y pirrolidinilo.

40 En otra forma de realización, R^5 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ; piridilo que se encuentra no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la que cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-4}), o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino, o un grupo fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

45 Son ejemplos de valores particulares de R^5 , metilo, metoxi, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, 6-pirrolidín-1-ilpirid-3-ilo ó 4-fluorofenilo. Un ejemplo adicional de R^5 es 6-dimetilaminopirid-3-ilo.

50 En una forma de realización, A es $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$. Un ejemplo de un valor particular de R^{4b} es hidrógeno. En una forma de realización, R^6 es $hetAr^2$. Son ejemplos de valores particulares para un grupo heteroarilo representado por $hetAr^2$ un grupo imidazolilo y un grupo piridilo. Son ejemplos de sustituyentes opcionales en el grupo heteroarilo, alquilo C_1-C_4 , por ejemplo metilo.

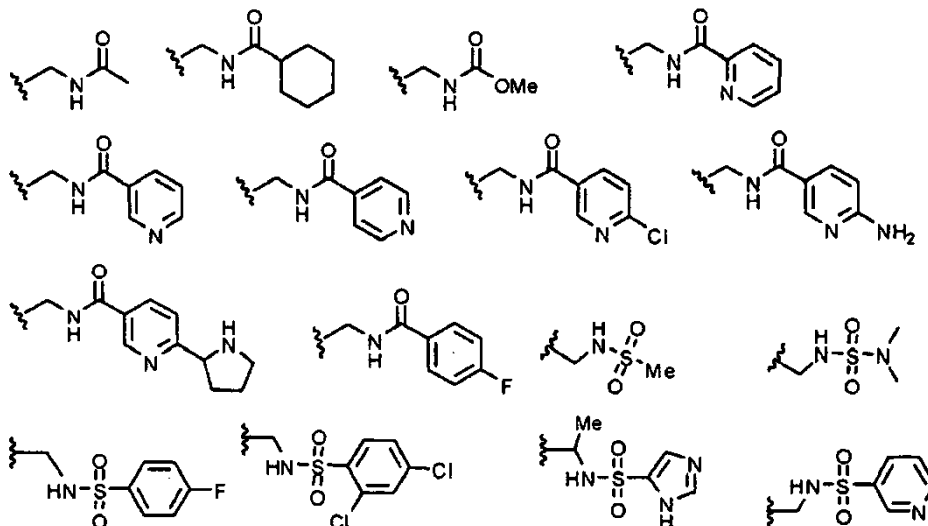
55 En otra forma de realización, R^6 es alquilo C_1-C_6 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)$, un grupo fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno, piridilo o imidazolilo que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C_1-C_3 .

60 Son ejemplos de valores particulares de R^6 , metilo, dimetilamino, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, pirid-3-ilo y 1-metilimidazol-5-ilo. Un ejemplo adicional de R^6 es pirid-4-ilo.

Son ejemplos de valores particulares de A, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 6-cloropirid-3-ilamidometilo, 6-aminopirid-3-

ilamidometilo, 6-pirrolidín-1-ilpirid-3-ilamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-diclorofenilsulfonamidometilo, 1-metilimidazol-5-ilsulfonamidometilo y pirid-3-ilsulfonamidometilo, que pueden representarse con las estructuras siguientes, respectivamente:

5

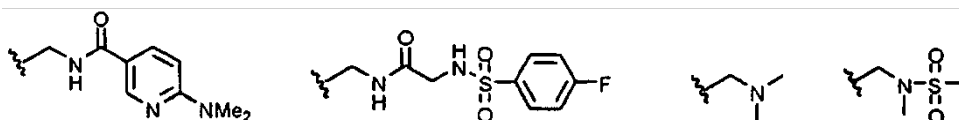


Se hace mención particular de acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonilaminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-diclorofenilsulfonamidometilo y pirid-3-ilsulfonamidometilo.

10

Entre los valores particulares de A se incluyen además 6-dimetilaminopirid-3-ilamidometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamidometilo, dimetilaminometilo y (N-metilmetilsulfonamido)metilo, que pueden representarse mediante las estructuras siguientes, respectivamente:

15



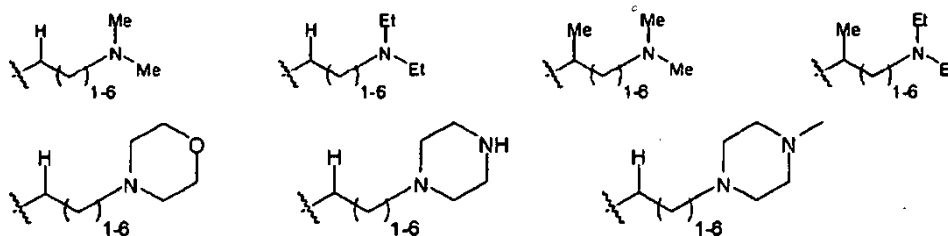
Son ejemplos de valores particulares de R² en el caso de que represente un grupo alquilo C₁-C₆, metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

20

En una forma de realización, R² es CHR^e(CH₂)_qR^f. Son ejemplos de valores de R^e, hidrógeno y metilo. En una forma de realización, R^f es dialquil-C₁₋₄-amino, morfolino o piperazinilo sustituido opcionalmente con alquilo (C₁₋₄). Son ejemplos de valores particulares de R^f, dimetilamino, dietilamino, morfolino, piperazinilo y 1-metilpiperazinilo. Entre los ejemplos adicionales se incluyen NH₂ y NHMe.

25

Son ejemplos de valores particulares de R² en el caso de que represente CHR^e(CH₂)_qR^f:



30

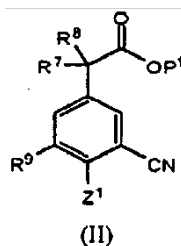
En una forma de realización, R² es hidrógeno.

En una forma de realización, tanto R⁷ como R⁸ son H. En determinadas formas de realización, R⁷ es H y R⁸ es metilo. En otras formas de realización, cada uno de R⁷ y R⁸ es metilo.

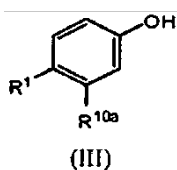
35

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es CN, R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, y R¹⁰ es H o F, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula:

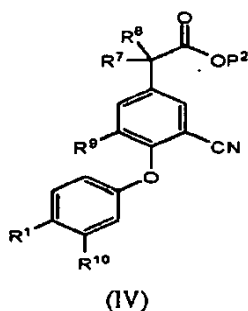


5 en la que P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo y Z¹ representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula:



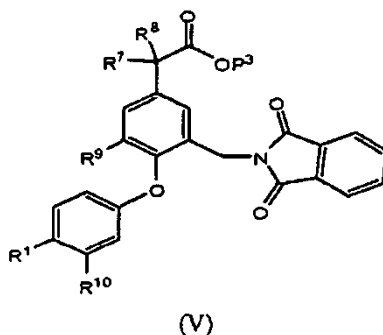
10 en la que R^{10a} es H o F en presencia de una base, o

15 (b) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es -CH₂NH₂, R¹⁰ es H y R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, reducir un compuesto correspondiente de fórmula (IV):



20 en la que P² es tal como se ha definido P¹, o

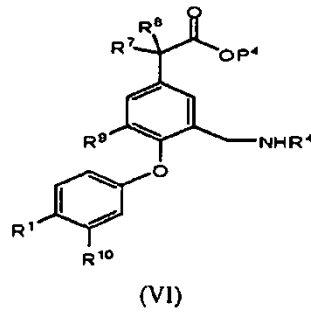
(c) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es -CH₂NH₂, R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, y R¹⁰ es H, cortar un compuesto correspondiente de fórmula (V):



25 en la que P³ es tal como se ha definido P¹, o

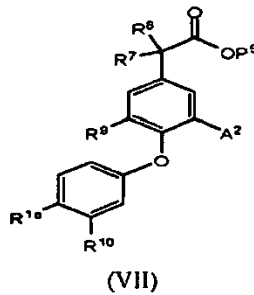
(d) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es CH₂NR⁴C(=O)R⁵ o CH₂NR⁴SO₂R⁶, R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, y R¹⁰ es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (VI):

30

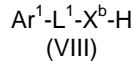


en la que P⁴ es tal como se ha definido P¹, con un compuesto de fórmula R⁵COZ² o R⁶SO₂Z³, respectivamente, en las que Z² y Z³ representan, cada una, un átomo o grupo saliente, o

5 (e) para un compuesto de fórmula (I) en la que R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, y R¹⁰ es H, acoplar un compuesto de fórmula (VII):

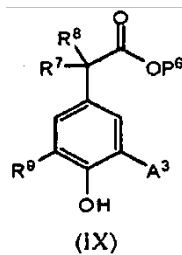


10 en la que P⁵ es tal como se ha definido P¹, A² representa A o una forma protegida del mismo y R^{1a} representa H-X^a-L²⁻, en la que X^a representa HN o OC(=O), o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de fórmula (VIII):

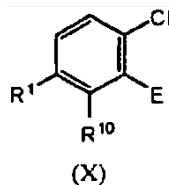


15 en la que X^b representa C(=O)O o NH, o un derivado reactivo del mismo, o

20 (f) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es H, F o Cl; R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, y R¹⁰ es H, acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula (IX):

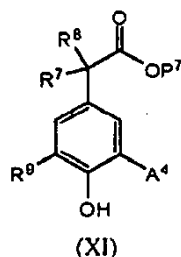


25 en la que A³ es H, F o Cl, y P⁶ es tal como se ha definido P¹, con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula (X):

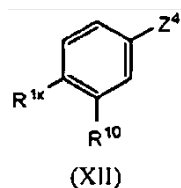


30 en la que E es un grupo aceptor de electrones, en presencia de una base; y si se desea, eliminar dicho grupo aceptor de electrones, o

(g) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es OMe o alquilo C₁₋₄; R⁷ y R⁸ son, independientemente, H o Me, y R¹⁰ es H, acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula (XI):

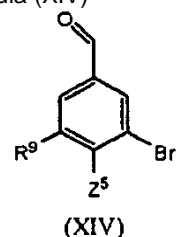


5 en la que A'' es OMe o alquilo (C₁₋₄), respectivamente, y P' es tal como se ha definido para P¹, con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula:

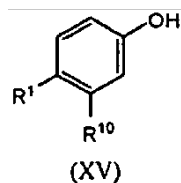


10 en presencia de una base, en la que Z⁴ representa un átomo o grupo saliente, y R^{1x} representa un grupo aceptor de electrodos convertible en un grupo R¹; o

(h) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es Br o ciclopropilo, R⁷ y R⁸ son H, y R¹⁰ es H, acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula (XIV)

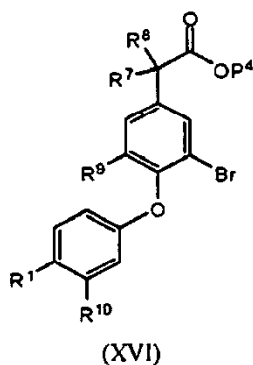


15 en la que Z⁵ es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que presenta la fórmula (XV)



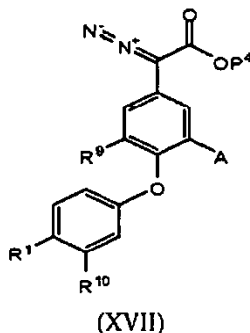
20 en presencia de una base, seguido por la conversión del grupo carbonilo en un grupo carbonilo; o

25 (i) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO₂Me, R⁹ es H, R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me, y R¹⁰ es H, hacer reaccionar el compuesto correspondiente que presenta la fórmula (XVI)



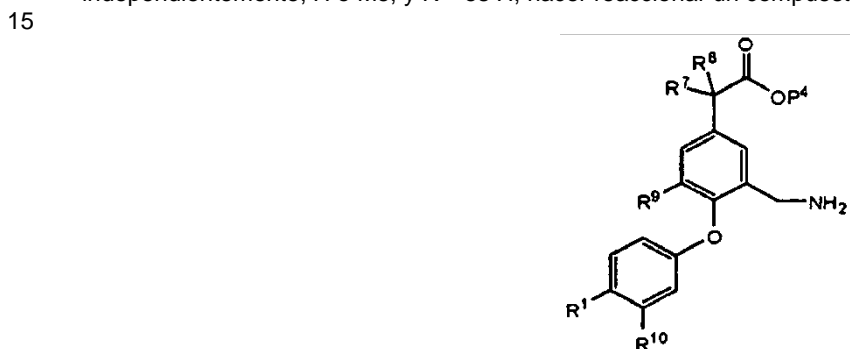
Con un compuesto que presenta la fórmula A^5-ZnX , en presencia de un catalizador de paladio (O), o con un compuesto que presenta la fórmula $A^5B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio (O), en la que A5 es metilo, tienilo, fenilo, o fenilo sustituido con SO_2Me y X es un haluro; o

5 (j) para un compuesto de fórmula (I), en la que R^7 es F, R^8 es H, y R^{10} es H, tratar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula (XVII):



10 con fluoruro de hidrógeno,

(k) para un compuesto de fórmula (I) en la que A es CH_2NH (alquilo C_{1-4}) o CH_2N (alquilo C_{1-4})₂; R^7 y R^8 son, independientemente, H o Me, y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula:



20 con un aldehído que presenta la fórmula $HC(O)$ (alquilo C_{1-4}), y eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

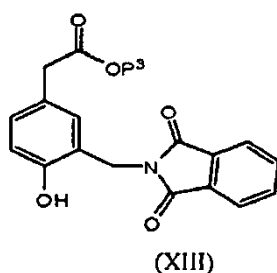
25 En referencia al procedimiento (a), el átomo o grupo saliente representado por Z^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. El grupo protector carboxilo puede ser cualquier grupo protector carboxilo conveniente, por ejemplo tal como se describe en Greene y Wuts, editores, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Entre los ejemplos de grupos protectores carboxilo se incluyen grupos alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo y t-butilo. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro sódico, carbonato sódico o carbonato potásico, o una amina terciaria, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los solventes convenientes se incluyen amidas, sulfóxidos y nitrilos tales como DMF, DMSO o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como en el intervalo de entre $50^\circ C$ y $150^\circ C$.

30 Son conocidos o pueden prepararse compuestos de fórmula (II) a partir del compuesto 3-halo correspondiente, tal como un compuesto 3-bromo, mediante tratamiento con CuCN.

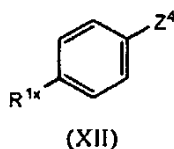
35 En referencia al procedimiento (b), el compuesto de fórmula (IV) puede reducirse mediante hidrogenación en presencia de un catalizador metal del grupo VIII, tal como Ni de Raney con metanol/amonio. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

40 En referencia al procedimiento (c), el grupo dioxoisindolinilo puede cortarse utilizando HBr y ácido acético o hidrazina.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII):



con un compuesto de fórmula (XII):



en presencia de una base, en la que Z^4 representa un átomo o grupo saliente, tal como un átomo de flúor, y R^{1x} representa un grupo aceptor de electrones convertible en un grupo R^1 , por ejemplo un grupo nitro que puede reducirse en un grupo amino y después acilarse. La base puede ser, por ejemplo, hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro sódico, carbonato sódico o carbonato potásico.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (IX) mediante la reacción de ácido 4-hidroxifenilacético con 2-(hidroximetil)isoindolín-1,3-diona en presencia de un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, y seguido, si se desea, de la introducción de un grupo protector P^3 .

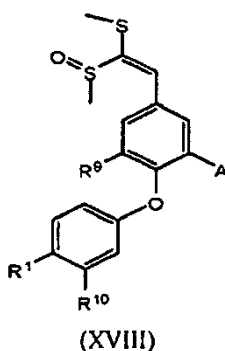
En referencia al procedimiento (d), el átomo o grupo saliente representado por Z^2 y Z^3 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria tal como diisopropiletilamina o piridina. Entre los solventes convenientes se incluyen los hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de 0°C a 100°C .

En referencia al procedimiento (e), el acoplamiento del compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo utilizando condiciones convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo haciendo reaccionar una amina con un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido. Un ejemplo de A^1 en el caso de que represente una forma protegida de A es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{P}^6$, en la que P^6 representa un grupo protector de amina. El grupo protector de amina puede ser cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo tal como se describe en Greene y Wuts, editores, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Entre los ejemplos de grupos protectores de amina se incluyen grupos acilo y alcocarbonilo tales como t-butoxicarbonilo (BOC).

En referencia al procedimiento (f), entre los ejemplos de grupos aceptores de electrones se incluye NO_2 . En formas de realización en las que el grupo aceptor de electrones es NO_2 , si se desea este grupo puede eliminarse mediante la reducción del grupo nitro en un grupo amino utilizando cualesquiera condiciones reductoras convenientes (por ejemplo Zn y NH_4Cl) seguido del corte del grupo amino (por ejemplo mediante tratamiento del compuesto amino con nitrito de isobutilo).

En referencia al procedimiento (g), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro sódico, carbonato sódico o carbonato potásico. El grupo Z^4 representa un átomo o grupo saliente adecuado, tal como un átomo de flúor, y R^{1x} representa un grupo aceptor de electrones convertible en un grupo R^1 , por ejemplo un grupo nitro que puede reducirse a un grupo amino y después acilarse.

En referencia al procedimiento (h), el átomo o grupo saliente representado por Z^5 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro sódico, carbonato sódico o carbonato potásico. Entre los solventes convenientes se incluyen sulfóxidos tales como DMSO. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo comprendidas en el intervalo de 50°C a 100°C , por ejemplo a 85°C . El grupo carbonilo puede convertirse en un grupo carboxilo mediante tratamiento del producto de acoplamiento con metilsulfonilo/metiltiometano, proporcionando un producto intermedio que presenta la fórmula (XVIII):



seguido de la conversión del producto intermedio (XVIII) en el éster metílico correspondiente tras el tratamiento con HCl en metanol. El éster puede convertirse en el ácido correspondiente bajo condiciones de hidrólisis estándares.

5 En referencia al procedimiento (i), el haluro representado por X puede ser F, Cl o Br. Entre los solventes convenientes se incluyen éteres tales como THF o dioxano. Entre los catalizadores de paladio (0) adecuados se incluyen Pd(PPh₃)₄ y bis(tributilfosfina)paladio (0). Una base conveniente en el caso de que el compuesto (XVI) se haga reaccionar con un reactivo ácido borónico es DBU. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo comprendidas en el intervalo de 50°C a 100°C, por ejemplo a 60°C.

En referencia al procedimiento (j), la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base amina, por ejemplo piridina.

15 En referencia al procedimiento (k), la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, por ejemplo un hidruro tal como cianoborohidruro sódico en un solvente alcohol tal como metanol. La reacción preferentemente se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de ácido, por ejemplo de ácido acético. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

20 La capacidad de los compuestos de ensayo de actuar como moduladores del receptor DP2 puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el Ejemplo A.

25 Los compuestos que son moduladores de DP2 resultan útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PGD₂, por ejemplo enfermedades o trastornos asociados a la sobreproducción o desregulación de PGD₂.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término tratamiento incluye la profilaxis, así como el tratamiento de una afección existente.

30 Entre los ejemplos de trastornos o enfermedades que pueden tratarse con compuestos según la invención se incluyen las enfermedades inmunitarias.

35 Entre los ejemplos de enfermedades inmunitarias se incluyen las enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como el asma, la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, las alergias estacionales, las alergias alimentarias, la hipersensibilidad por contacto (por ejemplo la sensibilidad al níquel), los síndromes hipereosinofílicos y la conjuntivitis alérgica.

40 Entre las enfermedades o trastornos adicionales que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se incluyen enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la ileítis y la enteritis, la vasculitis, el síndrome de Behcet, la soriasis y dermatosis inflamatorias tales como la dermatitis, el eccema, la urticaria, las patologías cutáneas víricas tales como las derivadas del papilomavirus humano, el VIH o la infección por RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo; enfermedades alérgicas respiratorias tales como las enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares; las enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis (incluyendo la reumatoide y la soriásica), el lupus eritematoso sistémico, la diabetes de tipo I, la miastenia grave, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Graves, la glomerulonefritis y similares, el rechazo del trasplante (incluyendo el rechazo del alotrasplante y la enfermedad del injerto contra el huésped), por ejemplo el rechazo del injerto de piel, el rechazo del trasplante de órganos sólidos, el rechazo del trasplante de médula ósea, la fiebre; trastornos cardiovasculares tales como la insuficiencia cardiaca aguda, la hipotensión, la hipertensión, la angina de pecho, el infarto de miocardio, la cardiomiopatía, la insuficiencia cardiaca congestiva, la aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria, la restenosis, la trombosis y la estenosis vascular; trastornos cerebrovasculares, tales como las lesiones cerebrales traumáticas, el ictus, el daño por reperfusión isquémica y los aneurismas; los cánceres de mama, piel, próstata, cervix, útero, ovario, testículo, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo esófago, estómago y páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; la fibrosis, la enfermedad

del tejido conectivo y la sarcoidosis; las condiciones genitales y reproductivas, tales como la disfunción eréctil; los trastornos gastrointestinales, tales como la gastritis, las úlceras, las náuseas, la pancreatitis y los vómitos; trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer; trastornos del sueño, tales como el insomnio, la narcolepsia, el síndrome de la apnea del sueño y el síndrome de Pickwick, el dolor; los trastornos renales; los trastornos oculares, tales como el glaucoma; las enfermedades infecciosas, infecciones víricas tales como por VIH, e infecciones bacterianas, tales como la sepsis; la inflamación, la rubefacción, la congestión nasal y la otitis media.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades o afecciones en un mamífero mediadas por PGD2, que comprende administrar en dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula 1 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad que resulte efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno.

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de compuesto que, administrada en un mamífero que necesita dicho tratamiento, resulta suficiente para: (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular mediado por PGD2, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular indicado en la presente memoria.

La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a dicha cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo el peso) del mamífero que necesita el tratamiento, aunque dicha cantidad podrá ser determinada rutinariamente por el experto en la materia.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, aunque sin limitación, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula I para la utilización en el tratamiento de condiciones mediadas por PGD2.

Un aspecto adicional de la invención es la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado a la terapia, tal como el tratamiento o la prevención de las afecciones mediadas por PGD2.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un compuesto antiinflamatorio que funciona mediante un mecanismo de acción diferente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (por ejemplo por vía rectal u oral), la nariz, los pulmones, la musculatura o la vasculatura o transdérmicamente. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, sprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las composiciones deben ser estériles y encontrarse en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de fórmula (I) conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inmunológico, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos descritos posteriormente, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), el diclorometano (DCM, cloruro de metileno), el tolueno y el dioxano se obtuvieron de Aldrich en botellas Sure Seal y se utilizaron sin modificación.

Las reacciones indicadas posteriormente se llevaron a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de

reacción típicamente se dotaron de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor.

Se obtuvieron los espectros de RMN-¹H en soluciones de CDCl₃, CD₃OD, D₂O o DMSO-d₆ (expresados en ppm), utilizando tetrametilsilano (0,00 ppm) o solvente residual (CDCl₃: 7,25 ppm; CD₃OD: 3,31 ppm; D₂O: 4,79 ppm, d₆-DMSO: 2,50 ppm) como el estándar de referencia. Al indicar las multiplicidades de pico, se utilizaron las abreviaturas siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, en donde se proporcionan, se expresan en Hertz (Hz).

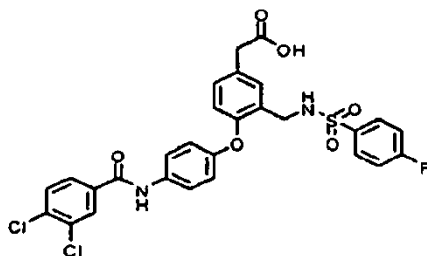
10 Ejemplo A

Ensayo de inhibición de la unión de DP-2

Se introdujo la secuencia codificante del DP2 en la línea celular leucémica humana K562 mediante electroporación y se obtuvieron clones estables que expresaban DP2, mediante dilución limitante seguida de tinción de la superficie celular con un anticuerpo monoclonal de rata específico para el DP2 humano. Las membranas se prepararon a partir de uno de estos clones expresantes de DP2 y se utilizaron para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la unión de la prostaglandina D2 (PGD₂) a su receptor DP2 mediante el procedimiento siguiente. Se mezclaron membranas (1,25 µg/pocillo) con PGD₂ marcado con ³H y diversas concentraciones de los compuestos de ensayo en 150 µl de tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 40 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, NaN₃ al 0,1%) en placas de polipropileno de fondo en U de 96 pocillos. Tras la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, el ensayo se transfirió a una placa de filtración (#MAFB, Millipore Corporation, Bedford, MA) y se lavó tres veces con tampón de unión. Se midió la radioactividad con un contador de centelleo (TopCount, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). Se determinó la unión no específica mediante incubaciones en presencia de PGD₂ no marcada 1 µM o un antagonista conocido de DP2 5 µM. Se determinaron los valores de IC₅₀ para la inhibición de la unión para cada compuesto sometido a ensayo a partir del punto de inflexión de una curva logística de 4 parámetros estándar ajustada a los valores obtenidos. Todos los compuestos dados a conocer en la presente memoria presentaban valores de IC₅₀ inferiores a 1 micromolar.

30 Ejemplo 1

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)-fenil)acético



35 Etapa A: se diluyó ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (7,0 g, 46 mmoles) con ácido metanosulfónico (100 ml) y se enfrió a -10°C. Se añadió en partes durante 15 minutos 2-(hidroximetil)isoindolín-1,3-diona (8,2 g, 46 mmoles). Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con agua. El material se secó durante la noche al aire y después se sometió a alto vacío durante 5 horas. El material se introdujo a continuación en DMF aplicando calor para garantizar que todo el material se encontraba en solución. Se añadieron pequeñas cantidades de agua hasta persistir un precipitado. La mezcla se filtró y el material sólido corresponde a material bis-alquilado. Se añadió agua adicional para hacer precipitar el ácido 2-(3-((1,3-dioxoisindolín-2-il)metil)-4-hidroxifenil)acético, que se filtró y se secó. Este material se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

45 Etapa B: se diluyó el producto de la etapa A (6,7 g, 22 mmoles) con HBr (21 g, 258 mmoles) y ácido acético (20 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se neutralizó con pellets sólidos de NaOH hasta pH~10, proporcionando una solución de ácido 2-(3-(aminometil)-4-hidroxifenil)acético, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

50 Etapa C: al ácido 2-(3-(aminometil)-4-hidroxifenil)acético (3,9 g, 21,5 mmoles) se le añadió Boc₂O (5,40 g, 24,8 mmoles) en 30 ml de dioxano. Tras agitar durante 4 horas, se diluyó la reacción con acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido se introdujo en cloruro de metileno mínimo, se filtró y se enjuagó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró, rindiendo 3,0 g de ácido 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acético en forma de una espuma blanca.

55 Etapa D: se diluyó ácido 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acético (1,6 g, 5,69 mmoles) con THF (10 ml) y metanol (5 ml), seguido de la adición de TMSCHN₂ (14,2 ml, 28,4 mmoles) gota a gota. La mezcla de

reacción se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un cartucho Biotage 40S con hexanos:acetato de etilo (4:1), rindiendo 860 mg de aceite transparente que posteriormente solidificó formando 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo.

5 Etapa E: se diluyó 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo (200 mg, 0,677 mmoles) con ACN (2 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (206 mg, 1,49 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,103 ml, 0,948 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo (a aproximadamente $82^\circ C$) y se agitó durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un Biotage 40S con hexanos/acetato de etilo (3:1), rindiendo 242 mg de 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-nitrofenoxi)-fenil)acetato de metilo en forma de un aceite transparente.

15 Etapa F: se diluyó 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-nitrofenoxi)fenil)acetato de metilo (242 mg, 0,581 mmoles) con THF (3 ml), seguido de la adición de Zn en polvo (38,0 mg, 0,581 mmoles). Se añadieron gota a gota aproximadamente 2 ml de cloruro amónico saturado. Tras agitar la reacción durante 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, proporcionando 225 mg de 2-(4-(4-aminofenoxi)-3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)fenil)acetato de metilo.

20 Etapa G: se diluyó 2-(4-(4-aminofenoxi)-3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)fenil)acetato de metilo (100 mg, 0,259 mmoles) con cloruro de metileno (3 ml), seguido de la adición de cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (81,3 mg, 0,388 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,0451 ml, 0,259 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y agua. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un Biotage 12i y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 130 mg de 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de metilo.

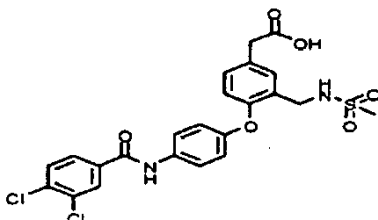
25 Etapa H: se trató 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de metilo (130 mg, 0,232 mmoles) con HCl (0,581 ml, 2,32 mmoles). Tras agitar durante 3 horas, el material se concentró, rindiendo 100 mg de 2-(3-(aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de metilo.

30 Etapa I: el producto de la etapa H (30 mg, 0,065 mmoles) se diluyó con cloruro de metileno (1 ml), seguido de la adición de cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonylo (15 mg, 0,078 mmoles) y DIEA (0,024 ml, 0,14 mmoles). Tras agitar la reacción durante 4 horas, la mezcla de reacción se aplicó sobre una placa de CCF preparativa (0,5 mm) y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 30 mg de 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenil-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo.

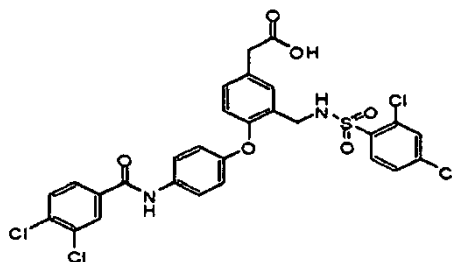
35 Etapa J: se diluyó 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenil-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo (40 mg, 0,065 mmoles) con MeOH (1 ml), seguido de la adición de NaOH (0,32 ml, 1,3 mmoles). Tras agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando una placa preparativa de 0,5 mm y se eluyó con cloruro de metileno:MeOH:AcOH (90:9:1), rindiendo 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) 8,1 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,7 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,55 (s, 2H).

45 Ejemplo 2

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



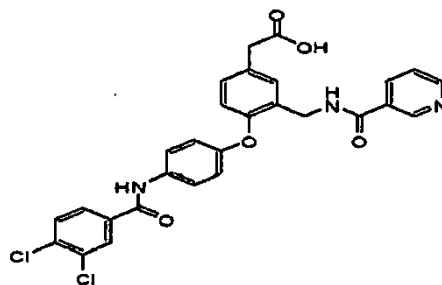
50 Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonylo de la etapa H por cloruro de metanosulfonylo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 12,4 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 4,2 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 3**Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((2,4-diclorofenilsulfonamido)metil)-fenil)acético**

5

Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonilo en etapa H por cloruro de 2,4-diclorobencil-1-sulfonilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,1 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,45 (s, 2H).

10

Ejemplo 4**Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acético**

15

Etapa A: se diluyó 4-aminofenol (1,9 g, 17 mmoles) con DMF (40 ml), seguido de la adición de piridina (0,978) (1,4 ml, 17 mmoles) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (3,0 g, 14 mmoles) en 5 ml de DMF. Tras agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. El material se purificó utilizando una columna Biotage 40M y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (9:1) utilizando 2 litros y después 1 l (60:40), rindiendo 3,4-dicloro-N-(4-hidroxifenil)-benzamida (1,5 g, rendimiento de 37%) en forma de un sólido blanco.

20

Etapa B: se diluyeron con DMSO (22 ml) 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (2,0 g, 8,5 mmoles) y el producto de la etapa A (2,9 g, 10 mmoles), seguido de la adición de carbonato potásico (1,4 g, 10 mmoles). La reacción se calentó a 125°C y se agitó durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con solución acuosa al 10% de carbonato sódico dos veces más, seguido de agua y solución hipersalina. El material orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando una columna Biotage 40M y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (8:2), rindiendo 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de terc-butilo (2,5 g, rendimiento de 59%) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa C: el producto de la etapa B (100 mg, 0,201 mmoles) se diluyó con amonio/metanol 7 N (10 ml), seguido de la adición de acetato de etilo (10 ml). Tras disolver el material, se añadió níquel de Raney (1,72 mg, 0,0201 mmoles) y la reacción se purgó tres veces con un balón de hidrógeno. Tras agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro GF/F y se concentró. El residuo se purificó utilizando una columna Biotage 12i y se eluyó con cloruro de metileno:MeOH:NH₄OH (90:9:1), rindiendo 2-(3-(aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de terc-butilo (100 mg, rendimiento de 99,2%) en forma de un aceite transparente.

35

40

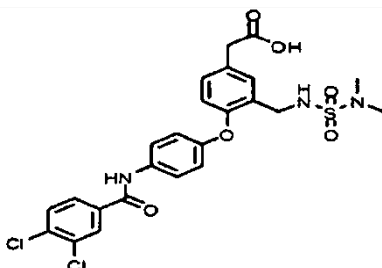
Etapa D: el producto de la etapa C (0,050 g, 0,997 mmoles) se disolvió en 1 ml de DCM en una probeta pequeña. Se añadieron piridina (0,017 g, 0,219 mmoles) y cloruro de nicotinoilo (0,0195 g, 0,110 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y agua. Se separó la capa de cloruro de metileno y se cargó directamente en una columna Biotage 12iy se eluyó con cloruro de metileno:MeOH (95:5), rindiendo 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)-acetato de terc-butilo (44 mg, rendimiento de 73%) en forma de un aceite transparente.

45

Etapa E: el producto de la etapa D (44 mg, 0,073 mmoles) se diluyó con cloruro de metileno:TFA (1:1) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se introdujo en éter y se sonicó. El sólido se filtró, se enjuagó con éter y se secó bajo vacío, rindiendo el compuesto del título (35 mg, rendimiento de 88%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,75 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,62 (s, 2H).

Ejemplo 5

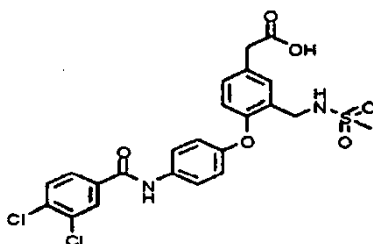
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((N,N-dimetilsulfamoilamino)metil)-fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,05 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,75 (s, 6H).

Ejemplo 6

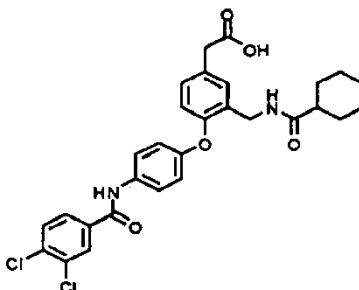
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de metanosulfonilo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,4 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 4,2 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 7

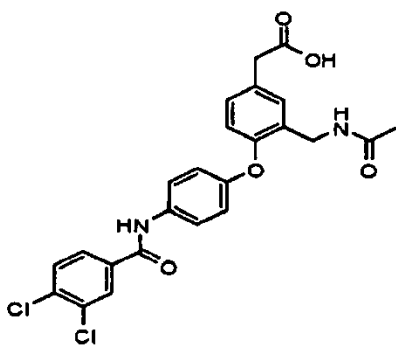
Ácido 2-(3-(ciclohexanocarboxamidometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de ciclohexanocarboxamilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,10 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 5H), 1,2-1,4 (m, 6H).

Ejemplo 8

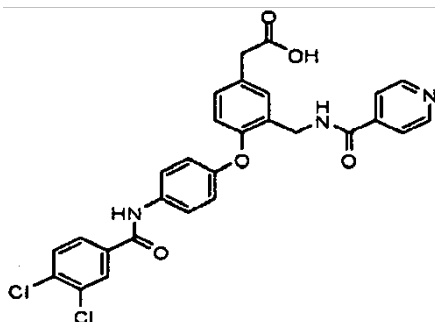
Ácido 2-(3-(acetamidometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de acetilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,10 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 9

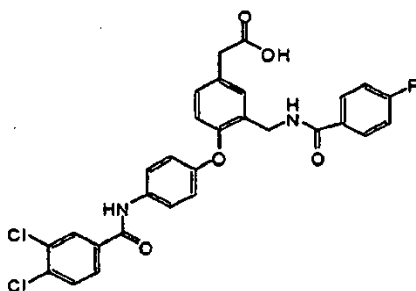
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(isonicotinamidometil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de isonicotinoilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,62 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,62 (s, 2H).

Ejemplo 10

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(4-fluorobenzamido)metil)fenil)acético

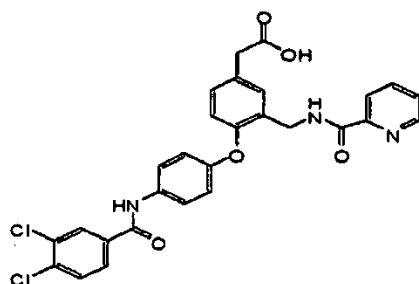


Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de 4-fluorobenzilo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 8,10 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,60 (s, 3H).

Ejemplo 11

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(picolinamidometil)fenil)acético

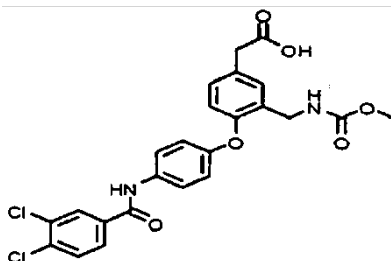
30



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de picolinoilo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 8,60 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,60 (s, 2H).

Ejemplo 12

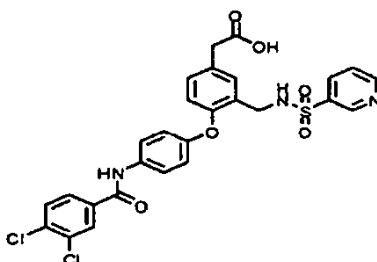
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((metoxicarbonilamino)metil)fenil)-acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloroformato de metilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,10 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 2H).

Ejemplo 13

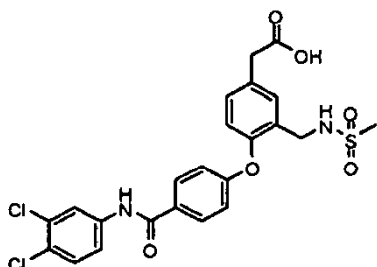
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((piridín-3-sulfonamido)metil)fenil)-acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo de la etapa D por cloruro de piridín-3-sulfonilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,95 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,55 (s, 2H).

Ejemplo 14

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético



Etapa A: se diluyeron 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (2,6 g, 11,1 mmoles) y 4-hidroxibenzoato de metilo (3,36 g, 22,1 mmoles) con DMSO (22 ml), seguido de la adición de carbonato potásico (1,83 g, 13,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 125°C y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con solución acuosa al 10% de carbonato sódico dos veces más, seguido de agua y solución hipersalina. El material orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando una columna Biotage 40M y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (9:1), rindiendo 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (2,65 g, rendimiento de 65,3%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: se diluyó el producto de la etapa A (2,5 g, 6,80 mmoles) con amonio/metanol 7 N (30 ml), seguido de la adición de níquel de Raney (0,0583 g, 0,680 mmoles). La mezcla de reacción se purgó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 12 horas. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro GF/F y se concentró. El residuo se purificó utilizando una columna Biotage 40M y se eluyó con cloruro de metileno:MeOH:NH₄OH (90:9:1), rindiendo 4-(2-(aminometil)-4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo (1,87 g, rendimiento de 74,0%) en forma de un aceite transparente.

Etapa C: el producto de la etapa B (1,87 g, 5,03 mmoles) se diluyó con cloruro de metileno (2 ml), seguido de la adición de piridina (0,489 ml, 6,04 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,779 ml, 10,1 mmoles). Tras agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y HCl 2 N, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un cartucho Biotage 40My se eluyó con hexanos:acetato de etilo (1:1), rindiendo 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (1,53 g, rendimiento de 67,6%) en forma de un aceite transparente.

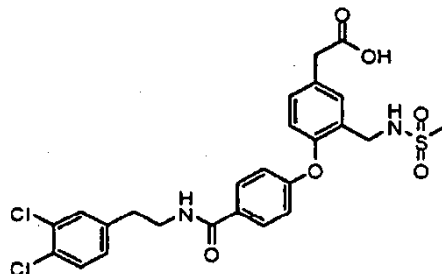
Etapa D: el producto de la etapa C (900 mg, 2,00 mmoles) se diluyó con dioxano (10 ml), seguido de la adición de LiOH·H₂O (126 mg, 3,00 mmoles) disuelto en agua (2 ml). Tras agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un cartucho Biotage 40M y se eluyó con cloruro de metileno:MeOH (95:5), rindiendo ácido 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamido-metil)fenoxi)benzoico (710 mg, rendimiento de 81,4%) en forma de un aceite transparente.

Etapa E: el producto de la etapa D (62 mg, 0,14 mmoles) se diluyó con cloruro de metileno (1 ml), seguido de la adición de dicloruro de oxalilo (0,093 ml, 0,19 mmoles) y 1 gota de DMF. La reacción se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de 3,4-diclorobenzanamina (46 mg, 0,28 mmoles). La reacción se dejó bajo agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna 12i, se purificó en la columna Horizon y se eluyó con cloruro de metileno:MeOH (99,5-0,5 a 95:5), rindiendo 30 mg de 2-(4-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de terc-butilo en forma de un aceite transparente.

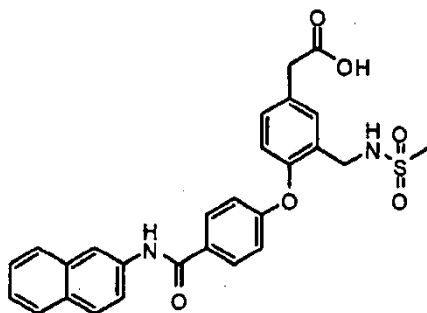
Etapa F: el producto de la etapa E (22 mg, 0,038 mmoles) se diluyó con cloruro de metileno (1 ml), seguido de la adición de TFA (1 ml). Tras agitar durante 1 hora, la reacción se concentró, se diluyó con éter, se sonicó y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético (15 mg, rendimiento de 75%) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,92 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

45 Ejemplo 15

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético



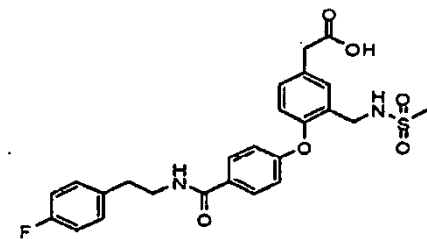
Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobenzanamina de la etapa E por 2-(3,4-diclorofenil)etanamina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,75 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 16**Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(naftalén-2-ilcarbamoil)fenoxi)fenil)-acético**

5

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por naftalén-2-amina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,83 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

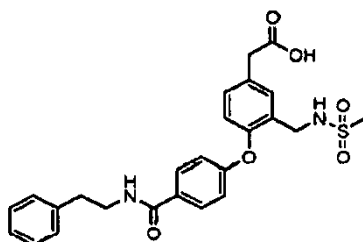
10

Ejemplo 17**Ácido 2-(4-(4-(4-fluorofenilcarbamomil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético**

15

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 2-(4-fluorofenil)etanamina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,70 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (s, 3H).

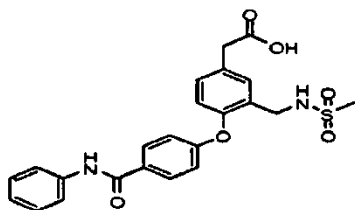
20

Ejemplo 18**Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

25

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por fenetilamina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,70 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (s, 3H).

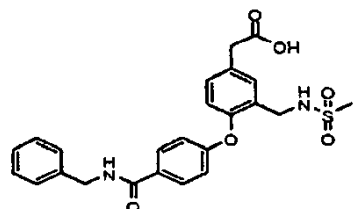
30

Ejemplo 19**Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(fenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

5

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E con anilina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,92 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

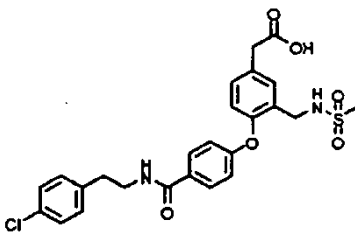
10

Ejemplo 20**Ácido 2-(4-(4-(bencilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético**

15

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por bencilamina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

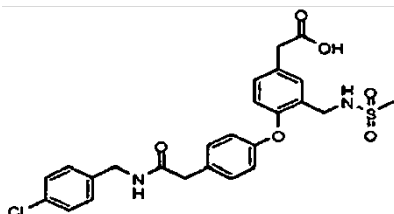
20

Ejemplo 21**Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético**

25

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 2-(4-clorofenil)etanamina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,7 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (br t, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,4 (br s, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,85 (s, 3H).

30

Ejemplo 22**Ácido 2-(4-(4-(2-(4-clorobencilamino)-2-oxoetil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético**

35

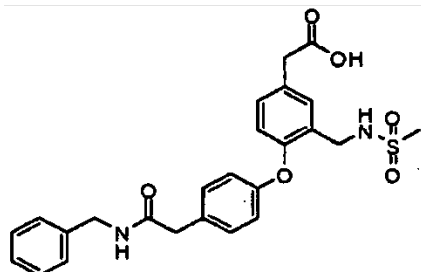
Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxi benzoato de metilo de la etapa A por 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo, y sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 4-clorobencilamina. RMN-

^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,20 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 23

5

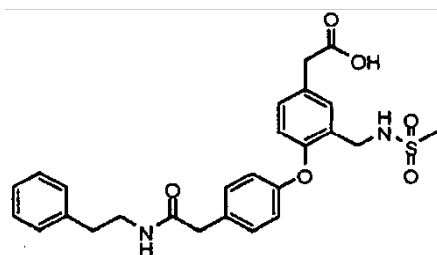
Ácido 2-(4-(4-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético



10 Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo de la etapa A por 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo la 3,4-diclorobencenamina de la etapa E por bencilamina. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7,38 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 8H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo 24

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(2-oxo-2-(fenetilamino)etil)fenoxi)fenil)-acético

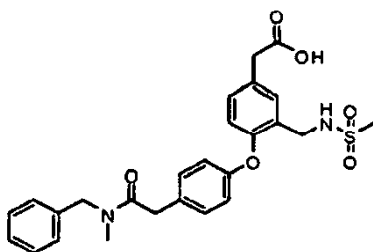


20 Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo de la etapa A por 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo la 3,4-diclorobencenamina de la etapa E por fenetilamina. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7,38 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (t, 2H).

25

Ejemplo 25

Ácido 2-(4-(4-(2-(bencil(metil)amino)-2-oxoetil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético



30

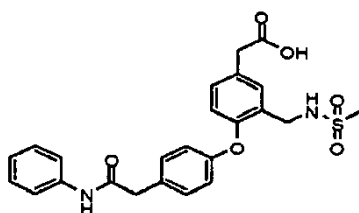
Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo de la etapa A por 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo la 3,4-diclorobencenamina de la etapa E por N-metilbencilamina. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7,10-7,40 (m, 9H), 6,94 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,97 (d, 3H), 2,82 (s, 3H).

35

Ejemplo 26

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)fenoxi)fenil)-acético

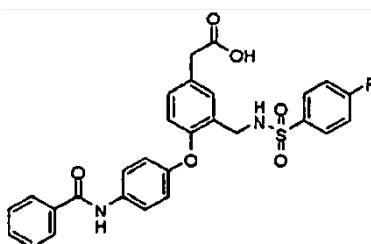
40



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo de la etapa A por 2-(4-hidroxiifenil)acetato de metilo y sustituyendo la 3,4-diclorobencenamina de la etapa E por anilina. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7,55 (d, 2H), 7,30-7,35 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 27

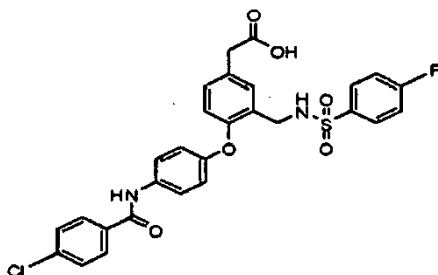
Ácido 2-(4-(4-benzamidofenoxi)-3-((4-fluorofenil)sulfonamido)metil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo de la etapa G por cloruro de benzoilo. MS+ 534,9 [M+1].

Ejemplo 28

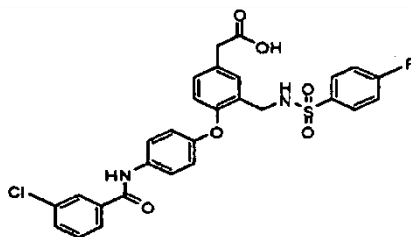
Ácido 2-(4-(4-(4-clorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenil)sulfonamido)metil)fenil)-acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo de la etapa G por cloruro de 4-clorobenzoilo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 7,85 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,60-6,70 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,58 (s, 2H).

Ejemplo 29

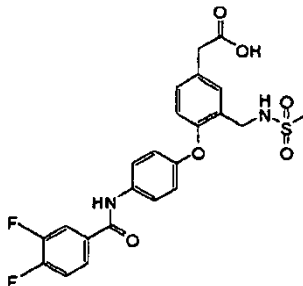
Ácido 2-(4-(4-(3-clorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenil)sulfonamido)metil)fenil)-acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo de la etapa G por cloruro de 3-clorobenzoilo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,60 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,50 (br s, 2H).

Ejemplo 30**Ácido 2-(4-(4-(3,4-difluorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético**

5

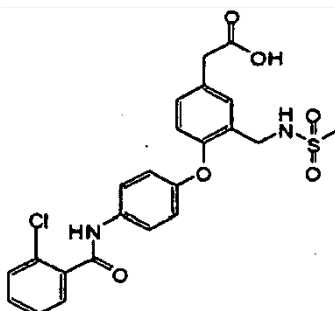


Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo de la etapa G por cloruro de 3,4-difluorobenzoilo y sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonilo de la etapa 1 por cloruro de metanosulfonilo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

10

Ejemplo 31**Ácido 2-(4-(4-(2-clorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético**

15

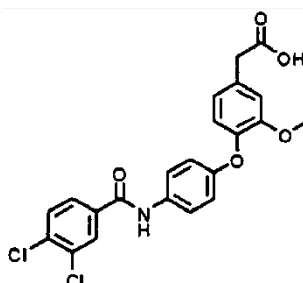


Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo de la etapa G por cloruro de 2-clorobenzoilo y sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencén-1-sulfonilo de la etapa I por cloruro de metanosulfonilo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 7,68 (d, 2H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,65 (br s, 2H), 2,85 (s, 3H).

20

Ejemplo 32**Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-metoxifenil)acético**

25

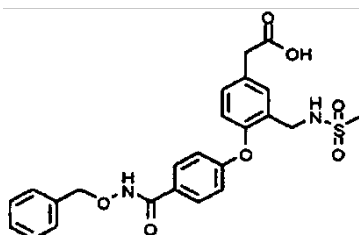


Preparado según las etapas E, F, G y J del Ejemplo 1, sustituyendo el 2-(3-((terc-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo de la etapa E por 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de metilo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) 9,64 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,72-7,75 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 2H).

30

Ejemplo 33**Ácido 2-(4-(4-(benciloxycarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético**

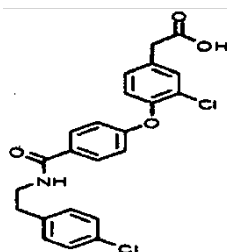
35



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenamida de la etapa E por hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina. RMN-1H (400 MHz, CD₃OD) 7,76 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 5H), 7,23 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 34

Ácido 2-(3-cloro-4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético



Etapa A: se disolvió ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (5,0 g, 26,8 mmoles) en 30 ml de MeOH y se añadió gota a gota H₂SO₄ (0,744 ml, 13,4 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante cuatro horas y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 150 ml de EtOAc y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado, agua y solución hipersalina, se secó sobre H₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (5,16 g, rendimiento de 96,0%) en forma de un aceite espeso semiopaco.

Etapa B: se diluyó con DMSO (3 ml) 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (177 mg, 0,885 mmoles), seguido de la adición de K₂CO₃ (122 mg, 0,885 mmoles) y N-(4-clorofenil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (300 mg, 0,885 mmoles) (sintetizado en la etapa C). La reacción se calentó a 85°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa al 10% de carbonato sódico, agua y solución hipersalina. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre H₂SO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un cartucho Biotage 40S, eluyendo con DCM:MeOH (99:1) para rendir 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (206 mg, rendimiento de 46,3%).

Etapa C: se diluyó 2-(4-clorofenil)etanamina (2,3 ml, 16 mmoles) con DCM (40 ml), seguido de la adición de DIEA (2,9 ml, 16 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3,0 g, 14 mmoles) en 10 ml de DCM. Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 40M y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2:1), rindiendo N-(4-clorofenil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4,0 g, rendimiento de 86%) en forma de un sólido blanco.

Etapa D: Se diluyó en THF (1 ml) 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (110 mg, 0,219 mmoles), seguido de la adición de Zn en polvo (14,3 mg, 0,219 mmoles) y NH₄Cl saturado (1 ml). Tras agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con DCM y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (102 mg, rendimiento de 98,6%).

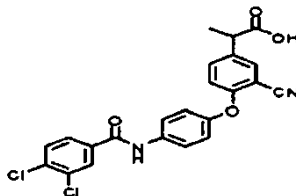
Etapa E: se diluyó con DMF (1 ml) nitruro de isobutilo (0,0751 ml, 0,634 mmoles), y bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a 60°C. Se añadió gota a gota 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (100 mg, 0,211 mmoles) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 2 N, bicarbonato sódico saturado y solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando una columna Biotage 12i y se eluyó con DCM:MeOH (99:1), rindiendo 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (70 mg, rendimiento de 72,3%).

Etapa F: se diluyó con THF (500 µl) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (33 mg, 0,0720 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,144 ml, 0,720 mmoles) y 100 µl de agua. Tras agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con DCM y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄,

se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-clorofenil)acético (19 mg, rendimiento de 59,4%) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,65 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90 (t, 2H).

5 Ejemplo 35

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoico



10 Etapa A: a una solución bajo agitación de diisopropilamina (357 µl, 2,55 mmoles) en THF (3 ml) a -78°C se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,02 ml, 2,55 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota una solución del acetato (500 mg, 2,13 mmoles) en THF (3,5 ml) y se agitó durante 20 minutos a -78°C y después se calentó hasta 0°C. Se añadió Mel (133 µl, 2,13 mmoles) y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre MgSO₄. El residuo se purificó en el Biotage Horizon (40+M, 5% a 50% de B:EtOAc, 21 ml a 1.008 ml), proporcionando 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de terc-butilo (0,368 g, 1,48 mmoles, 70%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,60 (m, 2H), 7,17 (t, J=8,7 Hz, 1H), 3,63 (q, J=7,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).

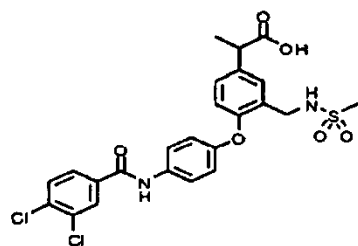
20 Etapa B: a una solución bajo agitación de 4-aminofenol (2,50 g, 22,9 mmoles) en DMF (55 ml) se le añadió piridina (1,85 ml, 22,9 mmoles), seguido de cloruro de 3,4-diclorobenzilo (4,0 g, 19,1 mmoles) en DMF (7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con HCl 2 M y EtOAc. A continuación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre MgSO₄. El residuo se purificó en el Biotage Horizon (65+M, 5% a 75% B:EtOAc, 51 ml a 2.448 ml). Se recogió 3,4-dicloro-N-(4-hidroxifenil)benzamida en forma de un sólido blanco (3,91 g, 13,9 mmoles, 73%). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,4 Hz, 2H).

30 Etapa C: a una solución bajo agitación de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-propanoato de terc-butilo (360 mg, 1,44 mmoles) de la etapa A y 3,4-dicloro-N-(4-hidroxifenil)benzamida (488 mg, 1,73 mmoles) de la etapa B en DMSO (4 ml) se le añadió K₂CO₃ (240 mg, 1,73 mmoles). La reacción se agitó a 125°C durante la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 10% de carbonato sódico y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron y purificaron en un Biotage Horizon (40+M 5% a 50% B:EtOAc, 21 ml a 1.008 ml). A continuación, se agruparon las fracciones apropiadas y se concentraron, proporcionando 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoato de terc-butilo (0,476 g, 0,797 mmoles, 55%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,84 (bs, N-H), 7,72 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,7, 2H), 6,83 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,61 (q, J=7,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J=7,5 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

45 Etapa D: a una solución bajo agitación de 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoato de terc-butilo (25 mg, 0,049 mmoles) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (250 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 5%/DCM), proporcionando ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoico (0,0174 g, 0,0382 mmoles, 78%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,04 (bs, N-H), 7,96 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,74 (q, J=7,4 Hz, 1H), 1,53 (d, J=6,9 Hz, 3H).

50 Ejemplo 36

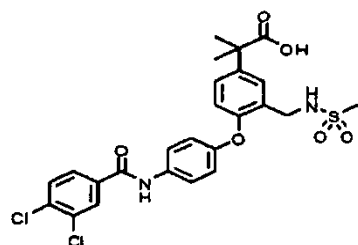
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoico



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo de la etapa B por 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoato de terc-butilo, y siguiendo las etapas C y F. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,75 (q, 1H), 2,80 (2, 3H), 1,45 (d, 3H).

Ejemplo 37

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-2-metilpropanoico

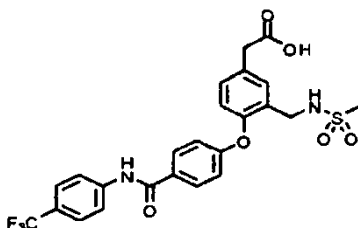


Etapa A: a una solución bajo agitación de NaH (al 60% en aceite, 195 mg, 4,88 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió una solución de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (500 mg, 2,125 mmoles) y MeI (330 µl, 5,31 mmoles) en DMF (1 ml) gota a gota. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante la noche y después se diluyó con HCl 1 N y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre MgSO₄. A continuación, el producto en bruto concentrado se purificó en el Biotage Horizon (40+M, 5% a 50% B:EtOAc, 18 ml a 864 ml), proporcionando 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de terc-butilo (0,423 g, 1,602 mmoles, 75%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,63 (m, 2H), 7,17 (t, J=8,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).

Etapa B: se preparó ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-2-metilpropanoico a partir de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de terc-butilo mediante el método del Ejemplo 35, sustituyendo 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de terc-butilo de la etapa B por 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de terc-butilo y siguiendo las etapas B, C y F del Ejemplo 14. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65-7,75 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 38

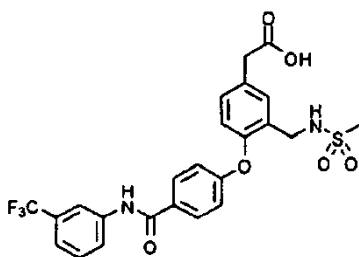
Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)fenoxi)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 4-trifluorometilbencenammina. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,95 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo 39

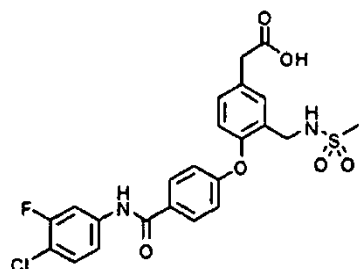
Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)fenoxi)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 3-trifluorometilbencenammina. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 8,05 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 40

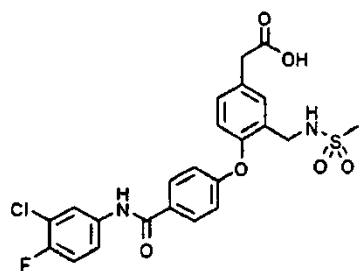
Ácido 2-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 4-cloro-3-fluorobencenammina. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,90 (d, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 41

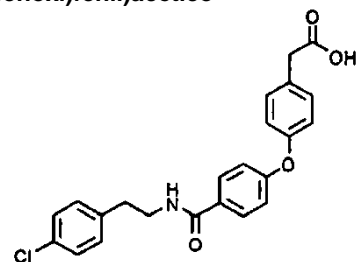
Ácido 2-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 3-cloro-4-fluorobencenammina. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,93 (d, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 42

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético



Etapa A: se diluyó ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (1,0 g, 6,57 mmoles) con THF (4 ml), seguido de la adición de reactivo 2 (2,63 g, 13,1 mmoles). La reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se filtró y se cargó directamente en un cartucho Biotage 40M, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 2-(4-hidroxifenil)acetato de terc-butilo (800 mg, rendimiento de 58,4%) en forma de un aceite transparente que posteriormente solidificó en forma de sólido blanco.

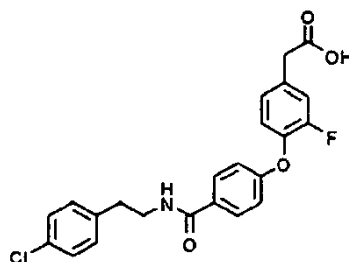
Etapa B: se diluyó la 2-(4-clorofenil)etanamina (0,321 ml, 2,27 mmoles) con DCM (10 ml), seguido de la adición de DIEA (d 0,742) (0,395 ml, 2,27 mmoles) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,231 ml, 1,89 mmoles). Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 40S y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2:1), rindiendo N-(4-clorofenil)-4-fluorobenzamida (393 mg, rendimiento de 74,8%) en forma de un sólido blanco.

Etapa C: se diluyó con DMSO (4 ml) 2-(4-hidroxifenil)acetato de terc-butilo (200 mg, 0,960 mmoles), seguido de la adición de K_2CO_3 (133 mg, 0,960 mmoles) y N-(4-clorofenil)-4-fluorobenzamida (267 mg, 0,960 mmoles). La reacción se agitó a 85°C durante la noche y después se agitó a 138°C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (4:1), rindiendo 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)acetato de terc-butilo (20 mg, rendimiento de 4,47%) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa D: se diluyó con DCM (1 ml) 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)fenil)acetato de terc-butilo (20 mg, 0,043 mmoles), seguido de la adición de TFA (1 ml). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se concentró, se diluyó con éter y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)fenil)acético (17 mg, rendimiento de 97%) en forma de un sólido blanco. RMN- 1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7,70 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 43

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acético



Etapa A: se diluyó ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético (1,0 g, 5,88 mmoles) con THF:MeOH (3:1) (10 ml), seguido de la adición de $TMSCHN_2$ (5,88 ml, 11,8 mmoles). Tras agitar durante 1 hora, la reacción se desactivó con HCl 2 N y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2:1), rindiendo 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (700 mg, rendimiento de 64,7%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: se diluyó 2-(4-clorofenil)etanamina (2,3 ml, 16 mmoles) con DCM (40 ml), seguido de la adición de DIEA (2,9 ml, 16 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3,0 g, 14 mmoles) gota a gota en 10 ml de DCM. Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2:1), rindiendo N-(4-clorofenil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4,0 g, rendimiento de 86%) en forma de un sólido blanco.

Etapa C: se diluyó 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (preparado en la etapa A, 163 mg, 0,885 mmoles) con DMSO (3 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (122 mg, 0,885 mmoles) y N-(4-clorofenil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (preparada en la etapa B, 300 mg, 0,885 mmoles). La reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa al 10% de carbonato sódico, agua y solución hipersalina. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexano:acetona (2:1), rindiendo 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (200 mg, rendimiento de 46,4%).

Etapa D: se diluyó con THF (2 ml) 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (100 mg, 0,205 mmoles), seguido de la adición de Zn en polvo (13,4 mg, 0,205 mmoles) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml). Tras agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró,

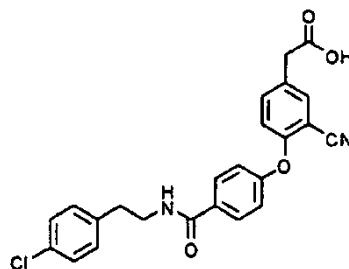
rindiendo 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (93 mg, rendimiento de 99,1%).

5 Etapa E: se diluyó con DMF (2 ml) isobutilnitrilo (0,060 ml, 0,51 mmoles), y bajo nitrógeno se calentó a 60°C, seguido de la adición de 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (93 mg, 0,20 mmoles) en 500 µl de DMF. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se enfrió. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 2 N y bicarbonato sódico saturado. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2:1), rindiendo 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo
10 (35 mg, rendimiento de 39%).

15 Etapa F: se diluyó con dioxano (1 ml) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (32 mg, 0,072 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,072 ml, 0,36 mmoles) y 200 µl de agua. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acético (15 mg, rendimiento de 48%) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,70 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,90 (t, 2H).

20 Ejemplo 44

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)fenil)acético



25 Etapa A: se cargó un matriz con 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (9,410 g, 40,00 mmoles), 4-hidroxibenzoato de metilo (7,303 g, 48,00 mmoles), K₂CO₃ (6,634 g, 48,00 mmoles) y DMSO (160 ml). La mezcla se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de EtOAc (250 ml) y solución al 10% de K₂CO₃ (250 ml). El residuo insoluble resultante se disolvió en agua y se añadió a la mezcla acuosa de EtOAc. La mezcla se agitó durante 1 hora y se
30 separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos agrupados se lavaron con solución saturada de K₂CO₃ y solución hipersalina, y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de una almohadilla de Celite y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 14,7 g de producto en bruto en forma de un aceite. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (11,6 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

35 Etapa B: se disolvió en dioxano (160 ml) 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (11,60 g, 31,57 mmoles) y la solución se enfrió a 10°C en un baño de hielo. Se añadió LiOH·H₂O 1 M (37,89 ml, 37,89 mmoles) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con HCl 2 N (100 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml). Se separaron las capas y la capa acosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de una almohadilla de Celite y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando ácido 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoico (7,29 g) en forma de un sólido blanco.

45 Etapa C: al ácido 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoico (0,34 g, 0,962 mmoles) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,165 g, 1,06 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió diisopropilamina (0,200 ml, 1,15 mmoles) y HBTU (0,149 g, 1,15 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (0,40 g, 85%) en forma de un sólido blanco tras la cromatografía de columna.

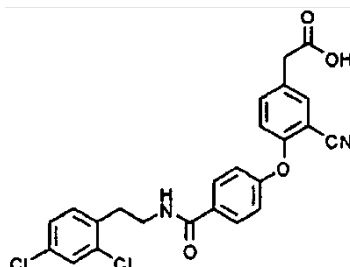
50 Etapa D: el 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (4,40 g, 8,96 mmoles) en DCM (20 ml) se trató con TFA (20 ml). Tras agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH al 0,5%/DCM que contenía AcOH al 0,5 hasta MeOH al 10%/DCM que contenía AcOH al 0,5%, proporcionando ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acético (3,30 g, rendimiento de 84,7%). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) 7,85

(d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 45

5

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

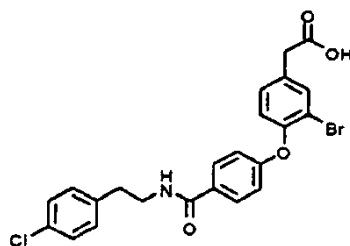


10 Preparado mediante el método del Ejemplo 44, sustituyendo la 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina de la etapa D. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,79 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,05 (t, 2H).

Ejemplo 46

15

Ácido 2-(3-bromo-4-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético



20 Etapa A: se diluyó N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (1,5 g, 5,4 mmoles) con DMSO (15 ml), seguido de la adición de K₂CO₃ (0,89 g, 6,4 mmoles) y 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,0 g, 4,9 mmoles). La reacción se agitó a 85°C durante la noche y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con carbonato sódico al 10%, agua y solución hipersalina, y después se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y elución con hexanos:acetato de etilo (1:1) y después acetato de etilo al 100%, rindiendo N-(4-clorofenil)-4-(2-bromo-4-formilfenoxi)benzamida (1,6 g, rendimiento de 71%).

25 Etapa B: se diluyó con THF (10 ml) N-(4-clorofenil)-4-(2-bromo-4-formilfenoxi)benzamida (1,6 g, 3,5 mmoles), seguido de la adición de hidróxido de N,N,N-trimetil(fenil)metanaminio (0,79 ml, 1,7 mmoles) y metilsulfonil(metil)metano (0,87 g, 7,0 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM:MeOH (98:2), rindiendo (Z)-N-(4-clorofenil)-4-(2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)-2-(metil)vinil)fenoxi)benzamida (1,9 g, rendimiento de 96%).

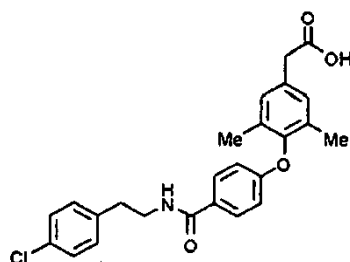
30 Etapa C: se trató con HCl (8,9 ml, 18 mmoles) en etanol (Z)-N-(4-clorofenil)-4-(2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)-2-(metil)vinil)fenoxi)benzamida (2,0 g, 3,5 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se cargó directamente en una columna de gel de sílice con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo.

35 Etapa D: se diluyó con dioxano (500 µl) 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (30 mg, 0,058 moles), seguido de la adición de NaOH (0,093 ml, 0,46 mmoles) y 200 µl de agua. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)-acético (24 mg, rendimiento de 85%) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,70 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,90 (t, 2H).

45

Ejemplo 47

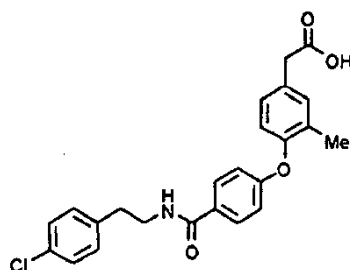
Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3,5-dimetilfenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 46, sustituyendo 4-fluoro-3,5-dimetilbenzaldehído por 3-bromo-4-fluorobenzaldehído de la etapa A. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,60 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo 48

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoi)fenoxi)-3-metilfenil)acético

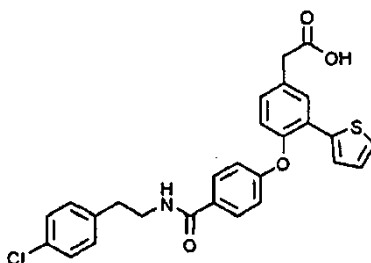


Etapa A: se diluyó con THF (1 ml) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoi)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 30 mg, 0,058 mmoles), seguido de la adición de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (3,0 mg, 0,0058 mmoles) y cloruro de metilzina (0,087 ml, 0,17 mmoles). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y la elución con hexanos:acetato de etilo (3:1) rindió 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoi)fenoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (20 mg, rendimiento de 76%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: se diluyó con dioxano (500 μ l) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoi)fenoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (20 mg, 0,0443 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,0885 ml, 0,443 mmoles) y 200 μ l de agua. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoi)fenoxi)-3-metilfenil)acético (16,0 mg, rendimiento de 85,3%). RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,62 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,10-7,22 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 49

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoi)fenoxi)-3-(tiofén-2-il)fenil)acético

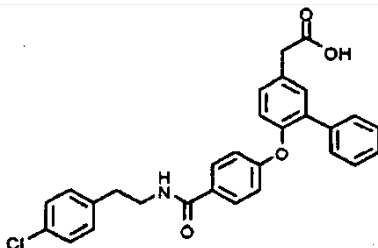


Etapa A: se diluyó con THF (1 ml) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoi)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 24 mg, 0,046 mmoles), seguido de la adición de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (2,4 mg, 0,0046 mmoles) y bromuro de 2-tienilzina (0,23 ml, 0,12 mmoles). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y elución con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoi)fenoxi)-3-(tiofén-2-il)fenil)acetato de etilo (20 mg, rendimiento de 83%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: se diluyó con dioxano (500 µl) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(tiofén-2-il)fenil)acetato de etilo (20 mg, 0,038 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,052 ml, 0,26 mmoles) y 200 µl de agua. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(tiofén-2-il)fenil)acético (7 mg, rendimiento de 37%) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 50

Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acético

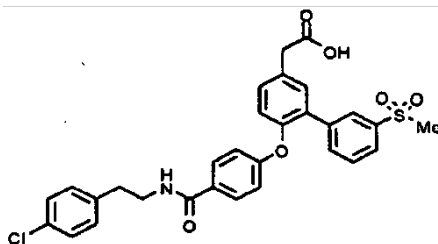


Etapa A: se diluyó con THF (1 ml) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 24 mg, 0,046 mmoles), seguido de la adición de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (2,4 mg, 0,0046 mmoles) y yoduro de fenilcinc (0,23 ml, 0,12 mmoles). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acetato de etilo (15 mg, rendimiento de 63%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: se diluyó con dioxano (1 ml) 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acetato de etilo (10 mg, 0,0195 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,0389 ml, 0,195 mmoles) y 200 µl de agua. Tras agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acético (1,6 mg, rendimiento de 16,9%) en forma de un sólido blanco. EM (ESI negativo) M-H=485.

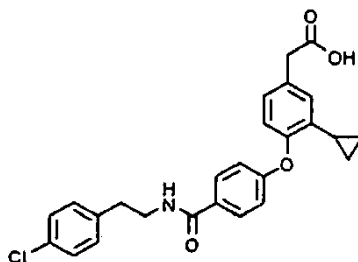
Ejemplo 51

Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético



Etapa A: se diluyeron con dioxano (2 ml) y agua (1 ml) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 100 mg, 0,193 mmoles), ácido 3-(metanosulfonil)fenilborónico (58,1 mg, 0,290 mmoles), K₂CO₃ (80,2 mg, 0,580 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (22,4 mg, 0,0193 mmoles). La reacción se purgó tres veces con nitrógeno y se agitó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió y se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2:1), rindiendo 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (80 mg, rendimiento de 69,8%).

Etapa B: se diluyó con dioxano (1 ml) 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (80 mg, 0,135 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,270 ml, 1,35 mmoles) y 300 µl de agua. Tras agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se purificó utilizando un cartucho Biotage 12i, y la elución con metanol al 1%-4%/DCM rindió ácido 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético (5 mg, rendimiento de 6,56%). RMN-¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 52**Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acético**

5

Etapa A: se cargó un matraz con bromuro de ciclopropil-magnesio (29,6 ml, 14,8 mmoles) y se dejó bajo nitrógeno. Se añadió cloruro de cinc (14,8 ml, 14,8 mmoles) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se diluyeron en 600 μ l de THF 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,0 g, 4,93 mmoles) y bis(trit-butilfosfina)paladio (0) (0,126 g, 0,246 mmoles) y se añadieron a la mezcla de reacción. Tras agitar durante 4 horas, la reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió y se desactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material se purificó con un cartucho Biotage 40M y elución con hexanos:acetato de etilo (4:1), rindiendo 3-ciclopropil-4-fluorobenzaldehído (400 mg, rendimiento de 49,5%).

10

Etapa B: se diluyó con DMSO (8 ml) y K_2CO_3 (379 mg, 2,74 mmoles), N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (504 mg, 1,83 mmoles) y se añadió 3-ciclopropil-4-fluorobenzaldehído (300 mg, 1,83 mmoles). La reacción se agitó a 85°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con carbonato sódico al 10%, agua y solución hipersalina, y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y elución con hexanos:acetato de etilo (3:1), proporcionando N-(4-clorofenil)-4-(2-ciclopropil-4-formilfenoxi)benzamida (160 mg, rendimiento de 20,9%).

15

Etapa C: se diluyó con THF (3 ml) N-(4-clorofenil)-4-(2-ciclopropil-4-formilfenoxi)benzamida (160 mg, 0,381 mmoles), seguido de la adición de hidróxido de N,N,N-trimetil(fenil)metanaminio (0,0866 ml, 0,191 mmoles) y metilsulfinil(metiltio)metano (94,7 mg, 0,762 mmoles). La reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió y se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo, rindiendo (Z)-N-(4-clorofenil)-4-(2-ciclopropil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)benzamida (100 mg, rendimiento de 49,9%).

25

Etapa D: se diluyó con HCl (0,950 ml, 1,90 mmoles) (Z)-N-(4-clorofenil)-4-(2-ciclopropil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)benzamida (100 mg, 0,190 mmoles), se calentó a 70°C y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió y se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (3:1), rindiendo 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acetato de etilo (70 mg, rendimiento de 77,0%) en forma de un sólido blanco.

30

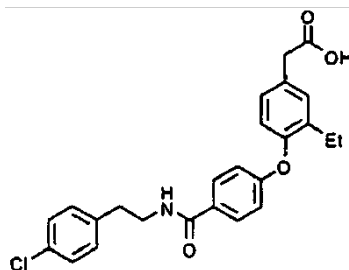
Etapa E: se diluyó con dioxano (1 ml) 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acetato de etilo (70 mg, 0,146 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,293 ml, 1,46 mmoles) y agua (300 μ l). Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acético (50 mg, rendimiento de 75,9%) en forma de un sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , CD_3OD) 7,65 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,90 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

35

40

Ejemplo 53**Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acético**

45

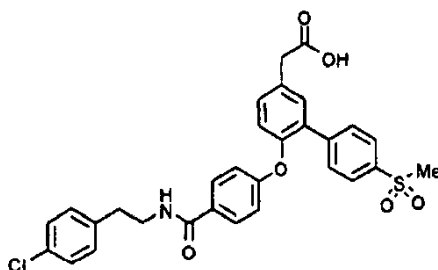


Etapa A: se diluyó con THF (1 ml) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 30 mg, 0,058 mmoles), seguido de la adición de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II) (4,8 mg, 0,0058 mmoles) y dietilzina (0,13 ml, 0,15 mmoles). Tras agitar durante 4 horas, la reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con 5% a 50% de acetato de etilo/hexano, rindiendo 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acetato de etilo (10 mg, rendimiento de 37%).

Etapa B: se diluyó con dioxano (500 µl) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acetato de etilo (10 mg, 0,0215 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,0429 ml, 0,215 mmoles) y 5 gotas de agua. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y elución con MeOH al 10%/DCM, rindiendo ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acético (2 mg, rendimiento de 21,3%) (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,65 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,10-7,25 (m, 4H), 6,90 (m, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,55 (q, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 54

Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético

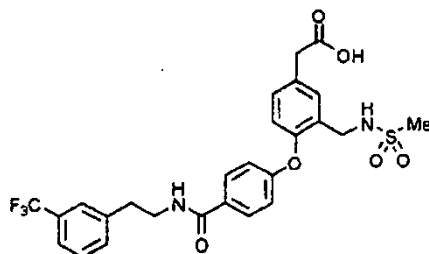


Etapa A: se diluyeron con dioxano (1 ml)/agua (300 µl) 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 40 mg, 0,077 mmoles), K₂CO₃ (32 mg, 0,23 mmoles) y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (23 mg, 0,12 mmoles), seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (8,9 mg, 0,0077 mmoles). La reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a 55°C durante 12 horas. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se introdujo en DCM mínimo y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexano:acetato de etilo (1:1), rindiendo 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (20 mg, rendimiento de 44%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: se diluyó con dioxano (1 ml) 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (20 mg, 0,0338 mmoles), seguido de la adición de NaOH (0,0676 ml, 0,338 mmoles) y 300 µl de agua. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo ácido 2-(6-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético (10 mg, rendimiento de 52,5%) (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7,90 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,55 (t, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 55

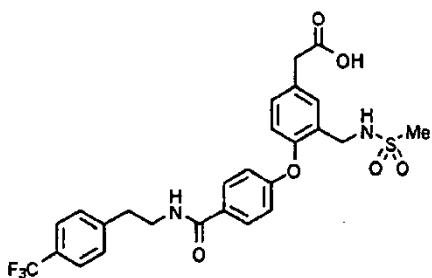
Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)fenoxi)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 2-(3-(trifluorometilfenil)etanamina. EM+ 551,1 [M+1].

Ejemplo 56

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)fenoxi)fenil)acético

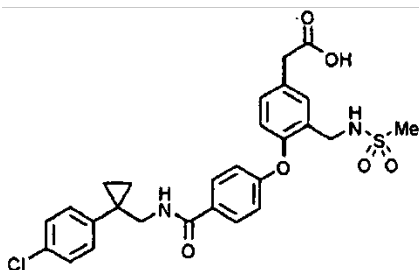


Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por 2-(4-trifluorometilfenil)etanamina. EM+ 550,9 [M+1].

5

Ejemplo 57

Ácido 2-(4-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético

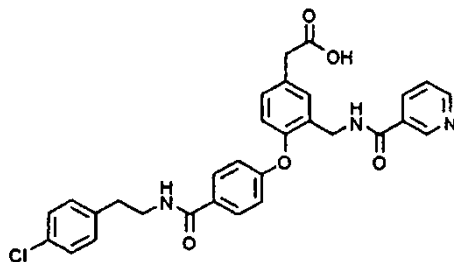


10

Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo la 3,4-diclorobencenammina de la etapa E por (1-(4-clorofenil)ciclopropil)metanamina. EM- 541,1 [M-1].

Ejemplo 58

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acético



20

Etapa A: una mezcla de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (1,32 g, 5,59 mmoles), N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (1,85 g, 6,71 mmoles) y carbonato potásico (0,93 g, 6,70 mmoles) en DMSO (10 ml) se agitó a 90°C durante 1 día. Se enfrió la reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 10% de Na₂CO₃. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas de los lavados, se lavaron con Na₂CO₃ al 10% y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y elución con un gradiente de acetato de etilo al 5%/hexanos a acetato de etilo al 60%/hexanos, proporcionando 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (1,09 g, 40%).

25

Etapa B: a 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato (1,09 g, 2,22 mmoles) en 6 ml de amonio 7 N en metanol a temperatura ambiente se le añadió Ni de Raney (0,019 g) y la reacción se agitó bajo un balón de gas hidrógeno a temperatura ambiente. Se filtró la reacción y se concentró, proporcionando 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(aminometil)fenil)acetato de terc-butilo (0,160 g, 15%).

30

Etapa C: una mezcla de 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(aminometil)fenil)acetato de terc-butilo (0,015 g, 0,030 mmoles), nicotinoil cloruro hidrocioruro (0,007 g, 0,039 mmoles) y trietilamina (0,013 ml, 0,091 mmoles) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un muestreador con gel de sílice y el producto se eluyó utilizando un sistema de gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano a metanol al 5%/diclorometano, proporcionando 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acetato de terc-butilo (0,005 g, 275%).

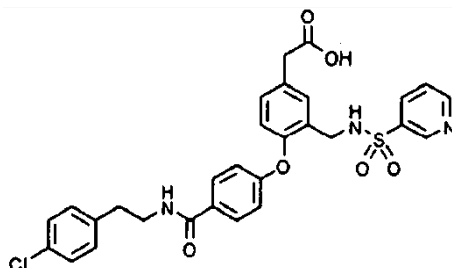
35

40

Etapa D: a una solución de 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acetato de terc-butilo (0,005 g, 0,008 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la reacción se concentró, proporcionando ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acético (0,005 g). EM -449,1 [M-CO₂H].

Ejemplo 59

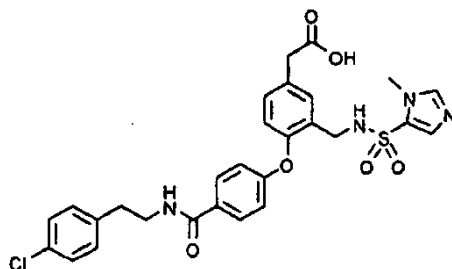
Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-((piridín-3-sulfonamido)metil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el nicotinoil cloruro hidrocioruro de la etapa C por hidrocioruro de piridín-3-sulfonil-cloruro. EM -578,1 [M-1].

Ejemplo 60

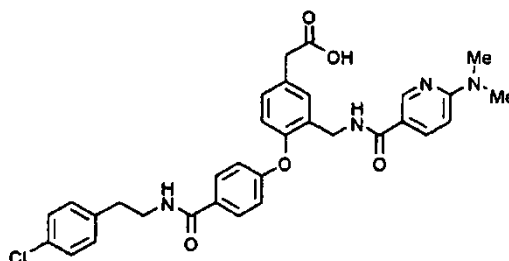
Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-((1-metil-1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el nicotinoil cloruro hidrocioruro de la etapa C por cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. EM -581,2 [M-1].

Ejemplo 61

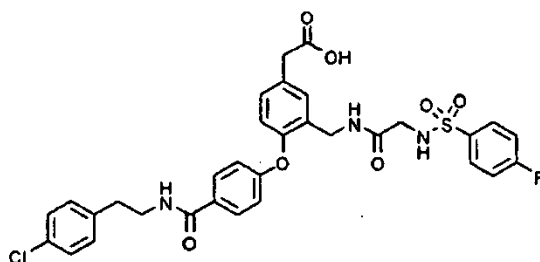
Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-((6-dimetilamino)nicotinamido)metil)fenil)acético



Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el nicotinoil cloruro hidrocioruro de la etapa C por ácido 6-(dimetilamino)nicotínico. EM -585,2 [M-1].

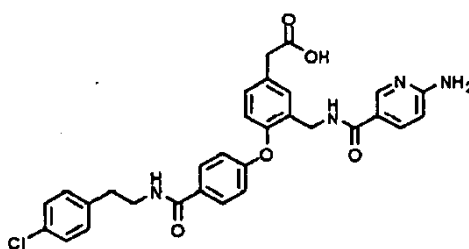
Ejemplo 62

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-((2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamido)metil)fenil)acético



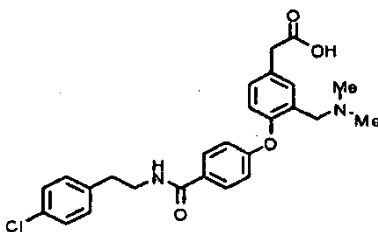
Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el nicotinoil cloruro hidrocioruro de la etapa C por ácido 2-(4-fluorofenilsulfonamido)acético. EM -608,4 [M-CO₂H].

5

Ejemplo 63**Ácido 2-(3-((6-aminonicotinamido)metil)-4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

10

Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el nicotinoil cloruro hidrocioruro de la etapa C por ácido 6-aminonicotínico. EM -557,1 [M-1].

Ejemplo 64**Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)acético**

20

Etapa A: a una solución bajo agitación de 2-(3-(aminometil)-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato (0,015 g, 0,030 mmoles) en metanol (1 ml) se le añadió ácido acético (0,012 ml, 0,212 mmoles), cianoborohidruro sódico (0,010 g, 0,152 mmoles) y paraformaldehído (0,007 g, 0,152 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó directamente en un muestreador con gel de sílice y el producto se eluyó utilizando un gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano a metanol al 5%/diclorometano, proporcionando 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)acetato de terc-butilo (0,005 g, 0,010 mmoles).

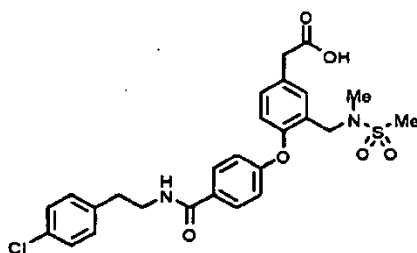
25

Etapa B: a 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)acetato de terc-butilo (0,005 g, 0,010 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró, proporcionando ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)acético (0,005 g). EM -465,1 [M-1].

30

Ejemplo 65**Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenil)acético**

35



5 Etapa A: a una solución bajo agitación de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (1,00 mg, 4,25 mmoles) y 4-hidroxibenzoato de metilo (776 mg, 5,10 mmoles) en DMSO (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmoles). La reacción se calentó a $90^\circ C$ durante la noche mediante un baño de aceite. La reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa al 10% de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 10% de carbonato sódico y solución hipersalina, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (1,08 g).

10 Etapa B: a una solución bajo agitación de 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (1,086 mg, 2,96 mmoles) en amonio 7 N/metanol (30 ml) bajo nitrógeno se le añadió níquel de Raney (25,3 mg, 0,296 mmoles). La reacción se purgó con un balón de hidrógeno y se agitó bajo hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de papel GF y el catalizador sólido se enjuagó con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 4-(2-(aminometil)-4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo (0,69 g).

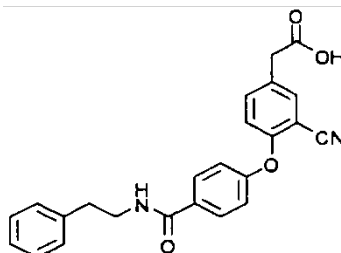
15 Etapa C: a una solución bajo agitación de 4-(2-(aminometil)-4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo (690 mg, 1,86 mmoles) en diclorometano (6 ml) se le añadió piridina (225 μl , 2,78 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (287 μl , 3,71 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, añadiendo seguidamente piridina adicional (1,5 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (2 eq.). La reacción se agitó durante una hora adicional y después se diluyó con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre $MgSO_4$. A continuación, el producto en bruto se purificó en un Biotage Horizon (40+M, 5% a 75% de B:acetato de etilo), proporcionando 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (0,754 g).

20 Etapa D: a una solución bajo agitación de 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (745 mg, 1,65 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió MeI (155 μl , 2,48 mmoles), seguido de K_2CO_3 (343 mg, 2,48 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido de la dilución con acetato de etilo y HCl 2 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre $MgSO_4$. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo (0,368 g).

25 Etapa E: a una solución bajo agitación de 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo (370 mg, 0,797 mmoles) en dioxano (8 ml) se le añadió una solución de monohidrato de LiOH (43,5 mg, 1,04 mmoles) en agua (2 ml) (solución 0,1 M de dioxano/agua 4:1). La reacción se agitó durante 5 horas y después se diluyó con diclorometano y HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando ácido 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoico (0,253 g).

30 Etapa F: a una solución bajo agitación de ácido 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoico (50 mg, 0,111 mmoles) y HATU (46,5 mg, 0,122 mmoles) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (23,2 μl , 0,133 mmoles), seguido de 2-(4-clorofenil)etanamina (11,2 μl , 0,111 mmoles). La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenil)acetato de terc-butilo (0,0115 g).

35 Etapa G: a una solución bajo agitación de 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenil)acetato de terc-butilo (11,5 mg, 0,019 mmoles) en diclorometano (1 ml) se le añadió TFA (500 μl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (metanol al 20%/diclorometano/AcOH al 0,5%), proporcionando ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetilsulfonamido)metil)fenil)acético (0,0123 g). EM +531,0 [M+1].

Ejemplo 66**Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

5

Etapa A: una mezcla de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (0,122 g), N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (0,150 g) y carbonato potásico (0,086 g) se disolvió en 2 ml de DMSO y se agitó a 90°C. Tras 1 día, la reacción se enfrió, se cargó en un muestreador con gel de sílice y el producto se eluyó con un sistema gradiente de solventes de metanol al 0,5%/diclorometano a metanol al 5%/diclorometano, proporcionando 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de terc-butilo (0,120 g).

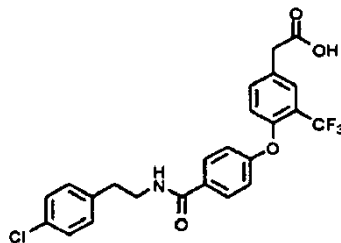
10

Etapa B: a una solución de 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de terc-butilo (0,120 g) en 2 ml de diclorometano se le añadieron 2 ml de TFA y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la reacción se concentró y se secó bajo vacío, proporcionando ácido 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético (0,100 g). EM -355,3 [M-CO₂H].

15

Ejemplo 67**Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)fenil)acético**

20



Etapa A: a una solución bajo agitación de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (177 μ l, 1,30 mmoles) y N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (359 mg, 1,30 mmoles) en DMSO (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (270 mg, 1,95 mmoles). La reacción se agitó a 95°C durante 2 horas y después se purificó directamente mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando N-(4-clorofenil)-4-(4-formil-2-(trifluorometil)fenoxi)benzamida (0,541 g).

25

Etapa B: a una solución de N-(4-clorofenil)-4-(4-formil-2-(trifluorometil)fenoxi)benzamida (0,225 g, 0,502 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió metilsulfonil(metil)metano (0,125 g, 1,00 mmoles), seguido de hidróxido de benciltrimetilamonio (0,114 ml, 0,251 mmoles) y la reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se cargó en un muestreador con gel de sílice y el producto se eluyó utilizando un gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano a metanol al 15%/diclorometano. La (Z)-N-(4-clorofenil)-4-(4-(2-(metilsulfonil)-2-(metil)vinil)-2-(trifluorometil)fenoxi)benzamida aislada (0,220 g, rendimiento de 79,0%) según la TLC aparentemente era una mezcla 4:1 de isómeros de olefina. El material en bruto se utilizó directamente en la etapa siguiente.

30

35

Etapa C: a (Z)-N-(4-clorofenil)-4-(4-(2-(metilsulfonil)-2-(metil)vinil)-2-(trifluorometil)fenoxi)benzamida (0,220 g, 0,397 mmoles) se le añadió HCl (en etanol) (0,993 ml, 1,99 mmoles) y la reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La reacción se concentró, se cargó en gel de sílice y el producto se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo al 5%/hexanos a acetato de etilo al 75%/hexanos. Se aisló 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (0,165 g, rendimiento de 82,1%) en forma de un sólido blanco.

40

Etapa D: a una solución de 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (0,165 g, 0,326 mmoles) en metanol/THF (1:1), se le añadieron 5 ml de LiOH-H₂O (0,0684 g, 1,63 mmoles) y 3 gotas de agua, y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 2 N y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano que contenía AcOH al 0,5% hasta metanol al 7%/diclorometano que contenía AcOH al 0,5%, proporcionando ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acético (0,112 g). EM +478,3 [M+1] RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (bt,

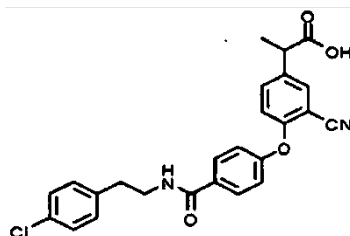
45

NH), 7,79 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,02-7,06 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J=7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 68

5

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoico



10 Etapa A: a una solución bajo agitación de diisopropilamina en 2 ml de THF a -78°C se le añadió n-butil-litio (0,61 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota durante 20 minutos a -78°C una solución de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (0,300 g) en THF (2 ml). La reacción se calentó hasta 0°C y después se transfirió a un matraz que contenía 2 ml de THF y MeI (0,080 ml). La reacción se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas seguidamente se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre MgSO_4 . El producto concentrado se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un sistema de solventes de acetato de etilo al 5% hasta 50%/hexanos, proporcionando 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de terc-butilo (0,140 g).

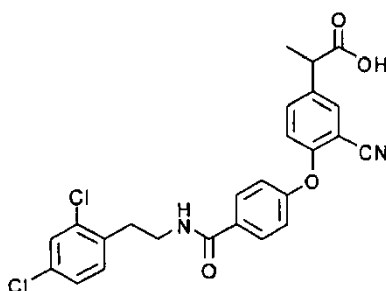
20 Etapa B: se cargó un matraz con 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de terc-butilo (0,070 g), N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida (0,105 g) y carbonato potásico (0,047 g) en 1 ml de DMSO y se agitó a 95°C durante un día. Se introdujo la reacción en diclorometano y se lavó con agua. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con un sistema de solventes de acetato de etilo al 5% hasta 80%/hexanos, proporcionando 2-(4-(4-(2,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoato de terc-butilo (0,102 g).

25 Etapa C: se cargó un matraz con 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoato de terc-butilo (0,098 g) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de TFA, y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y se secó bajo vacío. Se aisló ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoico (0,080 g). EM +449,1 [M+1].

30

Ejemplo 69

Ácido 2-(3-ciano-4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)propanoico



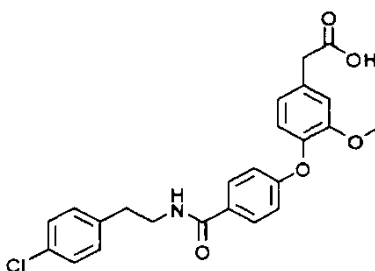
35

Preparado mediante el método del Ejemplo 68, sustituyendo la N-(4-clorofenil)-4-hidroxibenzamida de la etapa B por N-(2,4-diclorofenil)-4-hidroxibenzamida. EM +483,0 [M+1].

Ejemplo 70

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-metoxifenil)acético

40

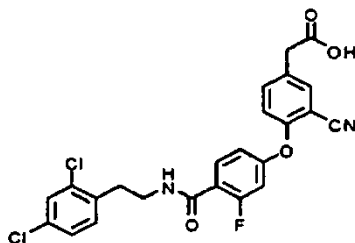


Etapa A: 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de metilo (0,204 g, 1,04 mmoles), N-(4-clorofenil)-4-yodobenzamida (0,200 g, 0,519 mmoles), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (0,00956 g, 0,0519 mmoles), Cu(I)Cl (0,0257 g, 0,259 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,338 g, 1,04 mmoles) se agitaron juntos en NMP (2 ml) durante 1 hora. La reacción se cargó en gel de sílice y el producto se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo al 5%/hexanos hasta acetato de etilo al 100%/hexanos. El 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoyl)fenoxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo se aisló (0,105 g, rendimiento de 44,6%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa B: a una solución de 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoyl)fenoxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (0,065 g, 0,143 mmoles) en metanol/THF (1:1, 3 ml) se le añadió NaOH (0,100 ml, 0,500 mmoles). Tras 5 minutos, la reacción se desactivó con 10 ml de HCl 2 N y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano (que contenía AcOH al 0,5%) hasta metanol al 7,5%/diclorometano (que contenía AcOH al 0,5%), proporcionando ácido 2-(4-(4-((4-clorofenil)carbamoyl)fenoxi)-3-metoxifenil)acético (0,041 g, rendimiento de 65,1%) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37-8,41 (bt, NH), 7,70 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,56 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J=7,4 Hz, 2H).

Ejemplo 71

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,4-diclorofenil)carbamoyl)-3-fluorofenoxi)fenil)acético



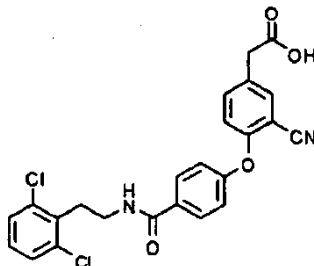
Etapa A: a una solución bajo agitación de ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (200 mg, 1,28 mmoles) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadieron HATU (536 mg, 1,41 mmoles) y DIEA (268 µl, 1,54 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió 2-(2,4-diclorofenil)etanamina (193 µl, 1,28 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, después se concentró y se diluyó con agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando N-(2,4-diclorofenil)-2-fluoro-4-hidroxibenzamida (0,420 g).

Etapa B: a una solución bajo agitación de N-(2,4-diclorofenil)-2-fluoro-2-hidroxibenzamida (420 mg, 1,28 mmoles) y 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de terc-butilo (361 mg, 1,54 mmoles) en DMSO (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (265 mg, 1,92 mmoles). La reacción se agitó bajo calentamiento a 70°C durante una hora. A continuación, la reacción se agitó a 90°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con Na₂CO₃ al 10% y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 2-(4-(4-((2,4-diclorofenil)carbamoyl)-3-fluorofenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (0,0157 g).

Etapa C: a una solución bajo agitación de 2-(4-(4-((2,4-diclorofenil)carbamoyl)-3-fluorofenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (15 mg, 0,0276 mmoles) en diclorometano se le añadió TFA. La reacción se agitó durante 2 horas y después se concentró. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa (metanol al 10%/AcOH al 5%/diclorometano). Se recogió la sección apropiada y después se purificó una segunda vez mediante TLC preparativa, proporcionando ácido 2-(4-(4-((2,4-diclorofenil)carbamoyl)-3-fluorofenoxi)-3-cianofenil)acético (0,0042 g). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70-7,74 (m, 2H), 7,61 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 3,52-3,65 (m, 4H), 3,05 (t, J=7,0 Hz, 2H).

Ejemplo 72**Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,6-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

5



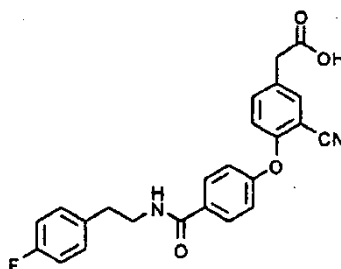
Etapa A: se introdujo resina TFP (1,33 mmoles/g; 2,872 g, 3,820 mmoles) en un recipiente y se añadió DMA (5 ml) a para hinchar la resina. El recipiente se agitó en un agitador durante 15 minutos y se añadieron a la mezcla ácido 4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoico (1,500 g, 4,245 mmoles), DIC (0,7311 ml, 4,669 mmoles) y DMAP (0,5704 g, 4,669 mmoles) y el recipiente se agitó en el agitador. La mezcla se filtró, se lavó con DMA, THF, diclorometano y éter y se secó al aire, proporcionando 3,11 g de (4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato unido a la resina.

Etapa B: a un vial se le añadió el éster de (4-(4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato (0,1968 g, 0,09840 mmoles) unido a la resina TFP. Se añadió THF (2 ml) y se dejó que la resina se hinchase. Se añadió al vial 2-(2,6-diclorofenil)etanamina (1 M en THF; 0,08200 ml, 0,082 mmoles) y el vial se sometió a agitación en un agitador. Tras 16 horas, la mezcla se decantó y la resina se enjuagó con THF (3x2 ml). La solución agrupada en THF se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó bajo alto vacío, proporcionando 2-(4-(4-(2,6-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (0,034 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa C: se disolvió en diclorometano (1 ml) 2-(4-(4-(2,6-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (34 mg, 0,065 mmoles) y se añadió TFA (1 ml). Tras agitar durante 45 minutos, la mezcla se concentró bajo presión reducida, proporcionando ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,6-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético (0,034 g).

Ejemplo 73**Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

30

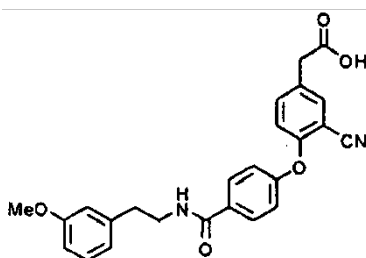


Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(4-fluorofenil)etanamina.

35

Ejemplo 74**Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3-metoxifenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

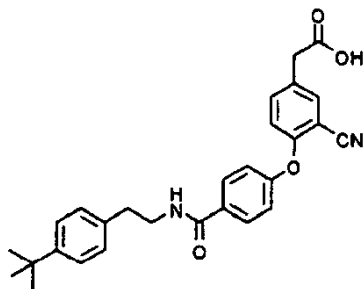
40



Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(3-metoxifenil)etanamina.

5 **Ejemplo 75**

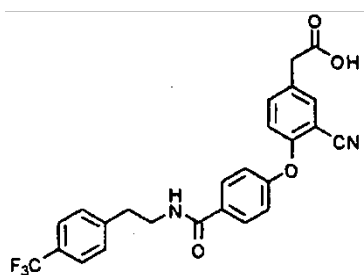
Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoi)fenoxi)fenil)acético



10 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(4-terc-butilfenil)etanamina.

15 **Ejemplo 76**

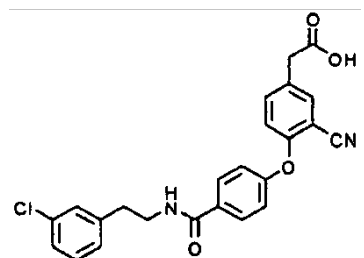
Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-trifluorometilfenetilcarbamoi)fenoxi)fenil)acético



20 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(4-trifluorometilfenil)etanamina.

Ejemplo 77

25 **Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3-clorofenetilcarbamoi)fenoxi)fenil)acético**

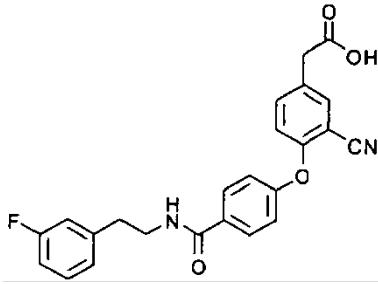


30 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(3-clorofenil)etanamina.

Ejemplo 78

35 **Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3-fluorofenetilcarbamoi)fenoxi)fenil)acético**

35

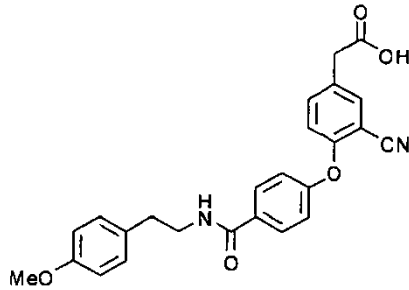


Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(3-fluorofenil)etanamina.

5

Ejemplo 79

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

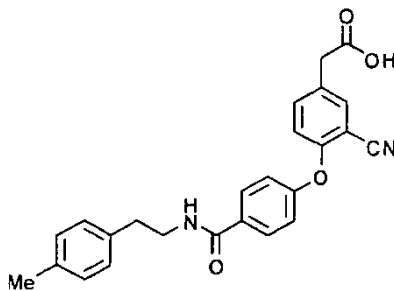


10

Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(4-metoxifenil)etanamina.

Ejemplo 80

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético



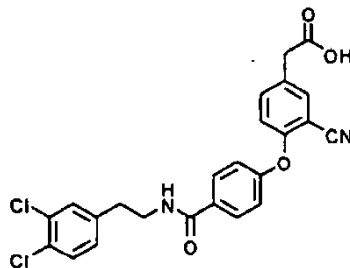
20

Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(4-metilfenil)etanamina.

Ejemplo 81

25

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

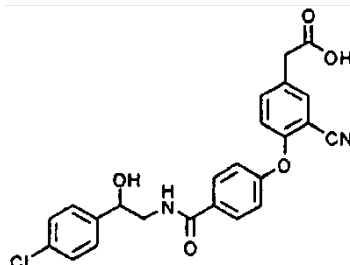


Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-(3,4-diclorofenil)etanamina.

Ejemplo 82

5

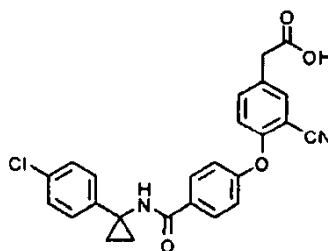
Ácido 2-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoi)fenoxi)-3-cianofenil)acético



10 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por hidrocloreuro de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol.

Ejemplo 83

15 **Ácido 2-(4-(4-(1-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamoi)fenoxi)-3-cianofenil)acético**

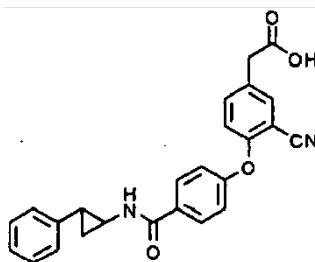


20 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por hidrocloreuro de 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina.

Ejemplo 84

25

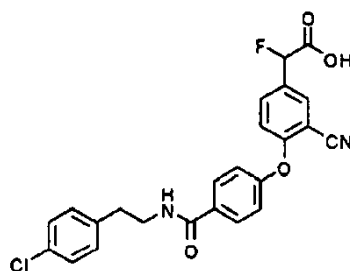
Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2-fenilciclopropilcarbamoi)fenoxi)fenil)acético



30 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por 2-fenilciclopropilamina.

Ejemplo 85

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoi)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoroacético



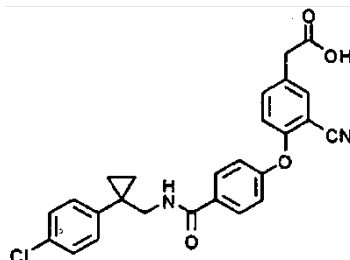
5 Etapa A: se disolvieron 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de terc-butilo (0,400 g) y azida de 4-metilbencenosulfonilo (0,193 g) en 5 ml de acetonitrilo y se trataron con DBU (0,152 ml). La reacción se agitó durante 4 horas, después se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-diazoacetato de terc-butilo (0,48 g) en forma de un sólido amarillo brillante.

10 Etapa B: se cargó un matraz con 2-(4-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-diazoacetato de terc-butilo (0,108 g), 5 ml de éter HF-piridina (0,30 g). La reacción se agitó a 40°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato. Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina, se secó, se filtró y se concentró en gel de sílice. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoroacetato de terc-butilo (0,026 g) en forma de un aceite incoloro.

15 Etapa C: se cargó un matraz con 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoroacetato de terc-butilo (0,026 g), 0,5 ml de diclorometano y 0,2 ml de TFA. Se concentró la reacción y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se sometió a alto vacío, proporcionando un sólido. Se repitió el procedimiento, proporcionando ácido 2-(4-(4-(4-clorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoroacético (0,024 g) en forma de un sólido pardo.

Ejemplo 86

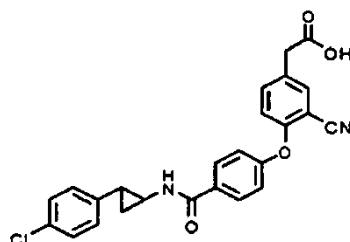
25 **Ácido 2-(4-(4-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acético**



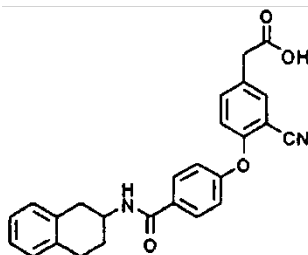
30 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por (1-(4-clorofenil)ciclopropil)metanamina.

Ejemplo 87

35 **Ácido 2-(4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acético**

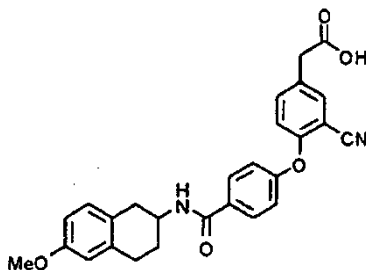


40 Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por la 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina.

Ejemplo 88**Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-ilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

5

Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por hidrocloreuro de 1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-amina.

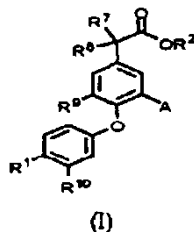
10 Ejemplo 89**Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-ilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético**

15

Preparado mediante el método del Ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina de la etapa B por hidrocloreuro de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-amina.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



- 5 o una sal del mismo, en el que:
- R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2$;
- 10 L^2 es $-(CR^cR^d)_m$;
- W es $-CONR^{3a}$ o $-NR^{3b}CO$;
- R^{3a} y R^{3b} son, cada uno H o metilo;
- 15 L^1 es $-(CR^aR^b)_n$, $-(CH=CH)$, o $-O(CR^aR^b)$, con la condición de que, en el caso de que W sea $-NR^{3b}CO$, L^1 no es $-(CH=CH)$;
- n y m son, independientemente, 0, 1 ó 2;
- 20 cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es, independientemente, H, F, OH, metilo o ciclopropilo, o R^a y R^b , o R^c y R^d , conjuntamente con el carbono al que se encuentran unidos, forman un anillo ciclopropilo;
- Ar^1 es un fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , SF_5 , metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe, o Ar^1 es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que se encuentra no sustituido o sustituido con metoxi,
- 25 con la condición de que, en el caso de que Ar^1 sea naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, n es 0;
- 30 R^2 es H, alquilo C_1 - C_6 , un residuo de un aminoácido o dipéptido, o $CHR^e(CH_2)_qR^f$,
- q es 1 a 6;
- 35 R^e es H, metilo o etilo,
- R^f es NR^gR^h en el que R^g y R^h representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 , o R^g y R^h conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular seleccionado de entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1 - C_6 ;
- 40 A es CN, CH_2NH_2 , $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$, o $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$, Cl, OMe, alquilo (C_{1-4}), ciclopropilo, H, F, Br, CH_2NH (alquilo C_{1-4}), CH_2N (alquilo C_{1-4})₂, tienilo o fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con SO_2Me ;
- 45 R^{4a} y R^{4b} son, cada uno H o metilo;
- R^5 es alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , $hetAr^1$ o Ar^2 ;
- 50 R^6 es alquilo C_1 - C_6 , NH (alquilo C_1 - C_6), N (alquilo C_1 - C_6)₂, Ar^3 o $hetAr^2$;
- $hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$ en el que cada uno de entre R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-4}), o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;
- 55

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄;

5 Ar² es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo fluoroalquilo C₁-C₄;

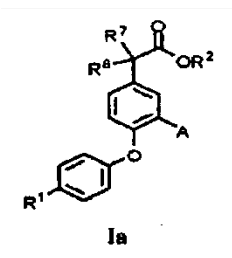
Ar³ es tal como se ha definido para Ar²;

10 R⁷ y R⁸ son, independientemente, H, metilo o F;

R⁹ es H o metilo; y

15 R¹⁰ es H o F.

2. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula Ia:



20 en la que:

R¹ es Ar¹-L¹-W-L²-;

25 L² es -(CR^cR^d)_m-;

W es -CONR^{3a}- o -NR^{3b}CO-;

R^{3a} y R^{3b} son, cada uno, H o metilo;

30 L¹ es -(CR^aR^b)_n-, -(CH=CH)-, o -O(CR^aR^b)-, con la condición de que, en el caso de que W sea -NR³CO-, L¹ no es -(CH=CH)-;

n y m son, independientemente, 0, 1 o 2,

35 cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, F, metilo o ciclopropilo, o R^a y R^b, o R^c y R^d, conjuntamente con el carbono al que se encuentran unidos, forman un anillo ciclopropilo,

40 Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, SF₅, metilo, etilo y ciclopropilo, con la condición de que, en el caso de que Ar¹ sea naftilo, n es 0;

R² es H, alquilo C₁-C₆, un residuo de un aminoácido o dipéptido, o CHR^e(CH₂)_qR^f;

45 q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

50 R^f es NR^gR^h, en el que R^g y R^h representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o R^g y R^h conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular seleccionado de entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆;

55 A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵, CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe, alquilo (C₁₋₄) o ciclopropilo;

R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, H o metilo;

R⁵ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hetAr¹ o Ar²;

R⁶ es alquilo C₁-C₆, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, Ar³, o hetAr²;

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno y un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b} en la que cada uno de entre R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁₋₄), o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄;

Ar² es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, un CN, SF₅, ciclopropilo, grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo fluoroalquilo C₁-C₄;

Ar³ es como se define para Ar²; y

R⁷ y R⁸ son independientemente H o metilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que -L¹-W-L²- se selecciona de entre -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂CONHCH₂-, -NHCO-, -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCO-, -CH₂NHCOCH₂-, -CH₂CH₂NHCOCH₂-, -CH₂N(CH₃)COCH₂-, ciclopropilidénCH₂NHCO-, -CH₂ONHCO-, -CH(OH)CH₂NHCO- y -ciclopropilidín-NHCO-.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar¹ es un grupo naftilo o un grupo fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre F, Cl, CF₃, OMe, Me y t-Bu, o un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que se encuentra no sustituido o sustituido con OMe.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Ar¹ es naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-tercbutilfenilo, 3-fluorofenilo y 4-metilfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo o 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el grupo heteroarilo de 6 miembros en hetAr¹ es un grupo piridilo y el heteroarilo de 5-6 miembros en hetAr² es un grupo imidazolilo o piridilo.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R⁵ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, piridilo que se encuentra no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b} en la que cada uno de entre R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁₋₄), o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino, o un grupo fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno, y R⁶ es alquilo C₁-C₆, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, un grupo fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno, piridilo o imidazolilo que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R⁵ es metilo, metoxi, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, 6-pirrolidín-1-ilpirid-3-ilo o 4-fluorofenilo, y R⁶ es metilo, dimetilamino, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, pirid-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, o 6-dimetilaminopirid-3-ilo.

9. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 5, en el que A se selecciona de entre ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 6-cloropirid-3-ilamidometilo, 6-aminopirid-3-ilamidometilo, 6-pirrolidín-1-ilpirid-3-ilamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-diclorofenilsulfonamidometilo, 1-metilimidazol-5-ilsulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilamidometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamidometilo, dimetilaminometilo, (N-metilmetsulfonamido)metilo, H, F, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH₂NH₂, CH₂NMe₂, tienilo, fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que A se selecciona de entre ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-diclorofenilsulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilamidometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamidometilo, dimetilaminometilo, (N-metilmetsulfonamido)metilo, H, F, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH₂NH₂, CH₂NMe₂, tienilo, SO₂Me, fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^2 es hidrógeno.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^7 y R^8 son H.
- 5 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 12, en el que R^9 es H.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 13, en el que R^{10} es H.
- 10 15. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
16. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en terapia.
- 15 17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inmunológico.