

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 079**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 233/84</b>	(2006.01)
<b>C07C 205/37</b>	(2006.01)	<b>C07D 243/12</b>	(2006.01)
<b>C07C 233/75</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/34</b>	(2006.01)
<b>C07C 271/28</b>	(2006.01)	<b>C07D 257/04</b>	(2006.01)
<b>C07C 275/42</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/91</b>	(2006.01)
<b>C07C 311/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/192</b>	(2006.01)
<b>C07C 311/21</b>	(2006.01)	<b>C07C 317/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/22</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/71</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/36</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2003 E 03814219 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1585511**

54 Título: **Moduladores del asma y de la inflamación alérgica**

30 Prioridad:

**20.12.2002 US 435366 P**

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

**16.04.2013**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
ONE AMGEN CENTER DRIVE  
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**FU, ZICE;  
HUANG, XI, ALAN;  
LIU, JIWEN;  
MEDINA, JULIO, C.;  
SCHMITT, MICHAEL, J.;  
TANG, LUCY, H.;  
WANG, YINGCAI y  
XU, QINGGE**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 401 079 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

## Moduladores del asma y de la inflamación alérgica

5 Los receptores acoplados a proteína G desempeñan papeles importantes en diversos procesos de señalización, incluyendo los implicados en mecanismos de defensa del huésped. Se han vinculado respuestas inmunitarias frente a enfermedades infecciosas, lesión, tumores y trasplante de órganos y en enfermedades y estados tales como asma, alergia, artritis reumatoide y neoplasia con la regulación por GPCR. Respuestas exageradas o mal dirigidas son responsables de muchos estados inflamatorios y de hipersensibilidad que, si no se tratan, pueden dar como resultado daño tisular u orgánico, dolor y/o pérdida de función. La inflamación de tejidos está implicada en gran medida en la patogénesis de tales enfermedades, de las que el asma y las enfermedades alérgicas están entre las mejor caracterizadas. Los mecanismos que subyacen a la hiperreactividad e inflamación de las vías respiratorias son similares a los que subyacen a la inflamación alérgica en otros tejidos, tales como la piel y el intestino.

15 Las prostaglandinas son mediadores inflamatorios derivados de lípidos que reclutan macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos de la sangre periférica a tejidos dañados o inflamados. Además, las prostaglandinas, dependiendo del tipo de célula diana, pueden inducir o inhibir la movilización de  $Ca^{2+}$  intracelular, la producción de AMPc, la agregación plaquetaria, la agregación de leucocitos, la proliferación de células T, la migración de linfocitos y la quimiotaxis de células Th2, la secreción de IL-1a y IL-2 y la contracción de músculo liso vascular y no vascular en células sensibles. Se ha implicado a las prostaglandinas en fiebre, diversas enfermedades alérgicas, relajación de músculo liso vascular y no vascular, nocicepción, sueño, agregación plaquetaria y procesos reproductores. Las prostaglandinas ejercen sus efectos interactuando con GPCR específicos.

20 La prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) es el principal mediador inflamatorio liberado por mastocitos activados, que se encuentran normalmente cerca de superficies de piel, membranas mucosas y vasos sanguíneos, tras exposición inmunológica (Lewis *et al.* (1982) J. Immunol. 129:1627-1631). Durante el asma y las respuestas alérgicas, se libera PGD<sub>2</sub> en grandes cantidades. El papel de PGD<sub>2</sub> en el inicio y mantenimiento de la inflamación alérgica se ha establecido bien en modelos de ratón de asma. Por ejemplo, se ha demostrado que la sobreproducción de PGD<sub>2</sub> *in vivo* por PGD<sub>2</sub> sintasa agrava la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de ratón de asma (Fujitani *et al.* (2002) J. Immunol. 168:443-449).

25 Se ha identificado un receptor selectivo de PGD<sub>2</sub>, denominado DP (Boie *et al.* (1995) J. Biol. Chem. 270: 18910-18916). En seres humanos, se expresa DP en músculo liso, plaquetas, intestino delgado y cerebro, y su expresión en el epitelio del pulmón se induce por exposición alérgica. La activación del receptor induce la producción de AMPc y la movilización de  $Ca^{2+}$  intracelular, y se cree que inhibe la agregación plaquetaria y la migración celular e induce relajación de diversos músculos lisos. DP está acoplado principalmente a proteína G $\alpha_s$ .

30 De manera significativa, en un modelo de asma inducida por OVA, ratones DP<sup>-/-</sup> presentaban síntomas de asma reducidos, por ejemplo, infiltración celular reducida de eosinófilos y linfocitos en fluido BAL, niveles de citocinas Th2 reducidos en fluido BAL e hiperreactividad reducida de las vías respiratorias a acetilcolina (Matsuoka *et al.* (2002) Science 287:2013-2019). El aumento de la infiltración celular en tejido pulmonar y de la secreción mucosa por células epiteliales de las vías respiratorias característico del asma en seres humanos y observado en ratones de tipo natural no se observaba en ratones deficientes en DP.

35 Recientemente, se ha identificado un receptor selectivo de PGD<sub>2</sub> adicional, denominado molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th2, o CRTH2 (Hirai *et al.* (2001) J. Exp. Med. 193(2):255-261). El receptor se denominó previamente GPR44 o DL1R. Entre linfocitos T de sangre periférica, se expresa selectivamente CRTH2 humano en células Th2, y se expresa altamente en tipos de células asociadas con inflamación alérgica tales como eosinófilos, basófilos y células Th2. Se ha mostrado que la activación de CRTH2 induce la movilización de  $Ca^{2+}$  intracelular y la infiltración de células Th2, eosinófilos y basófilos.

40 El análisis de la secuencia de la proteína indica que CRTH2 no tiene homología significativa con DP, sino que más bien está relacionada con miembros de la subfamilia del receptor de N-formil-péptido (FPR) (Nagata *et al.* (1999) J. Immunol. 162:1278-1286). En contraposición a DP, se ha mostrado que CRTH2 se acopla principalmente a proteína G $\alpha_i$ .

45 Estas observaciones sugieren que CRTH2 y DP pueden funcionar independientemente regulando aspectos de la inflamación alérgica.

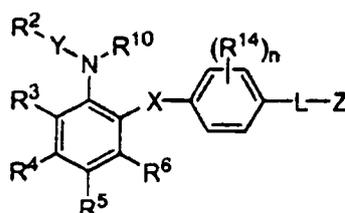
50 El documento WO 95/33461 da a conocer derivados de ácido benzoico y alcohol bencílico para su uso en el tratamiento de inflamación en un mamífero. El documento EP-A-0947500 da a conocer derivados de sulfonamida y carboxamida para su uso como agonistas o antagonistas de prostaglandina E2.

55 La incidencia creciente de asma, enfermedades alérgicas y enfermedades inmunológicas en todo el mundo pone de relieve la necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir eficazmente estas enfermedades. El descubrimiento de moléculas pequeñas que modulan CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, DP, es útil para el estudio de procesos fisiológicos mediados por CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, DP,

y el desarrollo de agentes terapéuticos para asma, enfermedades alérgicas y otras enfermedades inmunológicas. Se describen en el presente documento compuestos novedosos que presentan tal actividad deseable.

5 La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de estados y trastornos asociados con procesos de inflamación. En particular, la invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de asma, enfermedades alérgicas, estados inflamatorios, cáncer e infección viral.

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (XVII):



XVII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10 Y es  $-S(O)_2$ ; X es  $-O-$ ;

$R^2$  es un anillo de benceno sustituido o no sustituido;

$R^3$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-alquilen (C_1-C_4)-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$ ,  $-S(O)_kNR'R''$ ,  $-OC(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-N(R''')C(O)NR'R''$ ,  $-N(R'')C(O)R'$  y  $-N(R'')C(O)OR'$ ;

$R^4$  es  $-C(O)NH$ -alquilo ( $C_1-C_4$ );

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-alquilen (C_1-C_4)-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$ ,  $-S(O)_kNR'R''$ ,  $-OC(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-N(R''')C(O)NR'R''$ ,  $-N(R'')C(O)R'$  y  $-N(R'')C(O)OR'$ ;

$R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$  y  $-S(O)_kNR'R''$ ;

L es un enlace divalente de alquileno ( $C_1-C_6$ );

Z es  $-CO_2R^{12}$ ;

25  $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ) y heteroarilo;

cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$  y arilo;

30 cada  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), arilo y arilalquilo ( $C_1-C_4$ );

cada subíndice k es independientemente 0, 1 ó 2;

cada subíndice m es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

el subíndice n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

35 en el que en término "alquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono designado; y en el que además

40 el término "heteroalquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados de O, N, Si y S, y en el que además cuando se usa un prefijo tal como ( $C_2-C_8$ ) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbono pretende incluir los heteroátomos también.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también se refiere a un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento.

10 La presente invención también se refiere a un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal y urticaria.

La presente invención también se refiere a un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado sensible a la modulación de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para su uso en la modulación de la función de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> en una célula.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

### Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas en el presente documento son convencionales, a menos que se defina otra cosa.

20 Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir el alivio o la supresión de una enfermedad y/o sus síntomas correspondientes y el alivio o la erradicación de la propia causa de la enfermedad.

25 Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas correspondientes, evitando que un sujeto adquiera una enfermedad o reduciendo el riesgo de adquisición de una enfermedad del sujeto.

30 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscándose por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas del trastorno o estado que está tratándose. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc. del mamífero que va a tratarse.

Se define en el presente documento que el “sujeto” incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “CRTH2” se refiere a una proteína CRTH2 (n.º de registro de RefSeq NP\_007469) o variante de la misma que puede mediar una respuesta celular a PGD<sub>2</sub> *in vitro* o *in vivo*. Las variantes de CRTH2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a CRTH2 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o que no se producen de manera natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de CRTH2). La secuencia de aminoácidos de la variante de CRTH2 es preferiblemente al menos aproximadamente el 80% idéntica a una CRTH2 nativa, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90% idéntica y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 95% idéntica.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “otro receptor de PGD<sub>2</sub>” y similares se refiere a una proteína receptora prostanoide distinta de CRTH2, o variante de la misma, que puede mediar una respuesta celular a PGD<sub>2</sub> *in vitro* o *in vivo*. Otro receptor de PGD<sub>2</sub> puede ser selectivo para PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, DP (n.º de registro de RefSeq NP\_000944), u otro uno o más otros prostanoideos (por ejemplo, EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> y EP<sub>4</sub>, FP, IP y TP). Otras variantes de receptor de PGD<sub>2</sub> incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un receptor prostanoide nativo correspondiente distinto de CRTH2, es decir, que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o que no se producen de manera natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de otro receptor de PGD<sub>2</sub>). La secuencia de aminoácidos de otras variantes de receptor de PGD<sub>2</sub> es preferiblemente al menos aproximadamente el 80% idéntica a los otros receptores de PGD<sub>2</sub> nativos correspondientes, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90% idéntica y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 95% idéntica. Preferiblemente, otro receptor de PGD<sub>2</sub> es DP.

Tal como se usa en el presente documento, el término “DP” se refiere a una proteína DP (n.º de registro de RefSeq

NP\_000944) o variante de la misma que puede mediar una respuesta celular a PGD<sub>2</sub> *in vitro* o *in vivo*. Las variantes de DP incluyen proteínas sustancialmente homólogas a DP nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o que no se producen de manera natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de DP). La secuencia de aminoácidos de la variante de DP es preferiblemente al menos aproximadamente el 80% idéntica a una DP nativa, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90% idéntica y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 95% idéntica.

Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función y/o expresión de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, DP, en los que tal función puede incluir actividad reguladora de la transcripción y/o unión a proteínas. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*. La modulación, tal como se describe en el presente documento, incluye la inhibición, el antagonismo, el antagonismo parcial, la activación, el agonismo o el agonismo parcial de una función o característica asociada con CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, o bien directamente o bien indirectamente, y/o la regulación por incremento o regulación por disminución de la expresión de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, o bien directamente o bien indirectamente. En una realización preferida, la modulación es directa. Inhibidores o antagonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, inhiben, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Activadores o agonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, activan, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para inhibir la función de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> puede demostrarse en un ensayo bioquímico, por ejemplo, ensayo de unión, o un ensayo basado en células, por ejemplo, un ensayo de transfección transitoria.

La expresión “cantidad que modula CRTH2” se refiere a la cantidad de un compuesto que es necesaria para producir un efecto deseado en uno cualquiera de los ensayos basados en células, ensayos bioquímicos o modelos animales descritos en el presente documento o conocidos de otra forma por el experto en la técnica. Normalmente, una cantidad que modula CRTH2 de un compuesto será al menos la cantidad que presenta una CE<sub>50</sub> en un ensayo basado en células de gen indicador (en relación con un control no tratado).

Tal como se usa en el presente documento, el término “trastorno o estado sensible a CRTH2” y términos y expresiones relacionadas se refieren a un trastorno o estado asociado con actividad inapropiada de CRTH2, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o que se ve afectado por la modulación de CRTH2 (por ejemplo, un agonista o antagonista de CRTH2 da como resultado algo de mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de CRTH2 puede surgir como resultado de la expresión de CRTH2 en células que normalmente no expresan CRTH2, el aumento de la expresión de CRTH2 o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con la inmunidad) o la disminución de la expresión de CRTH2. Un trastorno o estado asociado a CRTH2 puede incluir un trastorno o estado mediado por CRTH2.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno o estado mediado por CRTH2” y expresiones y términos relacionados se refieren a un trastorno o estado caracterizado por actividad inapropiada de CRTH2, por ejemplo, inferior o superior a la normal. La actividad funcional inapropiada de CRTH2 puede surgir como resultado de la expresión de CRTH2 en células que normalmente no expresan CRTH2, el aumento de la expresión de CRTH2 o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con la inmunidad) o la disminución de la expresión de CRTH2. Un trastorno o estado mediado por CRTH2 puede estar mediado completa o parcialmente por actividad funcional inapropiada de CRTH2. Sin embargo, un trastorno o estado mediado por CRTH2 es uno en el que la modulación de CRTH2 da como resultado algún efecto sobre el trastorno o estado subyacente (por ejemplo, un agonista o antagonista de CRTH2 da como resultado algo de mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

La expresión “cantidad que modula el receptor de PGD<sub>2</sub>” y términos y expresiones relacionados se refieren a la cantidad de un compuesto que es necesaria para producir un efecto deseable en uno cualquiera de los ensayos basados en células, ensayos bioquímicos o modelos animales descritos en el presente documento o conocidos de otra forma por el experto en la técnica. Normalmente, una cantidad que modula CRTH2 de un compuesto será al menos la cantidad que presenta una CE<sub>50</sub> en un ensayo basado en células de gen indicador (en relación con un control no tratado).

Tal como se usa en el presente documento, el término “trastorno o estado sensible a otro receptor de PGD<sub>2</sub>” y términos y expresiones relacionados se refieren a un trastorno o estado asociado con actividad inapropiada de otro receptor de PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible o que se ve afectado por la modulación de otro receptor de PGD<sub>2</sub> receptor (por ejemplo, un agonista o antagonista de otro receptor de PGD<sub>2</sub> da como resultado algo de mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de otro receptor de PGD<sub>2</sub> puede surgir como resultado de la expresión de otro receptor de PGD<sub>2</sub> en células que normalmente no expresan el receptor, el aumento de la expresión de otro receptor de PGD<sub>2</sub> o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con la inmunidad) o la disminución de la expresión de otro receptor de PGD<sub>2</sub>. Un trastorno o estado

asociado con otro receptor de PGD<sub>2</sub> puede incluir un trastorno o estado mediado por otro receptor de PGD<sub>2</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno o estado mediado por otro receptor de PGD<sub>2</sub>” y términos y expresiones relacionados se refieren a un trastorno o estado caracterizado por actividad inapropiada de otro receptor de PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, inferior o superior a la normal. La actividad funcional inapropiada de otro receptor de PGD<sub>2</sub> puede surgir como resultado de la expresión de otro receptor de PGD<sub>2</sub> en células que normalmente no expresan el receptor, el aumento de la expresión de otro receptor de PGD<sub>2</sub> o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con la inmunidad) o la disminución de la expresión de otro receptor de PGD<sub>2</sub>. Un trastorno o estado mediado por otro receptor de PGD<sub>2</sub> puede estar mediado completa o parcialmente por actividad funcional inapropiada de otro receptor de PGD<sub>2</sub>. Sin embargo, un trastorno o estado mediado por otro receptor de PGD<sub>2</sub> es uno en el que la modulación de otro receptor de PGD<sub>2</sub> da como resultado algún efecto sobre el trastorno o estado subyacente (por ejemplo, un agonista o antagonista de otro receptor de PGD<sub>2</sub> da como resultado algo de mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

La expresión “cantidad que modula DP” se refiere a la cantidad de un compuesto que es necesaria para producir un efecto deseado en uno cualquiera de los ensayos basados en células, ensayos bioquímicos o modelos animales descritos en el presente documento o conocidos de otra forma por el experto en la técnica. Normalmente, una cantidad que modula DP de un compuesto será al menos la cantidad que presenta una CE<sub>50</sub> en un ensayo basado en células de gen indicador (en relación con un control no tratado).

Tal como se usa en el presente documento, el término “trastorno o estado sensible a DP” y términos y expresiones relacionados se refiere a un trastorno o estado asociado con actividad inapropiada de DP, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible o que se ve afectado por la modulación de DP (por ejemplo, un agonista o antagonista de DP da como resultado algo de mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de DP puede surgir como resultado de la expresión de DP en células que normalmente no expresan DP, el aumento de la expresión de DP o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con la inmunidad) o la disminución de la expresión de DP. Un trastorno o estado asociado a DP puede incluir un trastorno o estado mediado por DP.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno o estado mediado por DP” y términos y expresiones relacionados se refieren a un trastorno o estado caracterizado por actividad inapropiada de DP, por ejemplo, inferior o superior a la normal. La actividad funcional inapropiada de DP puede surgir como resultado de la expresión de DP en células que normalmente no expresan DP, el aumento de la expresión de DP o el grado de activación intracelular (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos inflamatorios y relacionados con la inmunidad) o la disminución de la expresión de DP. Un trastorno o estado mediado por DP puede estar mediado completa o parcialmente por actividad funcional inapropiada de DP. Sin embargo, un trastorno o estado mediado por DP es uno en el que la modulación de DP da como resultado algún efecto sobre el trastorno o estado subyacente (por ejemplo, un agonista o antagonista de DP da como resultado algo de mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

El término “alquilo,” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

El término “alquenilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación de los mismos, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> significa de dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo) e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

El término “alquinilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> significa de dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

El término “alquileno” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de alquilo, tal como se muestra a modo de ejemplo mediante -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un “alquilo inferior” o “alquileno inferior” es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

Los términos “alcoxilo”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tioalcoxilo) se usan en su sentido convencional, y se refieren a

los grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. De manera similar, el término dialquilamino se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.

5 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada estable, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados de O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El/los heteroátomo(s) O, N y S puede(n) colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub> y -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Cuando se usa un prefijo tal como (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (2-8, en este ejemplo) pretende incluir los heteroátomos también. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C<sub>2</sub> pretende incluir, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OH (un átomo de carbono y un heteroátomo que reemplaza a un átomo de carbono) y -CH<sub>2</sub>SH. El término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se muestra a modo de ejemplo mediante -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. Para grupos heteroalquileno, los heteroátomos pueden ocupar también cualquiera o ambos de los extremos terminales de la cadena (por ejemplo, alquilenoxilo, alquilendioxilo, alquilenamino, alquilendiamino. Todavía adicionalmente, para grupos de unión de alquileno y heteroalquileno, no está implicada la orientación del grupo de unión.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se establezca otra cosa, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Por tanto, los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" pretenden incluirse en los términos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo y cicloheptilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila entre uno y (2m'+1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo. Por tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y (2m'+1) átomos de halógeno). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se establezca otra cosa, alquilo sustituido con (2m'+1) átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término "arilo" significa, a menos que se establezca otra cosa, un sustituyente hidrocarbonado poliinsaturado, normalmente aromático que puede tener un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se condensan entre sí o se unen covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y el/los átomo(s) de nitrógeno se cuaterniza(n) opcionalmente. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazol, carbazol, α-carbolina, β-carbolina, γ-carbolina, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo.

Preferiblemente, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que está sustituido o no sustituido. Preferiblemente, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo o quinilino que esta sustituido o no sustituido.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, arilalquilo) incluye tanto anillos de arilo como de heteroarilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo) incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-

(1-naftiloxi)propilo).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir tanto formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique lo contrario. Se proporcionan a continuación sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

5 Sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (así como los grupos denominados alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''',  
 10 -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'-SO<sub>2</sub>NR''R''', -NR''CO<sub>2</sub>R',  
 15 -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que oscila entre cero y tres, prefiriéndose particularmente los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' cada uno independientemente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tialcoxilo no sustituidos, o grupos arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose los grupos que tienen dos o menos sustituyentes en la presente invención. Más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará no sustituido o monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará no sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término alquilo "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

Se seleccionan sustituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR'-SO<sub>2</sub>NR''R''', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. Se seleccionan sustituyentes preferidos adicionales de: -OR', =O, -NR'R'', halógeno, -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR'-SO<sub>2</sub>NR''R''', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo, heteroarilo y arilo no sustituidos, (arilo no sustituido)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y (arilo no sustituido)oxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

35 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)<sub>2</sub>NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido. Por lo demás, R' es tal como se definió anteriormente.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidriódico o fosforoso, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico,

maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. Se incluyen además sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19).  
 5 Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de o bien base o bien ácido.

Pueden regenerarse las formas neutras de los compuestos poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera conveniente. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para el fin de la invención.

10 Además de formas de sal, la invención da a conocer compuestos que están en forma de profármaco. Profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Adicionalmente, pueden convertirse profármacos en los compuestos de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, pueden convertirse lentamente profármacos en los compuestos de la invención cuando  
 15 se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no. El profármaco puede tener también solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Se conocen en la técnica una amplia variedad de derivados de profármaco, tales como los que se basan en  
 20 escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo de un profármaco sería un compuesto de la invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero entonces se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto de la invención.

25 Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la invención. Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas amorfas o cristalinas múltiples. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y se pretende que estén dentro del alcance de la invención.

30 Determinados compuestos de la invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén abarcados dentro del alcance de la invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente usando métodos convencionales para hacer que los isómeros sean "ópticamente puros", es decir, estén sustancialmente libres de sus otros isómeros. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con  
 35 un compuesto auxiliar quiral, cuando se separa la mezcla diastereomérica resultante y se escinde el grupo auxiliar para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y recuperación posterior de los  
 40 enantiómeros puros.

Los compuestos de la invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Compuestos radiomarcados son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el  
 45 cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de CRTH<sub>2</sub>, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, estén abarcados dentro del alcance de la invención.

### Realizaciones de la invención

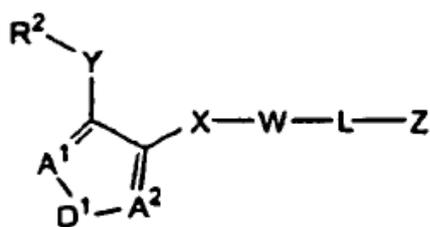
50 Se ha descubierto una clase compuestos que modulan CRTH<sub>2</sub> y/o DP y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de célula, estado patológico del huésped, etc.), estos compuestos pueden activar o inhibir las acciones de CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> (por ejemplo, unión a ligando). Activando o inhibiendo CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, los compuestos encontrarán uso como agentes terapéuticos que pueden modular enfermedades y estados sensibles a la modulación de CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> y/o mediados por CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de  
 55 PGD<sub>2</sub>. Tal como se indicó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y estados incluyen estados inflamatorios, trastornos inmunitarios, asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal y

urticaria. Adicionalmente, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular).

5 Se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos interaccionando con CRTH<sub>2</sub>. Los compuestos de la invención pueden interactuar con subtipos de receptor de PGD<sub>2</sub> distintos de CRTH<sub>2</sub>, por ejemplo, receptor DP y/u otros receptores prostanoides, por ejemplo, receptor de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). De hecho, tal como se aludió anteriormente, la presente invención contempla específicamente el uso de los compuestos dados a conocer para modular uno o más receptores de PGD<sub>2</sub> distintos de CRTH<sub>2</sub>.

*Compuestos*

Se dan a conocer compuestos de fórmula (I):



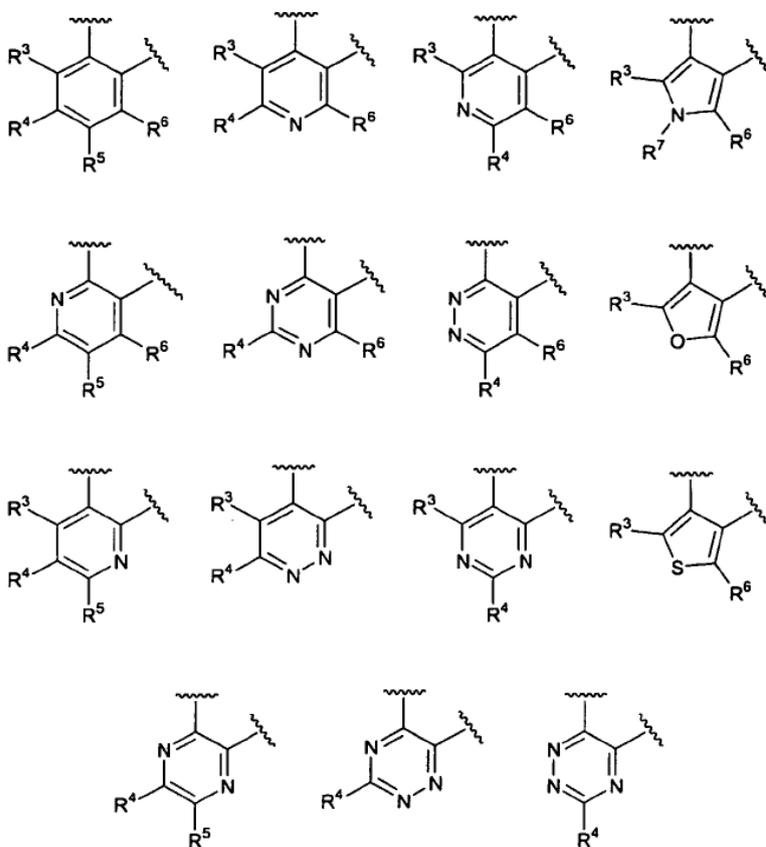
**I**

10

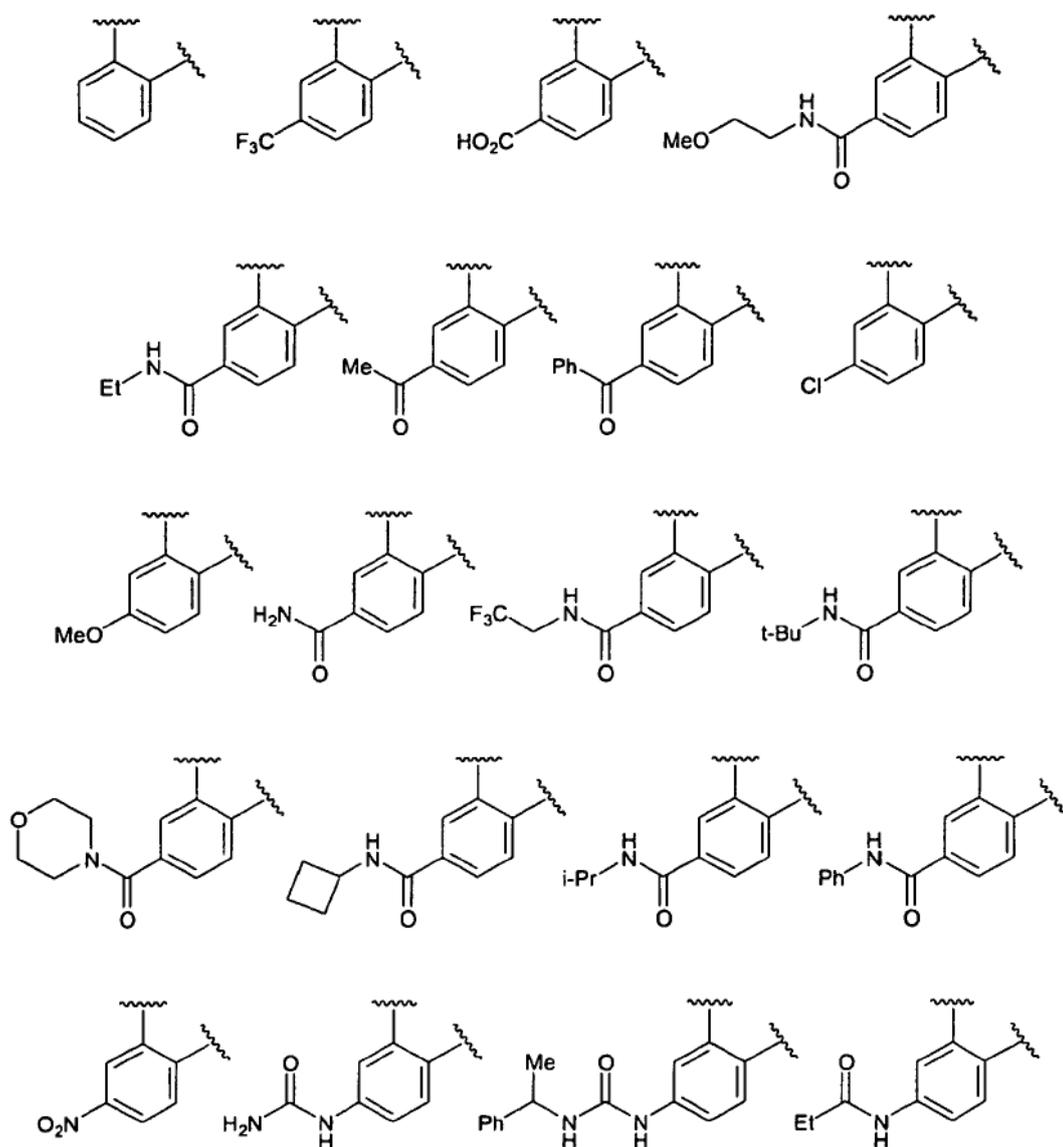
(compuestos de referencia)

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En la fórmula I, el símbolo A<sup>1</sup> representa C(R<sup>3</sup>) o N y el símbolo A<sup>2</sup> representa C(R<sup>6</sup>) o N. Cuando A<sup>1</sup> es C(R<sup>3</sup>) y A<sup>2</sup> es C(R<sup>6</sup>), el símbolo D1 representa C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>) C(R<sup>4</sup>)=N, NR<sup>7</sup>, O o S. Cuando A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup> es N, el símbolo D1 representa C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>) o C(R<sup>4</sup>)=N. Por tanto, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, los átomos de carbono a los que se unen A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> y D<sup>1</sup> se combinan para formar un anillo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo,

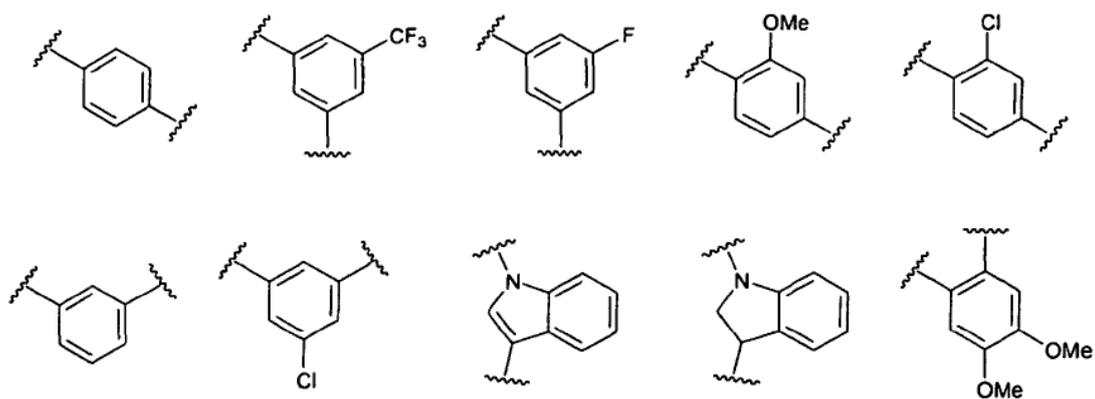
15

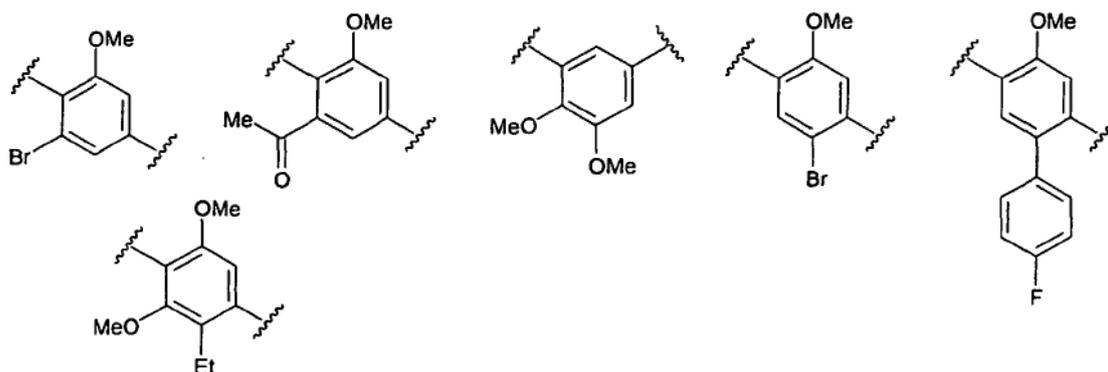


Combinaciones a modo de ejemplo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, los átomos de carbono a los que se unen A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> y D<sup>1</sup> son:



La letra W representa un grupo divalente seleccionado de un enlace sencillo, un anillo aromático, un anillo heteroaromático, un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y un anillo de heterocicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). Grupos W a modo de ejemplo son:





La letra X representa un enlace divalente seleccionado de  $-O-$ ,  $-S(O)_k-$ ,  $-CR^aR^b-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^8-$  y  $-C(NR^9)-$ . Grupos X a modo de ejemplo son  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$  y  $-NH-$ .

5 La letra Y representa un enlace divalente seleccionado de un enlace sencillo,  $-S(O)_kNR^{10}-$ ,  $-C(O)NR^{10}-$ , alquilen ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilen ( $C_2-C_4$ ),  $-N(R^{11})C(O)NR^{10}-$ ,  $-N(R^{11})S(O)_kNR^{10}-$ ,  $-N(R^{11})CO_2-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-O-$  y  $-S(O)_k-$ . Grupos Y a modo de ejemplo son  $-SO_2NH-$ ,  $-SO_2NMe-$ ,  $-C(O)NH-$ ,  $-NH-$ ,  $-NHCO_2-$  y  $-NHC(O)NMe-$ .

La letra Z representa  $-CO_2R^{12}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$  o heteroarilo. Grupos Z a modo de ejemplo son  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NHEt$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CO_2Et$ ,  $-CO_2Me$ ,  $-CO_2CH_2S(O)Me$ , 5-tetrazolilo y  $-C(O)NHOH$ .

10 La letra L representa un enlace divalente seleccionado de un enlace sencillo, alquilen ( $C_1-C_6$ ) y heteroalquilen ( $C_2-C_4$ ). Grupos L a modo de ejemplo son metileno, etileno, clorometileno, hidroximetileno y metilmetileno.

15 El sustituyente  $R^2$  es hidrógeno,  $-OR'$ , alquilo ( $C_1-C_8$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo o arilalquilo ( $C_1-C_4$ ). Grupos  $R^2$  a modo de ejemplo son 4-tolilo, 2-naftilo, metilo, fenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2,4-dicloro-5-metilfenilo, 4-n-pentilfenilo, 4-cianofenilo, 4-n-butoxifenilo, 2-ciano-3-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-metoxi-5-bromofenilo, 5-trifluorometoxi-2-piridilo, 8-quinolilo, 2-tienilo, 3-metil-7-clorobenzotienilo, 1-metil-4-imidazolilo, bencilo y 2,4-difluorofenilo.

15  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ , alquilen ( $C_1-C_4$ )- $C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$ ,  $-S(O)_kNR'R''$ ,  $-OC(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-N(R''')C(O)NR'R''$ ,  $-N(R'')C(O)R'$  o  $-N(R'')C(O)OR'$ .

20  $R^7$  es hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-OR'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$  o  $-S(O)_kNR'R''$ .

$R^a$  y  $R^b$  son independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR'$  o  $-NR'R''$ .

$R^8$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$  o  $-S(O)_kNR'R''$ .

25  $R^9$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR'$  o  $-NR'R''$ .

$R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ) o heteroarilo.

Cada  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  es independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), arilo o arilalquilo ( $C_1-C_4$ ).

Cada subíndice k es 0, 1 ó 2.

30 El subíndice m es 0, 1, 2 ó 3.

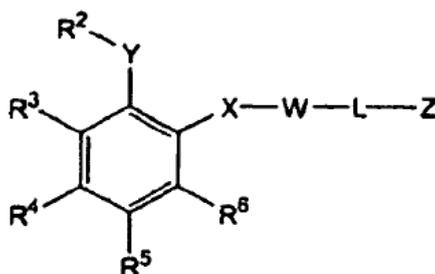
Opcionalmente, A<sup>2</sup> y W se combinan para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; X y Y se combinan para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se combinan para formar un anillo de espiro de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R<sup>8</sup> o R<sup>9</sup> se combina con W para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>8</sup> o R<sup>9</sup> se combina con Y para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene desde 0 hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; y cuando R' y R'' se unen al mismo

átomo de nitrógeno, R' y R'' se combinan para formar un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

5 Dentro de los compuestos de fórmula I anteriores, se excluyen compuestos en los que A<sup>2</sup> es C(O-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)sustituido) o C(S-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)sustituido); A<sup>1</sup> es C(R<sup>3</sup>), D<sup>1</sup> es C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>); W es un anillo de benceno; X es -O- o -S-; y -Y-R<sup>2</sup> es -NHSO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -NHSO<sub>2</sub>-fenilo o -NHSO<sub>2</sub>-heteroarilo.

En una descripción, A<sup>1</sup> es C(R<sup>3</sup>), A<sup>2</sup> es C(R<sup>6</sup>) y D<sup>1</sup> es C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>).

Se representa una descripción mediante la fórmula (II):



II

(Compuestos de referencia)

10 en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -OR', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R', -S(O)<sub>k</sub>NR'R'', -OC(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -N(R''')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' o -N(R'')C(O)OR'. Las otras variables, (por ejemplo, W, X, Y, Z, L, R<sup>2</sup>, R' y R''), tienen los significados proporcionados anteriormente. Opcionalmente, R<sup>6</sup> puede combinarse con W para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

15 Dentro de los compuestos de fórmula II anteriores, se excluyen compuestos en los que R<sup>6</sup> es -O-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido o -S-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido; W es un anillo de benceno; X es -O- o -S-; y -Y-R<sup>2</sup> es -NHSO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -NHSO<sub>2</sub>-fenilo o -NHSO<sub>2</sub>-heteroarilo.

Dentro de la fórmula II se proporcionan varias descripciones.

20 (1) En una descripción, R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R', -S(O)<sub>k</sub>NR'R'', -OC(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -N(R''')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' o -N(R'')C(O)OR'.

(2) En otro grupo de realizaciones, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR', -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R', -N(R''')C(O)NR'R'' o heteroarilo.

25 (3) En otra descripción, R es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R', -N(R''')C(O)NR'R'' o heteroarilo.

(4) En otra descripción, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

(5) En otra descripción, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

30 (6) En otra descripción, R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR', -NO<sub>2</sub>, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R', -N(R''')C(O)NR'R'' o heteroarilo.

(7) En otra descripción, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno y R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR', -NO<sub>2</sub>, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R', -N(R''')C(O)NR'R'' o heteroarilo.

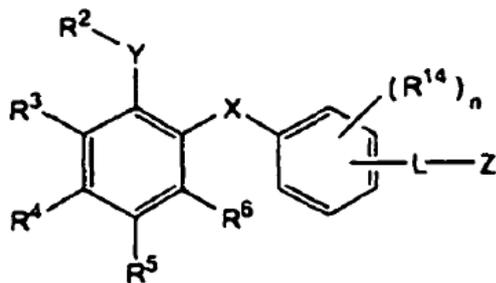
(8) En otra descripción, R<sup>6</sup> puede combinarse con W para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

35 (9) En otra descripción, W es un anillo aromático, un anillo heteroaromático o un anillo de cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

(10) En otra descripción, W es benceno, indol, benzofurano, benzotiazol, indolina, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol o ciclohexano.

(11) En otra descripción, W es benceno.

(12) Se representa una descripción mediante la fórmula (III):

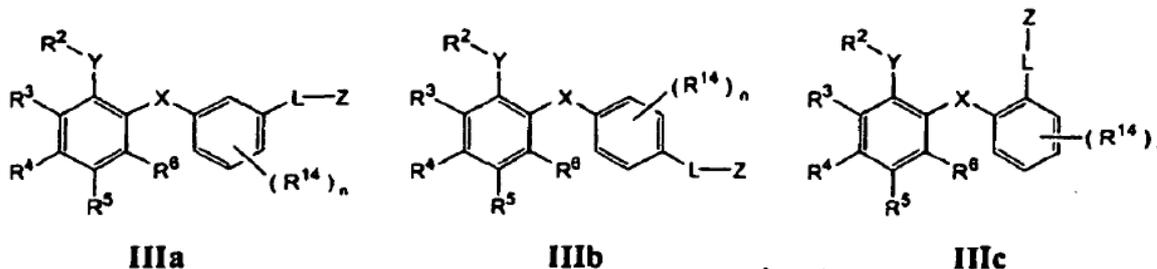


**III**

(compuestos de referencia)

5 en la que cada  $R^{14}$  es independientemente halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$  o arilo y el subíndice  $n$  es 0, 1, 2, 3 ó 4. Opcionalmente, dos cualquiera grupos  $R^{14}$  adyacentes pueden combinarse para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Las variables Z, L,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R'$  y  $R''$  tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente. Opcionalmente, cuando un grupo  $R^{14}$  es adyacente a X, el grupo  $R^{14}$  puede combinarse con  $R^6$  para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

10 Un experto en la técnica entenderá se representan varios isómeros estructurales mediante la fórmula III, por ejemplo:



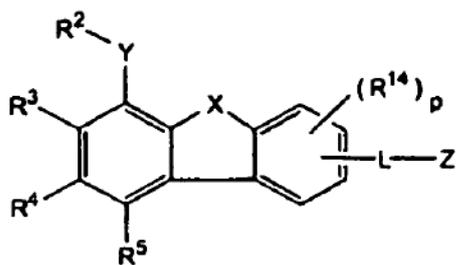
**IIIa**

**IIIb**

**IIIc**

Dentro de la fórmula III se proporcionan varias descripciones.

- (a) En una descripción,  $n$  es 0.
- 15 (b) En otra descripción,  $n$  es 1, 2 ó 3.
- (b) En otra descripción,  $n$  es 1, 2 ó 3.
- (c) En otra descripción,  $n$  es 1.
- (d) En otra descripción, cada  $R^{14}$  es independientemente halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR'$ ,  $-C(O)R'$  o arilo.
- 20 (e) En otra descripción,  $R^{14}$  es halógeno, fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) u  $-OR'$  y  $n$  es 1.
- (f) En otra descripción, cada  $R^{14}$  es independientemente alquilo ( $C_1-C_8$ ), halógeno, fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-C(O)R'$ , arilo u  $-OR'$  y  $n$  es 2 ó 3.
- (g) En otra descripción, se combina un grupo  $R^{14}$  adyacente a X con  $R^6$  para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.
- 25 (h) Se representa una descripción mediante la fórmula (IV):

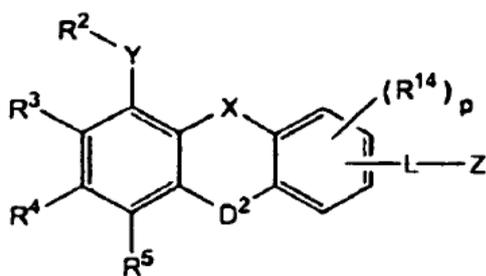


IV

(Compuestos de referencia)

en la que el subíndice p es 0, 1, 2 ó 3. Las variables X, Y, Z, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados proporcionados anteriormente. En una descripción, p es 0. En otra realización, p es 1.

(i) Se representa otra descripción mediante la fórmula (V):



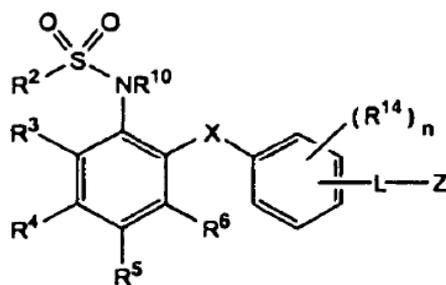
V

(Compuestos de referencia)

5

en la que D<sup>2</sup> es O, S(O)<sub>k</sub>, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C(O) o NR<sup>8</sup> y el subíndice p es 0, 1, 2 ó 3. Las variables X, Y, Z, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>14</sup> y el subíndice k tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

(i) Se representa otra descripción mediante la fórmula (VI):

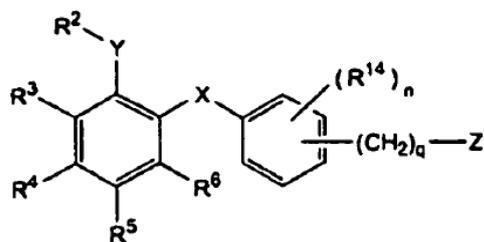


VI

(Compuestos de referencia)

10 en la que las variables X, Z, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup> y el subíndice n tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

(j) Se representa otra descripción mediante la fórmula (VII):

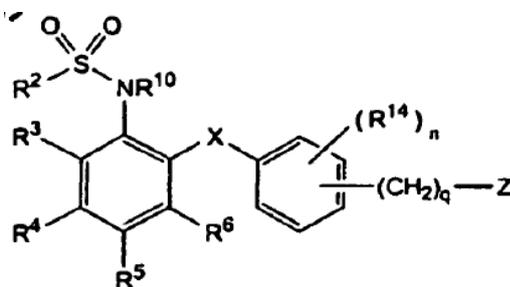


VII

(Compuestos de referencia)

en la que el subíndice q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Las variables X, Y, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>n</sup> y el subíndice n tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente. En una realización, q es 0, 1, 2 ó 3. En otra descripción, q es 1 ó 2. En otra realización, q es 1.

- 5 (k) Se representa otra descripción mediante la fórmula (VIII):

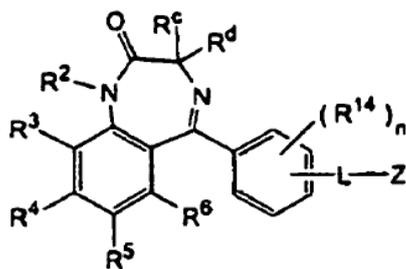


VIII

(Compuestos de referencia)

en la que las variables X, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>14</sup> y los subíndices n y q tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

- 10 (l) En otra descripción, X es -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -C(O)-o -NR<sup>8</sup>-. En una descripción, X es -O-. En otra descripción, X es -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-. En otra descripción, X es -NR<sup>8</sup>-.  
 (m) En otra descripción, Y es -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>10</sup>-, -C(O)NR<sup>10</sup>-, -N(R<sup>11</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>-, -N(R<sup>11</sup>)S(O)kNR<sup>10</sup>- o -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>-. En una descripción, Y es -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>10</sup>-.  
 (n) En otra descripción, X y Y se combinan para formar un anillo condensado de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene desde 0 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- 15 (o) Se representa una descripción mediante la fórmula (IX):



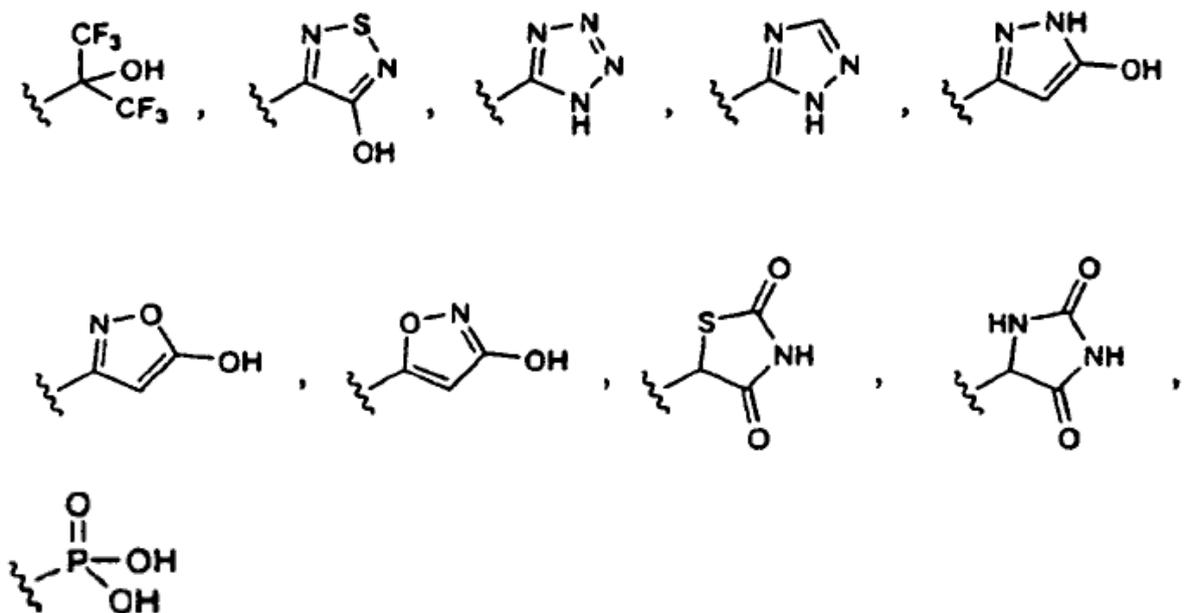
IX

(Compuestos de referencia)

en la que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) u =O. Las variables Z, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>n</sup> y el subíndice n tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

- (p) Se representa otra descripción mediante la fórmula (X):





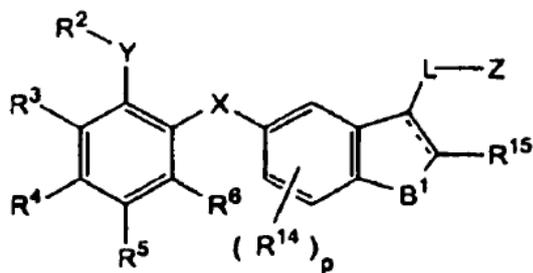
Véase, por ejemplo, The Practice of Medicinal Chemistry; Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: Nueva York, 1996; p. 203.

5 (s) En otra descripción, L es un enlace sencillo o alquileo ( $C_1-C_6$ ). En una realización, L es alquileo ( $C_1-C_6$ ).

(t) En otra descripción,  $R^2$  es fenilo o naftilo.

(13) En otra descripción, W es benzofurano, benzotiazol, indolina, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiazol, bencimidazol, benzoxazol o benzotiazol.

(14) Se representa una descripción mediante la fórmula (XII):

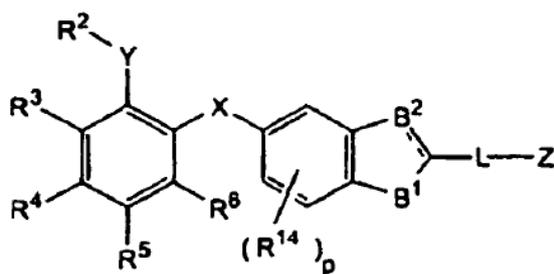


**XII**

(Compuestos de referencia)

10 en la que  $B^1$  es  $N(R^{16})$ , N, O o S, en el que  $R^{16}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-OR'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$  o  $-S(O)_kNR'R''$ ,  $R^{15}$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_8$ ) y la línea de puntos indica un enlace opcional. Las variables X, Y, Z, L,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{14}$ ,  $R'$  y  $R''$  y los subíndices m y p tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

15 (15) Se representa otra descripción mediante la fórmula (XIII):

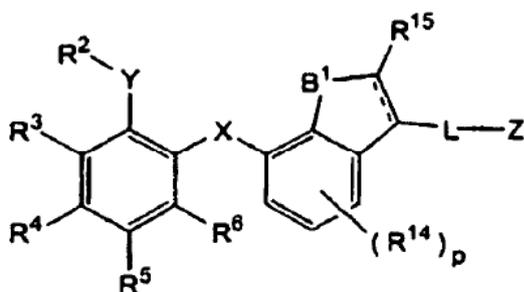


**XIII**

(Compuestos de referencia)

5 en la que B<sup>2</sup> es C(R<sup>17</sup>) o N y R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -OR', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R' o -S(O)<sub>k</sub>NR'R''. Las variables X, Y, Z, L, B<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>14</sup>, R' y R'' y los subíndices m y p tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

(16) Se representa otra descripción mediante la fórmula (XIV):

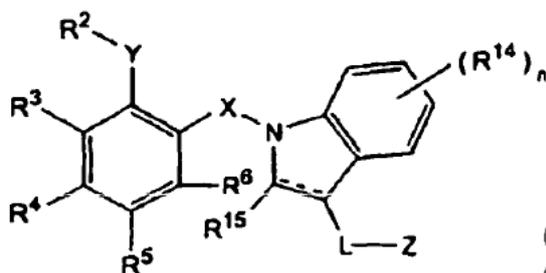


**XIV**

(Compuestos de referencia)

en la que las variables X, Y, Z, L, B<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> y el subíndice p tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

10 (17) Se representa otra descripción mediante la fórmula (XV):

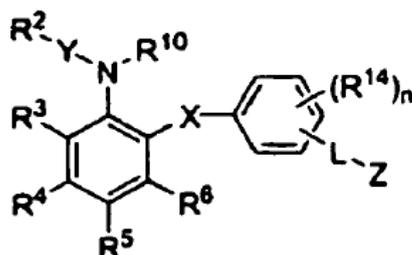


**XV**

(Compuestos de referencia)

en la que las variables X, Y, Z, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> y el subíndice n tienen los significados y agrupamientos proporcionados anteriormente.

Se representa una descripción mediante la fórmula (XVI):

**XVI**

(Compuestos de referencia)

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. En la fórmula (XVI), la letra X representa un enlace divalente seleccionado de -O- y -S(O)<sub>k</sub>-. Grupos X a modo de ejemplo son -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-.

5 La letra Y representa un enlace divalente seleccionado de un enlace sencillo, -S(O)<sub>k</sub>-, -C(O)-, alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y -O-. Grupos Y a modo de ejemplo son -SO<sub>2</sub>-, -S- y -C(O)-.

R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido o no sustituido. Un anillo de benceno sustituido tendrá desde uno hasta cinco sustituyentes. Normalmente, un anillo de benceno sustituido tendrá desde uno hasta tres sustituyentes. Los sustituyentes para el anillo de benceno son variados e incluirán los sustituyentes preferidos para los grupos arilo y heteroarilo tal como se proporcionaron anteriormente.

10 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido.

En otras descripciones, R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido y al menos un sustituyente en el anillo de benceno se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -CN y -NO<sub>2</sub>.

En otras descripciones, R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido con al menos un halógeno.

Aún en otras descripciones, R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido con al menos un cloro.

15 R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -OR', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R', -S(O)<sub>k</sub>NR'R'', -OC(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -N(R'')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' y -N(R'')C(O)OR', en los que las variables R', R'' y R''' tienen los significados proporcionados a continuación.

20 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y -NHC(O)-alquilo, en los que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> tienen los significados proporcionados a continuación.

En determinadas descripciones, R<sup>4</sup> es -NC(O)-cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>).

En otras descripciones, R<sup>4</sup> es -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

25 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NRR'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R', -S(O)<sub>k</sub>NR'R'', -OC(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -N(R'')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' y -N(R'')C(O)OR'.

30 En determinadas descripciones, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -OC(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -N(R'')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' y -N(R'')C(O)OR'.

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NRR'', -S(O)<sub>m</sub>R' y -S(O)<sub>k</sub>NR'R''.

L es un enlace divalente seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo, alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroalquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

35 Z se selecciona del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y heteroarilo.

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heteroarilo.

Cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR', -NRR'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R' y arilo.

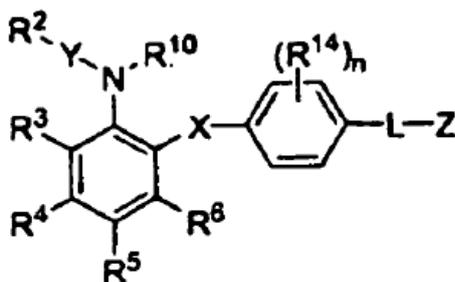
Cada R', R'' y R''' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo y arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Cada subíndice k es independientemente 0, 1 ó 2.

El subíndice m es independientemente 0, 1, 2 ó 3.

5 El subíndice n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Dentro de la fórmula (XVI), se representa una descripción mediante la fórmula (XVII):



**XVII**

en la que cada variable, por ejemplo, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, L, Z, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R', R'' y R''', tienen los significados y grupos proporcionados para la fórmula (XVI).

10 Dentro de la fórmula (XVII), se proporcionan varias descripciones.

En una descripción, Y es -SO<sub>2</sub>-, X es -O- y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

En otra descripción, R<sup>4</sup> es -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En otra descripción, R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de cloro.

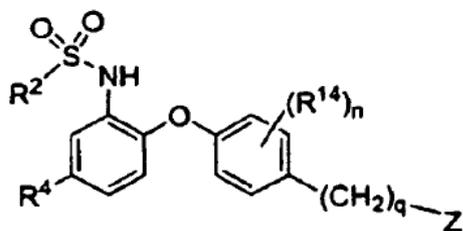
En otra descripción, -L-Z tomados juntos son -CH<sub>2</sub>COOH.

15 En otra descripción, el subíndice n es 1 ó 2.

En otra descripción, R<sup>14</sup> es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

En otra descripción, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno hidrógeno.

Se representa otra descripción dentro de la fórmula (XVII) mediante la fórmula (XVIII):



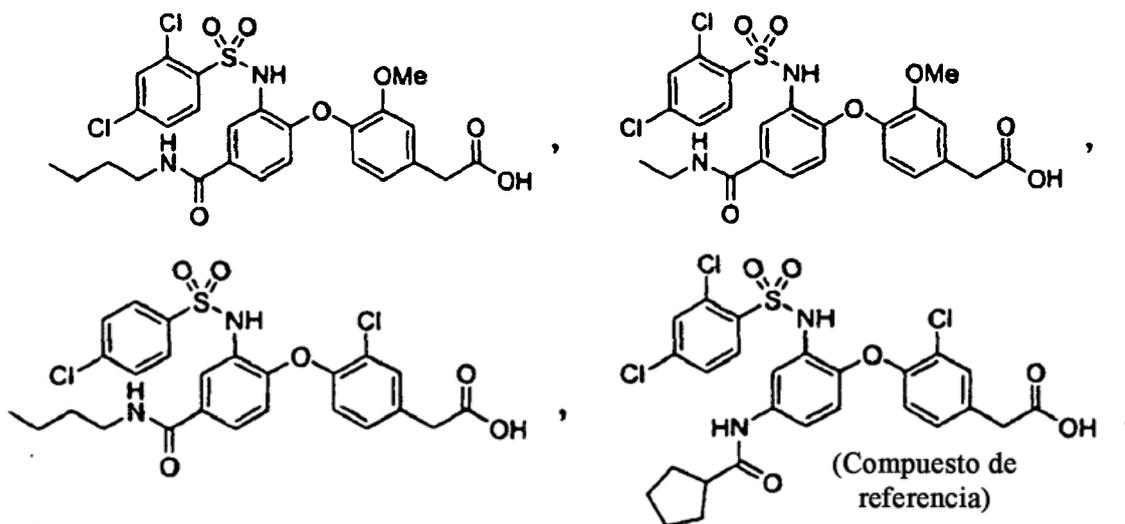
**XVIII**

(Compuestos de referencia)

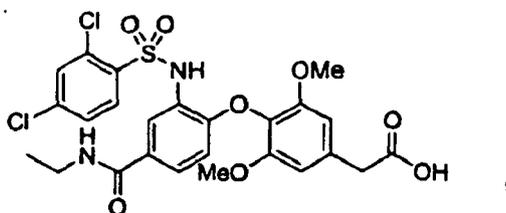
20 en la que R<sup>4</sup> es -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el subíndice q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Otras variables, por ejemplo, R<sup>14</sup> y Z, tienen los significados proporcionados para la fórmula (XVII).

En determinadas descripciones dentro de la fórmula (XVIII), cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R', arilo y -OR' y el subíndice n es 2 ó 3.

Dentro de la fórmula (XVI), un grupo preferido de descripciones son



y



5 y o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

#### Preparación de los compuestos

Se describen en los ejemplos rutas de síntesis para los compuestos proporcionados en el presente documento. Un experto en la técnica entenderá que las rutas sintéticas pueden modificarse para usar diferentes materiales de partida y/o reactivos alternativos para lograr las transformaciones deseadas. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de determinados compuestos y será consciente de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado.

#### Composiciones

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para uso farmacéutico que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" quiere decirse que el portador o excipiente es compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

La formulación puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad por la membrana) de un compuesto de la invención (denominado en el presente documento principio activo).

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo de manera uniforme e íntima el principio activo en asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos o

5 polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y de ese modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden recubrirse también mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación.

15 También pueden presentarse formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes humectantes o de dispersión pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

30 Pueden formularse suspensiones aceitosas suspendiendo el principio activo en aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

35 Gránulos y polvos dispersables para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de humectación o dispersión, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se muestran a modo de ejemplo agentes de suspensión y agentes de humectación o dispersión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

45 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean

convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

10 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se indica en el presente documento, útiles en el tratamiento de asma, enfermedades alérgicas, estados inflamatorios y cáncer y patologías asociadas con los mismos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular) u otros adyuvantes. En muchos casos, composiciones que incluyen un compuesto de la invención y un agente alternativo tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran.

#### *Métodos de uso*

20 Se dan a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o estado asociado con CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> administrando a un sujeto que tiene tal estado o enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. En un grupo de realizaciones, pueden tratarse enfermedades y estados, incluyendo enfermedades crónicas de seres humanos u otras especies, con moduladores, o antagonistas, de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Estas enfermedades y estados incluyen (1) enfermedades alérgicas o inflamatorias tales como anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias farmacológicas, alergias por picaduras de insectos, alergias alimentarias (incluyendo enfermedad celíaca) y mastocitosis, (2) enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vasculitis, síndrome de Behcet, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria, patologías cutáneas virales tales como las derivadas por infección por virus del papiloma humano, VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y por otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo, (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (6) enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis (incluyendo reumatoide y psoriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis, (7) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de trasplante de médula ósea, (8) fiebre, (9) trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, reestenosis, trombosis y estenosis vascular, (10) trastornos cerebrovasculares tales como lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia reperfusión y aneurisma, (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tubo digestivo (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático, (12) fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis, (13) estados reproductivos y genitales tales como disfunción eréctil, (14) trastornos gastrointestinales tales como gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, (16) trastornos del sueño tales como insomnio, narcolepsia, síndrome de la apnea del sueño y síndrome de Pickwick, (17) dolor, (18) trastornos renales, (19) trastornos oculares tales como glaucoma, (20) enfermedades infecciosas, infecciones virales tales como VIH, e infecciones bacterianas tales como septicemia, (21) inflamación, (22) eritema y (23) congestión nasal.

50 Se dan a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado, regulado o influido por células TH2 células, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células de Langerhans, células dendríticas o mastocitos, que comprenden administrar a un sujeto que tiene tal enfermedad o trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

Se dan a conocer métodos de tratamiento o prevención de un estado o trastorno mediado, regulado o influido por PGD<sub>2</sub> y metabolitos de la misma, tales como 13,14-dihidro-15-ceto-PGD<sub>2</sub> y 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGD<sub>2</sub>, que comprenden administrar a un sujeto que tiene tal enfermedad o trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

55 Se dan a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno sensible a la modulación de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> que comprenden administrar a un sujeto que tiene tal enfermedad o trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

Se dan a conocer métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por CRTH2 y/o uno

o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> que comprenden administrar a un sujeto que tiene tal estado o enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

Se dan a conocer métodos de modulación de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> que comprenden poner en contacto una célula con uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

5 Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, i.c.v., infusión o inyección intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

15 En el tratamiento o la prevención de estados inflamatorios, trastornos inmunitarios, asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal, urticaria u otros estados o trastornos asociados con CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que pueden administrarse en una única o en múltiples dosis. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

30 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuestos específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el huésped que está sometiendo a terapia.

35 Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o los estados para los que compuestos de la invención son útiles, incluyendo estados inflamatorios, trastornos inmunitarios, asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal, urticaria y las patologías indicadas anteriormente.

40 Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando se usa un compuesto de la invención de manera simultánea con uno o más otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que también contienen uno o más otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de la invención.

45 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, administrados o bien por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, flunisolida e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolímús (FK-506, Prograf®, rapamicina (sirolímús, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (d) antihistaminas (antagonistas de histamina H<sub>1</sub>) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina y descarboetoxiloratadina; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas β<sub>2</sub> (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, salmeterol, bitolterol y pirbuterol) y combinaciones de agonista β<sub>2</sub>-corticosteroide (por ejemplo, salmeterol-fluticasona (Advair®), formoterol-budesonida (Symbicort®)), teofilina, cromolina, cromolina sódica, nedocromilo,

atropina, ipratropio, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, montelukast sódico (Singular®), pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofénico y tioprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclometacina, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicamas (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de receptores de PGD<sub>2</sub>, especialmente antagonistas de DP; (j) analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; (k) agentes hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), sequestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B<sub>3</sub> (también conocida como ácido nicotínico, o niacina), vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina), derivados de ácido fibrótico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno sintetasa; (l) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina,  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de ACE y vasodilatores (por ejemplo, nitroprusiato sódico, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilato); (m) agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinitida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (acarbosa), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona; (n) preparaciones de interferón beta (interferón  $\beta$ -1  $\alpha$ , interferón  $\beta$ -1  $\beta$ ); (o) compuestos de oro tales como auranofina y aurotioglucosa, (p) inhibidores de TNF, por ejemplo, etanercept (Enbrel®), terapias con anticuerpos tales como ortoclonal (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®), infliximab (Remicade®) y anticuerpos frente a TNF D2E6, (q) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de vitamina D3 (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex®)), PUVA, antralina (Drithrocreme®), etretinato (Tegison®) e isotretinoína; (r) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple tales como interferón  $\beta$ -1 $\beta$  (Betaseron®), interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida; (s) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo; (t) agentes alquilantes del ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, un antagonista de folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), agentes de alteración de los microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), intercaladores de ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis de DNA tales como hidroxiurea, agentes reticulantes de ADN, por ejemplo, mitomicina C, terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y flutamida), y agentes citostáticos, por ejemplo, imatinib (STI571, Gleevec®) y rituximab (Rituxan®). La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la invención con un AINE, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferiblemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos estarán también generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

#### *Análisis de los compuestos*

Se dan a conocer métodos para evaluar supuestos agonistas o antagonistas específicos de CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Por consiguiente, se da a conocer el uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de selección para compuestos que modulan la función de CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para mutantes de CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros mutantes de receptores de PGD<sub>2</sub>, que son excelentes herramientas de selección de compuestos potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles en el establecimiento o la determinación del sitio de unión de otros compuestos a CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, por ejemplo, mediante inhibición competitiva. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de CRTH<sub>2</sub> y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Un experto en la técnica apreciará que la evaluación metódica de agonistas y antagonistas específicos de receptores de PGD<sub>2</sub> se ha visto dificultada por la falta de disponibilidad de compuestos distintos de peptídico (metabólicamente resistentes) con alta afinidad de unión por estos receptores. Los compuestos proporcionados en el presente documento son particularmente útiles en este

contexto.

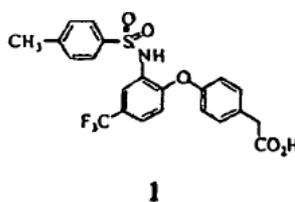
#### Examen de alto rendimiento

- 5 Pueden usarse ensayos de alto rendimiento para determinar la presencia, ausencia, cuantificación u otras propiedades de compuestos particulares para someter a prueba una biblioteca combinatoria que contiene un gran número de posibles compuestos terapéuticos (posibles compuestos moduladores). Los ensayos se diseñan normalmente para examinar bibliotecas químicas grandes automatizando las etapas del ensayo y proporcionando compuestos de cualquier fuente conveniente a los ensayos, que se ejecutan normalmente en paralelo (por ejemplo, en formatos de microtitulación en placas de microtitulación en ensayos robóticos). Los ensayos preferidos detectan la potenciación o inhibición de la función de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>.
- 10 Están disponibles comercialmente sistemas de examen de alto rendimiento (véase por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton MA; Air Technical Industries, Mentor OH; Beckman Instruments, Inc., Fullerton CA; Precision Systems, Inc., Natick MA; *etc.*). Estos sistemas normalmente automatizan todos los procedimientos, incluyendo todo el pipeteo de muestras y reactivos, dispensaciones de líquidos, incubaciones programadas y lecturas finales de la microplaca en detector(es) apropiado(s) para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan una puesta en marcha
- 15 rápida y de alto rendimiento así como un alto grado de flexibilidad y personalización. Los fabricantes de tales sistemas proporcionan protocolos detallados para diversos sistemas de alto rendimiento. Así, por ejemplo, Zymark Corp. proporciona boletines técnicos que describen sistemas de examen para detectar la modulación de la transcripción génica, la unión a ligando y similares.

#### Ejemplos

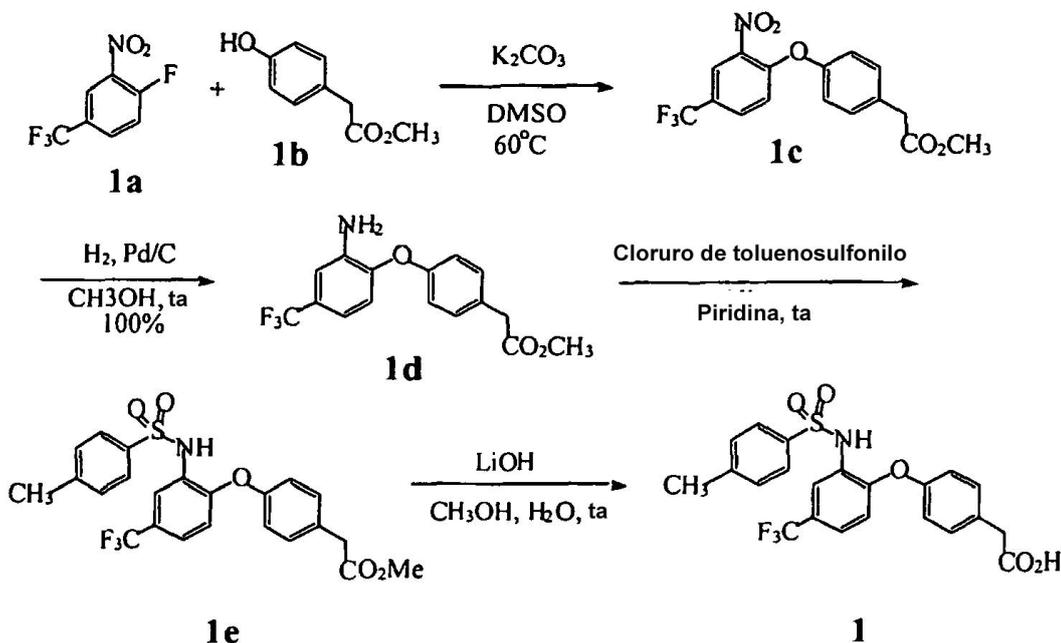
- 20 Los reactivos y disolventes usados a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Se registraron los espectros de <sup>1</sup>H-RMN con un espectrómetro de RMN Varian Gemini de 400 MHz. Se presentan en tablas picos significativos en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en Herzios (Hz) y número de protones. Se registraron espectros de masas por ionización electrónica (EI) con un espectrómetro de
- 25 masas Hewlett Packard 5989A. Se notifican los resultados de espectrometría de masas como la razón de masa con respecto a carga, seguido por la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis) o un único valor de m/z para el ión M+H (o, tal como se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Se realizó el análisis de espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI) con un espectrómetro de masas por electrospray Hewlett-Packard 1100 MSD usando HPLC HP1 100 para el suministro de las muestras. Normalmente, se disolvió el analito en metanol a
- 30 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masas, que realizó una exploración desde 100 hasta 1500 daltons. Pudieron analizarse todos los compuestos en el modo positivo de ESI, usando acetonitrilo/agua 1:1 con ácido acético al 1% como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación pudieron analizarse también en el modo negativo de ESI, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de suministro.
- 35

Ejemplo 1 (Compuesto de referencia)



Se explica resumidamente la síntesis de ácido {4-[2-(tolueno-4-sulfonylamino)-4-trifluorometilfenoxi]-fenil}-acético (1) en el esquema 1 y se describe a continuación.

Esquema 1



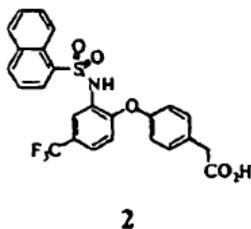
Éster metílico del ácido [4-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético (1c). Se dejó agitar una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzotrifluoruro (1a, 1,0 g, 4,78 mmol), 4-hidroxifenilacetato de metilo (1b, 795 mg, 4,78 mmol) y carbonato de potasio (661 mg, 4,78 mmol) en 10 ml de DMSO a 60°C durante 24 h. Tras completarse, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (2 x 30 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice usando el 20% de EtOAc/hexano como eluyente dando 1,31 g de éster metílico del ácido [4-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (d, J=2,00 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,36 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,48 Hz, 2H).

Éster metílico del ácido [4-(2-amino-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético (1d). Se dejó agitar una mezcla de éster metílico del ácido [4-(2-nitro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético (1,31 g, 3,54 mmol) y Pd al 10%/C (377 mg, 0,354 mmol) en 17 ml de metanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Tras completarse, se filtró la mezcla a través de una columna corta de Celite y se concentró el filtrado a vacío dando 920 mg de éster metílico del ácido [4-(2-amino-4-trifluorometilfenoxi)-fenil]-acético. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,33 (m, 3H), 6,80-7,06 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 2H). CLEM (ESI<sup>+</sup>) 326 (M+1).

Éster metílico del ácido {4-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-fenoxi]fenil}-acético (1e). Se añadió éster metílico del ácido [4-(2-amino-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético (84 mg, 0,542 mmol) a una mezcla de 150 mg (1,08 mmol) de carbonato de potasio en 3 ml de acetato de etilo en presencia de 0,5 ml de agua. A la mezcla resultante se le añadieron 155 mg (0,813 mmol) de cloruro de toluenosulfonilo. Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, se añadieron 20 ml de disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se sometió a cromatografía el residuo dando 97 mg de éster metílico del ácido {4-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-fenoxi]fenil}-acético. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,36 Hz, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H), 6,68 (d, J=8,68 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,48 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

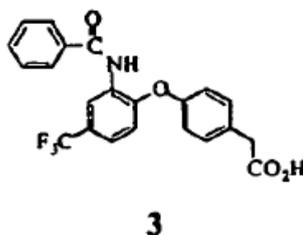
Ácido {4-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-fenoxi]fenil}-acético (1). A una disolución de éster metílico del ácido {4-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-fenoxi]fenil}-acético (97 mg, 0,202 mmol) en 1 ml de metanol se le añadió 1 ml de una suspensión de hidróxido de litio (42 mg, 1,01 mmol) en 1 ml de agua. Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que desapareció todo el material de partida. Tras completarse, se añadieron 50 ml de HCl acuoso 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con disolución acuosa de HCl 1 N (20 ml), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna dando 70 mg de ácido {4-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-fenoxi]fenil}-acético (1). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,84 (d, J=1,92 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,27, 1,6 Hz, 2H), 7,32 (dd, J=8,27, 1,6 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 6,73 (d, J=8,53 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,53 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). CLEM (ESI<sup>-</sup>) 464 (M-1).

Ejemplo 2 (Compuesto de referencia)



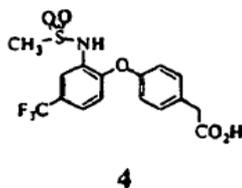
Se sintetizó ácido {4-[2-(naftalen-1-sulfonilamino)-4-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético (2) usando los mismos procedimientos sintéticos que para 1 tal como se muestra en el esquema 1. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (d, J=6,67 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,28 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,13 Hz, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 7,05-7,15 (m, 3H), 6,53 (d, J=8,60 Hz, 1H), 6,31 (d, J=7,96 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H). CLEM (ESI-) 500 (M-1).

Ejemplo 3 (Compuesto de referencia)



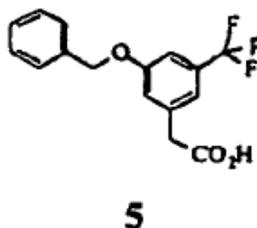
Se sintetizó ácido [4-(2-benzoilamino-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético (3) según los mismos procedimientos sintéticos que para 1 tal como se muestra en el esquema 1. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,99 (d, J=1,73 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,76 Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,35 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=8,72, 1,53 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,44 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,44 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H). CLEM (ESI-) 388 (M-1).

Ejemplo 4 (Compuesto de referencia)



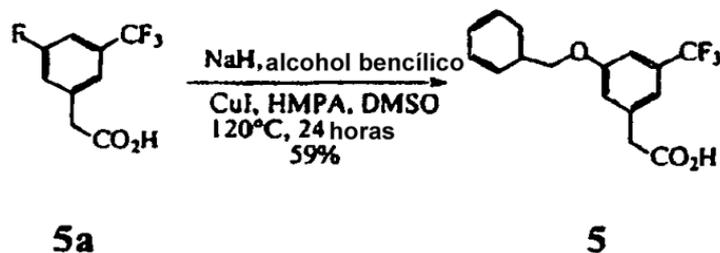
Se sintetizó ácido [4-(2-metanosulfonilamino-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-acético (4) usando los mismos procedimientos sintéticos que para 1 tal como se muestra en el esquema 1. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (d, J=1,76 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,32 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,48 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,08 (s, 3H). CLEM (ESI-) 388 (M-1).

Ejemplo 5 (Compuesto de referencia)

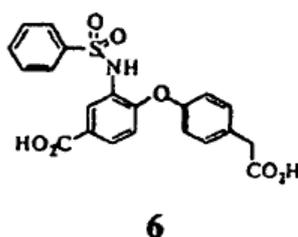


Se muestra la síntesis de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (5) en el esquema 2. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,50 (m, 5H), 7,15 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,68 (s, 1H). CLEM (ESI-) 309 (M-1).

Esquema 2

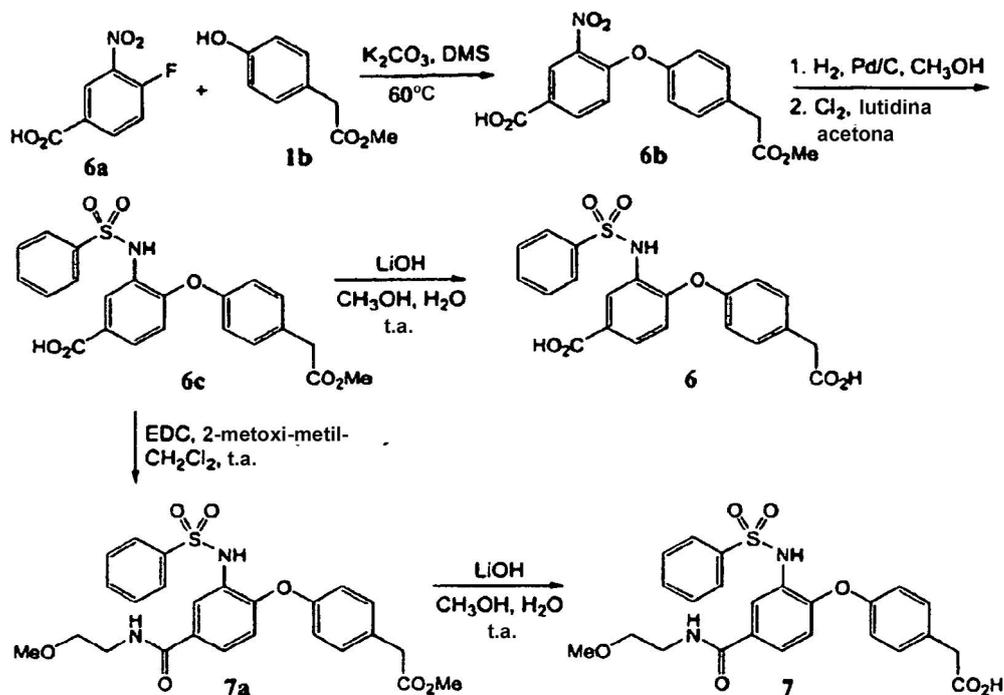


Ejemplo 6 (Compuesto de referencia)



5 Se explica resumidamente la síntesis de ácido 3-benzenosulfonilamino-4-(4-carboximetilfenoxi)-benzoico (6) en el esquema 3, a continuación.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,24 (d,  $J=2,04$  Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 7,56 (dd,  $J=7,48$ , 1,20 Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=7,86$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J=7,76$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J=8,40$  Hz, 2H), 6,52-6,68 (m, 3H), 3,58 (s, 2H). CLEM (ESI-) 426 (M-1).

Esquema 3

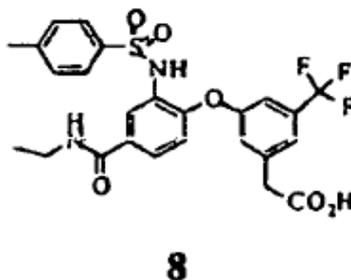


10 Ejemplo 7 (Compuesto de referencia)

Se explica resumidamente la síntesis de ácido 3{4-[2-benzenosulfonilamino-4-(2-metoxietilcarbamoil)-fenoxi]fenil}-acético (7) en el esquema 3, anterior.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J=1,72$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J=7,76$  Hz, 2H), 7,51 (dd,

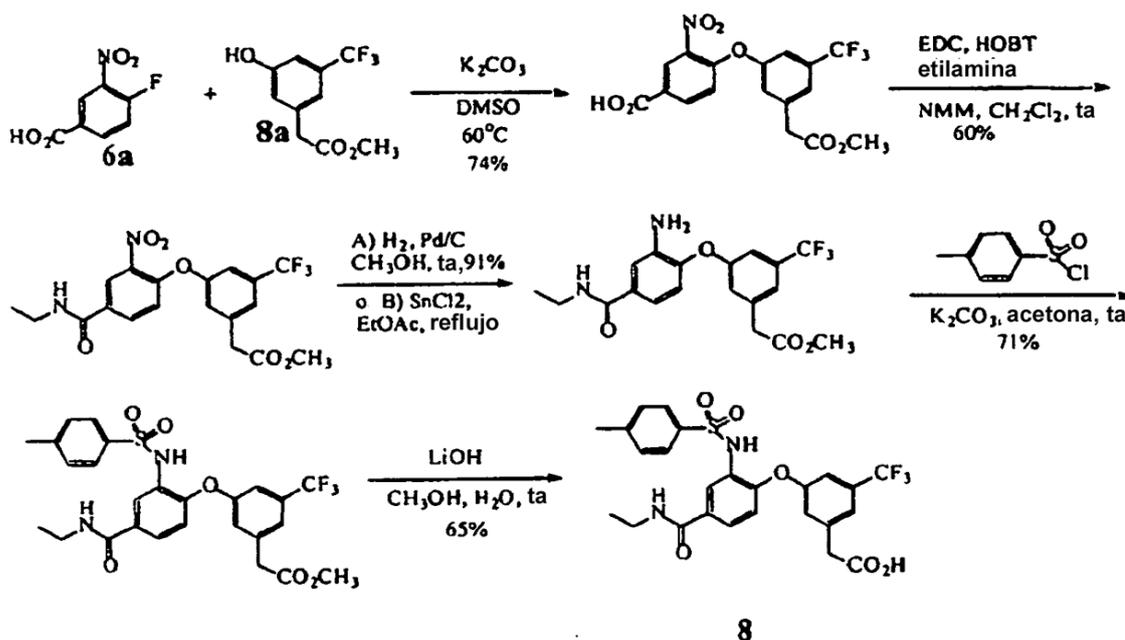
J=7,76, 7,32 Hz, 2H), 7,38 (dd, J=7,68, 7,68 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,32 Hz, 2H), 6,64 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,55 (d, J=8,18 Hz, 2H), 3,53-3,70 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 1,25 (dd, J=7,07, 7,07 Hz, 3H). CLEM (ESI-) 483 (M-1).

Ejemplo 8 (Compuesto de referencia)



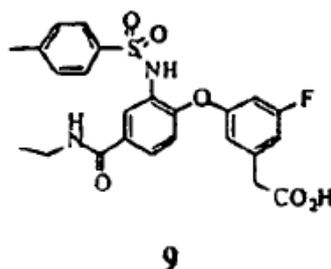
- 5 Se muestra la síntesis de ácido {3-[4-etilcarbamoyl-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-5-trifluorometil-fenil}-acético (8) en el esquema 4, a continuación. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, J=2,04 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,12 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,68 (dd, J=8,36, 2,48 Hz, 2H), 6,25 (s a, 1H), 3,65 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 1,30 (dd, J=7,20, 7,20 Hz, 3H). CLEM (ESI-) 535 (M-1).

Esquema 4



10

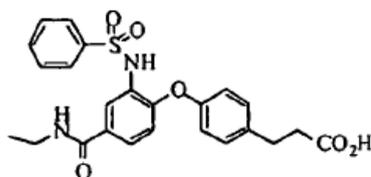
Ejemplo 9 (Compuesto de referencia)



Se sintetizó ácido {3-[4-etilcarbamoyl-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-5-fluoro-fenil}-acético (9) a partir de éster

metílico del ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilacético según el esquema 4, anterior.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J=2,13$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J=8,60, 2,18$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=8,57$  Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d,  $J=7,96$  Hz, 2H), 6,79 (d,  $J=8,80$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J=8,56$  Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,43 (dd,  $J=5,50, 5,44$  Hz, 1H), 5,96 (ddd,  $J=9,46, 8,53, 2,20$  Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,26 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 485 (M-1).

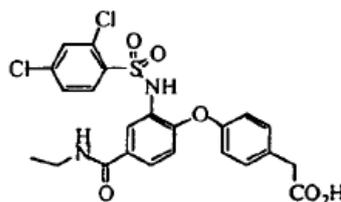
## 5 Ejemplo 10



10

10 Se sintetizó ácido 3-[4-(2-bencenosulfonilamino-4-etilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-propiónico (10) a partir de ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico, usando cloruro de bencenosulfonilo, según el esquema 4, anterior.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,0 (d,  $J=2,14$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J=8,37, 1,27$  Hz, 2H), 7,57 (ddd,  $J=8,58, 7,46, 2,24$  Hz, 2H), 7,39 (dd,  $J=8,26, 7,46$  Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d,  $J=8,60$  Hz, 2H), 6,63 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J=8,53$  Hz, 2H), 6,22 (s a, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,95 (dd,  $J=7,46, 7,46$  Hz, 2H), 2,71 (dd,  $J=7,46, 7,46$  Hz, 2H), 1,28 (dd,  $J=7,33, 7,33$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 467 (M-1).

## Ejemplo 11

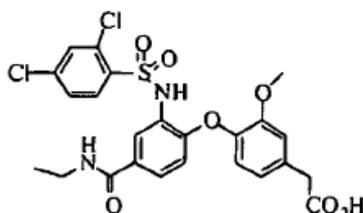


11

15 Se sintetizó ácido {4-[2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-4-etilcarbamoil-fenoxi]-fenil}-acético (11) a partir de ácido 4-hidroxifenilacético, usando cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, según el esquema 4, anterior.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (d oculto,  $J=1,54$  Hz, 1H), 7,92 (dd oculto,  $J=8,13, 0,61$  Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (dd,  $J=8,57, 2,18$  Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (dd,  $J=8,13, 2,02$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J=8,68$  Hz, 2H), 6,74 (d,  $J=8,58$  Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J=8,64, 2,02$  Hz, 2H), 6,28 (s a, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 1,27 (dd,  $J=7,46, 7,46$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 521 (M-1).

20

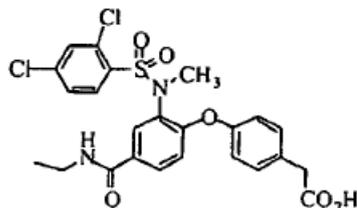
## Ejemplo 12



12

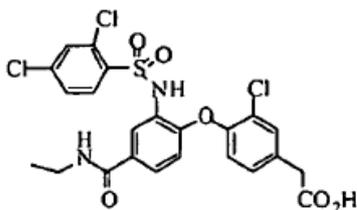
25 Se preparó ácido {4-[2-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-4-etilcarbamoil-fenoxi]-3-metoxi-fenil}-acético (12) usando cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,96 (d,  $J=8,40$  Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (dd,  $J=8,56, 1,84$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=1,84$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=8,56, 1,92$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d,  $J=8,04$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J=8,12$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J=8,44$  Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 1,24 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 551 (M-1).

## Ejemplo 13

**13**

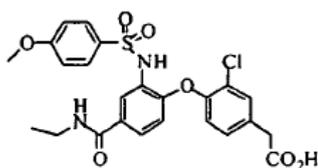
Se preparó ácido (4-{2-[(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4-etilcarbamoil-fenoxi}-fenil)-acético (13) a partir de ácido 4-hidroxifenilacético, usando cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72-7,83 (m, 3H), 7,17-7,26 (m, 4H), 6,77 (d,  $J=8,80$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J=8,44$  Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 1,26 (dd,  $J=7,33, 7,33$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 536 (M-1)

## Ejemplo 14

**14**

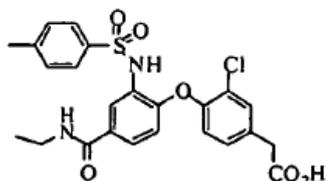
Se preparó ácido (3-cloro-4-[2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-4-etilcarbamoil-fenoxi]-fenil)-acético (14) usando cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,94 (d,  $J=8,56$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J=8,60, 2,16$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=1,48$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J=8,48$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J=8,32, 1,60$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J=8,36$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J=8,72$  Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,23 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (Neg.) 556 (M-1).

## Ejemplo 15

**15**

Se preparó ácido (3-cloro-4-[4-etilcarbamoil-2-(4-metoxi-bencenosulfonil-amino)-fenoxi]-fenil)-acético (15) según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,99 (d,  $J=1,44$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=8,88$  Hz, 2H), 7,53 (dd,  $J=8,60, 1,44$  Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (dd,  $J=8,32, 1,36$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J=8,80$  Hz, 2H), 6,55 (d,  $J=8,40$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J=8,56$  Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,25 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 517 (M-1).

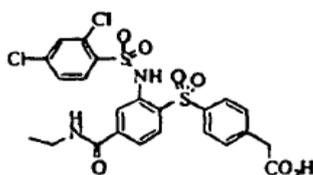
## Ejemplo 16



16

5 Se preparó ácido {3-cloro-4-[4-etilcarbamoil-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-fenil}-acético (16) usando cloruro de toluenosulfonilo, según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d,  $J=2,12$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J=8,32$  Hz, 2H), 7,54 (dd,  $J=8,60, 2,16$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J=1,92$  Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d,  $J=8,40$  Hz, 2H), 7,08 (dd,  $J=8,32, 1,96$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J=8,32$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J=8,52$  Hz, 1H), 6,30 (s a, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 501 (M-1).

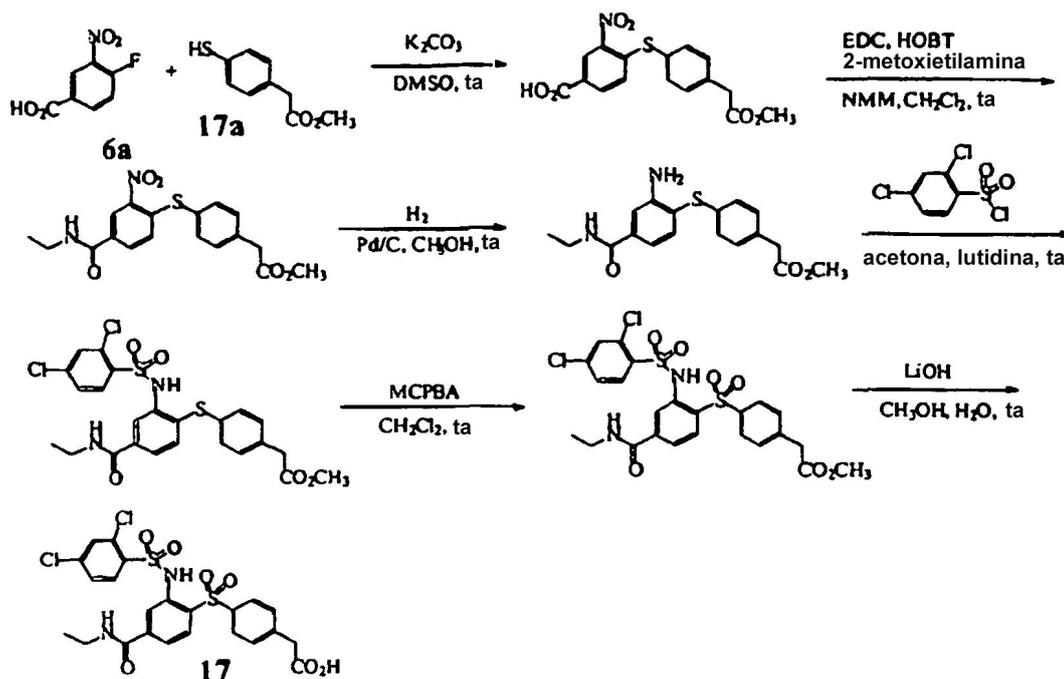
## Ejemplo 17 (Compuesto de referencia)



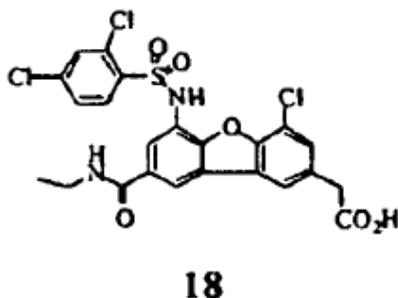
17

10 Se muestra la síntesis de ácido {4-[2-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-4-etilcarbamoil-bencenosulfonil]-fenil}-acético (17) en el esquema 5.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,85 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,35-8,20 (m, 24H), 6,07 (s a, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,35-3,50 (m, 4H), 1,25 (dd,  $J=5,4, 5,4$  Hz, 3H). 1,23 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 570 (M-1).

## Esquema 5



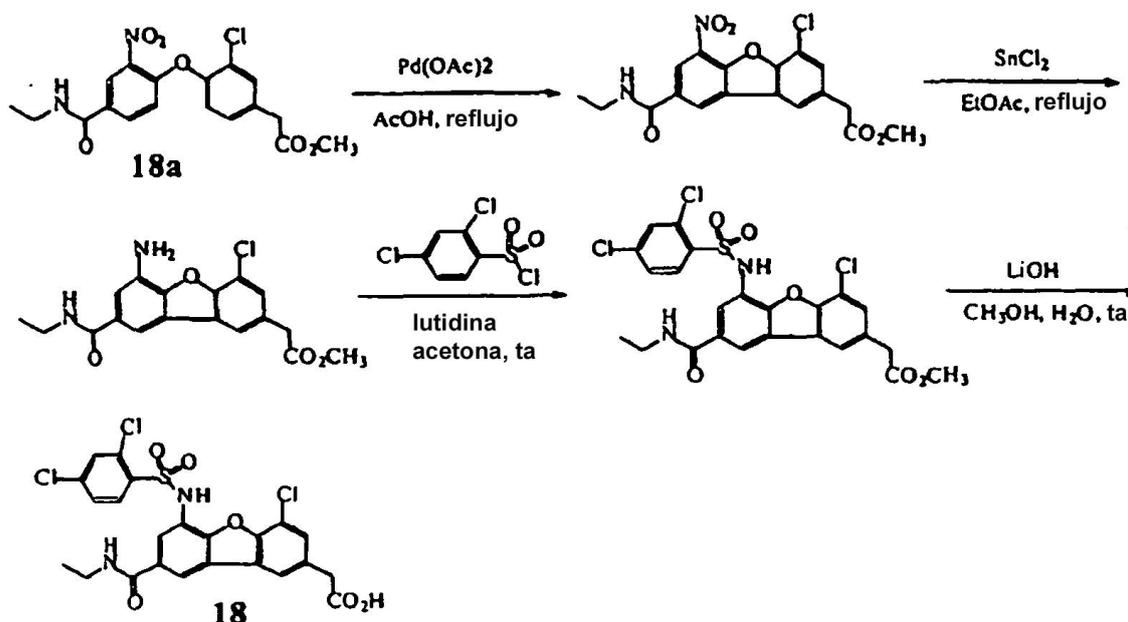
Ejemplo 18 (Compuesto de referencia)



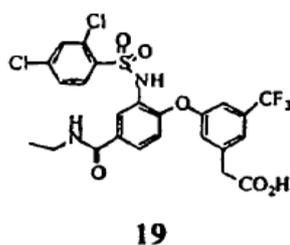
Se muestra la síntesis de ácido [4-cloro-6-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-8-etilcarbamoil-dibenzofuran-2-il]-acético (18) en el esquema 6.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=7,40$  Hz, 1H), 7,4 (d,  $J=1,92$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (dd,  $J=7,4, 2,04$  Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 1,34 (dd,  $J=7,33, 7,33$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 554 (M-1).

5

Esquema 6

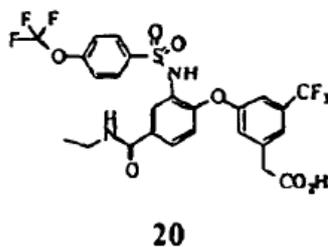


Ejemplo 19 (Compuesto de referencia)



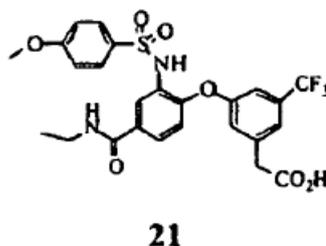
10 Se preparó ácido {3-[2-(2,4-dicloro-bencenosulfonil-amino)-4-etilcarbamoil-fenoxi]-5-trifluorometil-fenil}-acético (19) a partir de ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilfenilacético, usando cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  9,10 (s a, 1H), 8,11 (d,  $J=2,04$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=8,40$  Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,72 (dd,  $J=8,48, 2,16$  Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,43 (d,  $J=2,04$  Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d,  $J=8,64$  Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,19 (dd,  $J=7,28, 7,28$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 590 (M-1).

Ejemplo 20 (Compuesto de referencia)



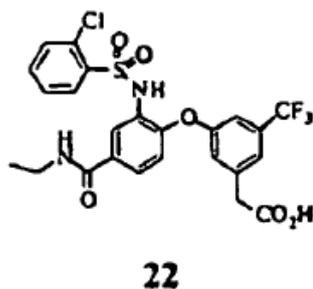
5 Se preparó ácido {3-[4-etilcarbamoil-2-(4-trifluoro-metoxi-bencenosulfonil-amino)-fenoxi]-5-trifluorometil-fenil}-acético (20) a partir de ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilfenilacético según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8,18 (d,  $J=2,16$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J=6,84, 2,12$  Hz, 2H), 7,85 (s a, 1H), 7,69 (dd,  $J=8,52, 2,16$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=8,04$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=8,04$  Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d,  $J=8,56$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,19 (dd,  $J=7,24, 7,24$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 605 (M-1).

Ejemplo 21 (Compuesto de referencia)



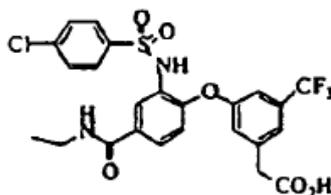
10 Se preparó ácido {3-[4-etilcarbamoil-2-(4-metoxi-bencenosulfonil-amino)-fenoxi]-5-trifluorometil-fenil}-acético (21) a partir de ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilfenilacético según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10,5 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (d,  $J=2,12$  Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,45 (S, 1H), 6,86-6,97 (M, 5H), 3,82 (S, 3H), 3,75 (S, 2H), 3,43 (M, 2H), 1,20 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 551 (M-1).

Ejemplo 22 (Compuesto de referencia)



15 Se preparó ácido {3-[2-(2-cloro-bencenosulfonil-amino)-4-etilcarbamoil-fenoxi]-5-trifluorometil-fenil}-acético (22) a partir de ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilfenilacético, usando cloruro de 2-clorobencenosulfonilo, según el esquema 4.  $^1\text{H-RMN}$  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10,5 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=1,59$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J=8,40, 1,96$  Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,67 (dd,  $J=8,56, 2,16$  Hz, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (d oculto,  $J=8,56$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,19 (dd,  $J=7,20, 7,20$  Hz, 3H). CLEM (ESI-) 555 (M-1).

Ejemplo 23 (Compuesto de referencia)

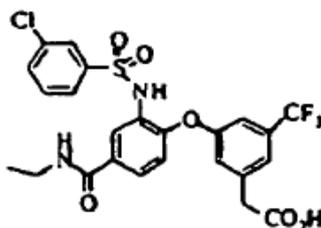


**23**

Se preparó ácido {3-[2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-4-etilcarbamoil-fenoxy]-5-trifluorometil-fenil}-acético (23) a partir de ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilfenilacético, usando cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, según el esquema 4.

<sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>): δ 10,5 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,18 (d, J=2,16 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,68-7,77 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d oculto, J=8,48, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,20 (dd, J=7,24, 7,24 Hz, 3H). CLEM (ESI-) 555 (M-1).

Ejemplo 24 (Compuesto de referencia)

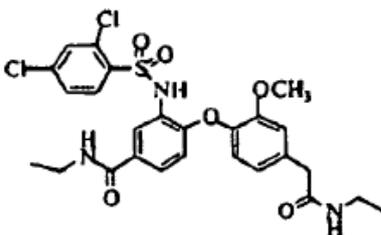


**24**

Se sintetizó ácido {3-[2-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-4-etilcarbamoil-fenoxy]-5-trifluorometil-fenil}-acético (24) a partir de ácido 3-hidroxi-5-trifluorometilfenilacético, usando cloruro de 3-clorobencenosulfonilo, según el esquema 4.

<sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>): δ 10,5 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,18 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, J=1,89 Hz, 1H), 7,55-7,74 (m, 3H), 7,50 (dd, J=7,89, 2,24 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,12 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (dd, J=8,56, 2,29 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,21 (dd, J=7,20, 7,20 Hz, 3H). CLEM (ESI-) 555 (M-1).

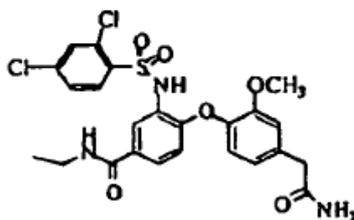
Ejemplo 25 (Compuesto de referencia)



**25**

Síntesis de 3-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-N-etil-4-(4-etilcarbamoilmetil-2-metoxifenoxi)-benzamida (25). Se dejó agitar una mezcla de ácido (12) (63 mg, 0,114 mmol), EDC (44 mg, 0,228 mmol), HOBt (18 mg, 0,114 mmol), 114 μl de etilamina 2 N en THF (0,228 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, se eliminó el disolvente y se añadieron 10 ml de disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (4 x 20 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre una columna de gel de sílice usando el 50% de EtOAc/hexano y EtOAc secuencialmente como eluyentes dando 53,0 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,08 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,42 (dd oculto, J=8,52, 2,16 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (dd, J=8,12, 2,20 Hz, 1H), 6,90 (d, J=1,72 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,20 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,08 Hz, 1H), 6,54 (d, J=8,52 Hz, 1H), 6,17 (s a, 1H), 5,62 (s a, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,23 (dd, J=7,48, 7,48 Hz, 3H), 1,12 (dd, J=7,52, 7,52 Hz, 3H). CLEM (ESI-) 579 (M-1).

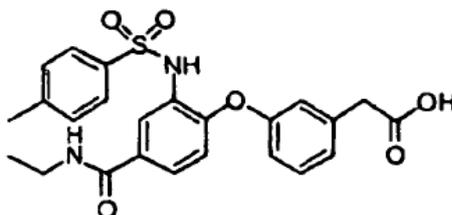
Ejemplo 26 (Compuesto de referencia)



26

5 Síntesis de 4-(4-carbamoyl-2-methoxyphenoxy)-3-(2,4-dichlorophenylsulfonamido)-N-ethylbenzamide (26). Se calentó una mezcla de ácido 12 (70 mg, 0,126 mmol) y urea (1,0 g, 16,6 mmol) hasta 170-180°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h, y se dejó enfriar la mezcla. En cuanto la temperatura bajó hasta 110-120°C, se le  
 10 añadieron 2 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio al 5% y se agitó vigorosamente la mezcla. Tras enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de disolución acuosa de HCl 3 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc y el 10% de CH<sub>3</sub>OH/EtOAc secuencialmente como eluyentes dando 47 mg de producto. <sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>): δ 8,77 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,13 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,57 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,63 (d, J=2,13 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,53, 2,13 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,53, 2,13 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,86 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=8,13, 1,87 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,75 (d, J=8,13 Hz, 1H), 6,659 (d, J=8,67 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,17 (dd, J=7,20, 7,20 Hz, 3H). CLEM (ESI-) 551 (M-1).

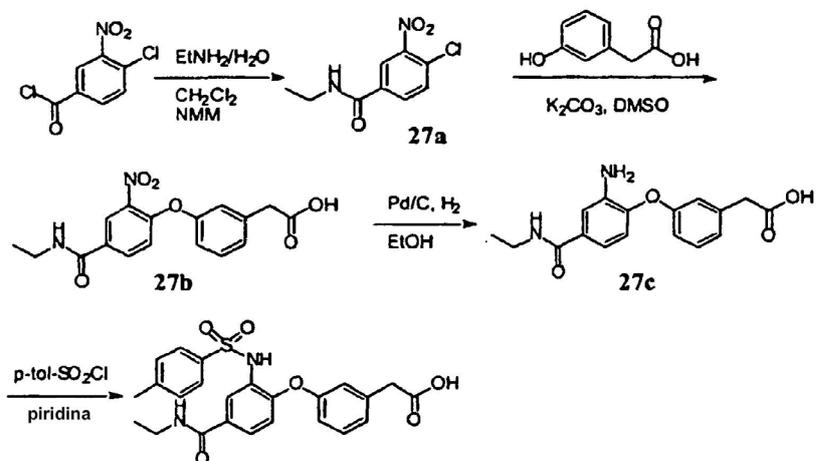
Ejemplo 27 (Compuesto de referencia)



27

15

Se preparó el compuesto 27 según el esquema 7, a continuación.



27

4-Cloro-3-nitro-N-etil-benzamida (27a). A una disolución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoílo (2,2 g, 10 mmol,

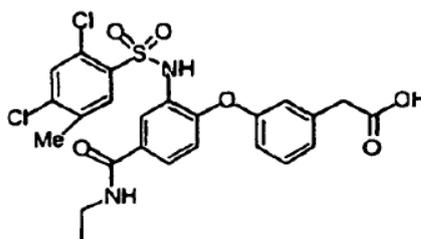
1,0 equiv.) y N-metilmorfolina (1,65 ml, 15 mmol, 1,5 equiv.) en 20 ml de diclorometano se le añadió gota a gota una disolución acuosa al 70% de etilamina (1,62 ml, 20 mmol, 2,0 equiv.). Se agitó la mezcla durante 1 h y se vertió en 40 ml de ácido cítrico al 10%. Se extrajo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío dando 2,1 g de un sólido de color amarillo como producto. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,83 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 229,1 (M+H).

Ácido 3-(4-etilcarbamoil-2-nitrofenoxi)-fenilacético (27b). A una disolución de 27a (229 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 3-hidroxifenilacético (152 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en 2 ml de DMSO, se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo (414 mg, 3,0 mmol, 3,0 equiv.). Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 100°C durante 8 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en 15 ml de ácido cítrico acuoso al 10%. Tras extraer dos veces con 10 ml de EtOAc, se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío dando un sólido de color marrón, que se usó sin purificación adicional en la etapa posterior. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,41 (s a, 1H), 8,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,0 Hz, 3H). EM (ESI<sup>-</sup>): 343,1 (M-H).

Ácido 3-(4-etilcarbamoil-2-aminofenoxi)-fenilacético (27c). A una disolución del producto obtenido anteriormente en 5 ml de EtOH, se le añadió Pd al 5% sobre carbono (43 mg, 0,02 mmol, 0,02 equiv.). Se agitó vigorosamente la mezcla bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras consumirse completamente 27b, se diluyó la mezcla con 10 ml de EtOAc y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío dando un residuo de color marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando 27c como un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,3 (s a, 1H), 8,26 (t, J = 5,3 Hz, 3H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (s a, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI<sup>-</sup>): 313,1 (M-H).

Ácido 3-(4-etilcarbamoil-2-p-toluenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (27). A una disolución de 27c (100 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) en 0,5 ml de piridina, se le añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (73 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, y se repartió entre 15 ml de EtOAc y 20 ml de ácido cítrico acuoso al 10%. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío dando un sólido de color marrón. Se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice dando 63 mg de 27 como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,38 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H). EM (ESr): 467,2 (M-H).

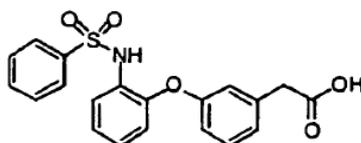
Ejemplo 28 (Compuesto de referencia)



28

Se preparó ácido 3-[4-etilcarbamoil-2-(2,4-dicloro-5-metilfenilsulfonil)amino-fenoxi]fenilacético (28) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,38 (s a, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,11 (t, J = 6,0 Hz, 3H). EM (ESI): 535,1 (M-H).

Ejemplo 29 (Compuesto de referencia)

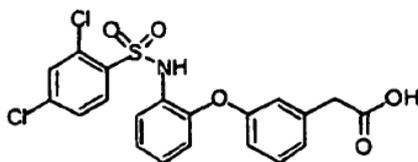


29

Se preparó ácido 3-(2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (29) siguiendo el procedimiento descrito para 27

anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,38 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,71 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 6,67 (dd,  $J_1 = 8,0$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,48 (m, 1H), 3,52 (s, 2H). EM (ESI): 382,1 (M-H).

Ejemplo 30

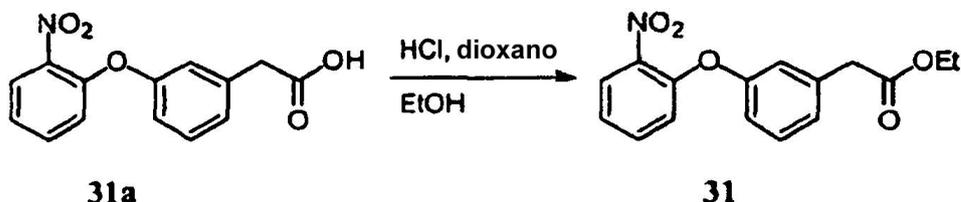


30

5

Se preparó ácido 3-[2-(2,4-diclorobencenosulfonil)amino-fenoxi]fenilacético (30) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (dd,  $J_1 = 7$  Hz,  $J_2 = 3$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,52 (s, 2H). EM (ESI-): 450,0 (M-H).

10 Ejemplo 31 (Compuesto de referencia)



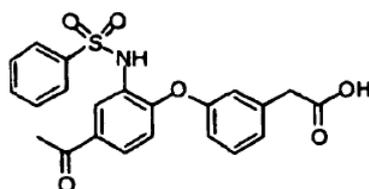
31a

31

15

3-(2-Nitrofenoxi)fenilacetato de etilo (31). A una disolución de 31a (1,2 g, 4,39 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de EtOH, se le añadieron 3,0 ml de una disolución de HCl 4,0 M en dioxano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h y se vertió en 60 ml de éter. Se lavó la fase orgánica una vez con 30 ml de agua, una vez con 25 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y una vez con 25 ml de salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a vacío dando 1,15 g de 31 como un líquido de color amarillo claro.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J_1 = 8,0$  Hz,  $J_2 = 1,2$  Hz, 1H), 7,71 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,07 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ): 302,2 (M+H).

Ejemplo 32 (Compuesto de referencia)

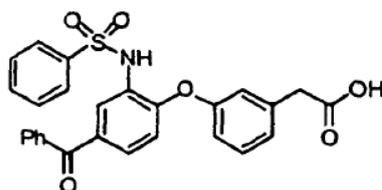


32

20

Se preparó ácido 3-(4-acetil-2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (32) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,40 (s a, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,55 (s, 2H). EM (ESI-): 424,1 (M-H).

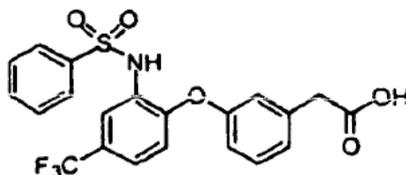
25 Ejemplo 33 (Compuesto de referencia)



33

Se preparó ácido 3-(4-benzoil-2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (33) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,41 (s a, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,76 - 7,49 (m, 12H), 7,32 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 3,57 (s, 2H). EM (ESI-): 486,0 (M-H).

Ejemplo 34 (Compuesto de referencia)

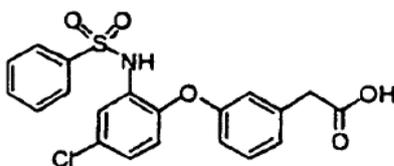


34

5

Se preparó ácido 3-(4-trifluorometil-2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (34) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,41 (s a, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 3,55 (s, 2H). EM (ESI-): 450,1 (M-H).

10 Ejemplo 35 (Compuesto de referencia)

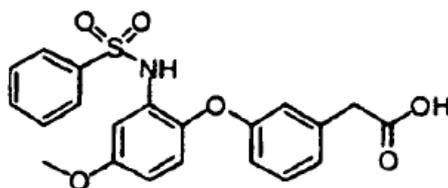


35

15

Se preparó ácido 3-(4-cloro-2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (35) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,3 (s a, 1H), 10,2 (s a, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,14-7,01 (m, 1H), 7,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,52 (s, 2H). EM (ESI-): 416,0 (M-H).

Ejemplo 36 (Compuesto de referencia)

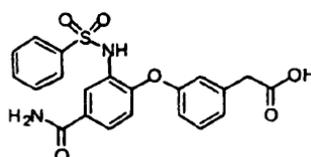


36

20

Se preparó ácido 3-(4-metoxi-2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (36) siguiendo el procedimiento descrito para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,3 (s a, 1H) 9,33 (s, 1H) 7,71 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,75 - 6,34 (m, 7H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (s, 2H). EM (ESI-): 412,0 (M-H).

Ejemplo 37 (Compuesto de referencia)

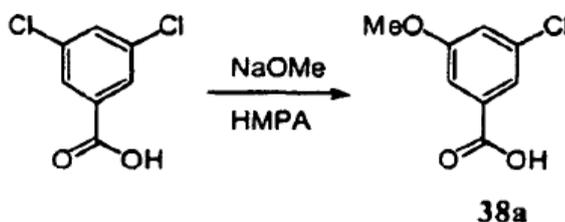


37

Se preparó ácido 3-(4-carbamoil-2-bencenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (37) siguiendo el procedimiento descrito

para 27 anterior.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,39 (s a, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,70 (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,48 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 3,53 (s, 2H). EM (ESI-): 425,0 (M-H).

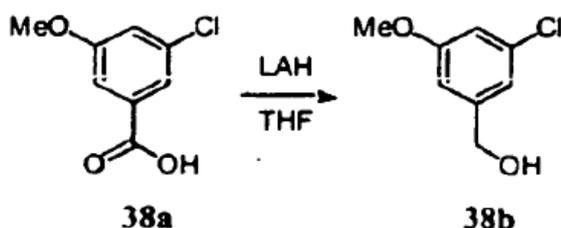
Ejemplo 38



5

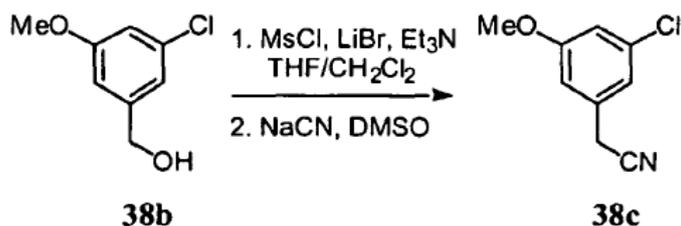
Ácido 3-cloro-5-metoxibenzoico (38a). A una disolución de ácido 3,5-diclorobenzoico (1,91 g, 10 mmol, 1,0 equiv.) en 10 ml de HMPA se le añadió NaOMe (1,62 g, 30 mmol, 3,0 equiv.). Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 170°C durante 72 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en 50 ml de HCl acuoso 1 M. Se recogieron los precipitados mediante filtración y se lavaron dos veces con 20 ml de agua. Se secó el sólido de color blanco a vacío dando 1,4 g de 38a.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,0 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

10



Alcohol 3-cloro-5-metoxibencílico (38b). A una disolución de 38a (1,0 g, 5,36 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de THF se le añadió LAH (0,20 g, 5,36 mmol, 1,0 equiv.) en varias porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en 50 ml de HCl acuoso 1 M. Se extrajo la fase acuosa dos veces con 30 ml de EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc combinados con 40 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, 40 ml de salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a vacío dando 0,8 g de un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,93 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,32 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

15

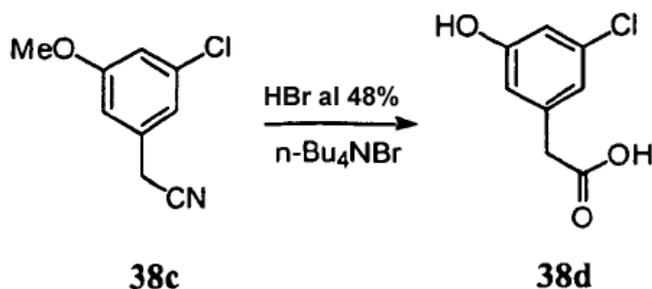


Cianuro de 3-cloro-5-metoxibencilo (38c). A una disolución de 38b (13,3 g, 77 mmol, 1,0 equiv.) en 200 ml de diclorometano enfriado a -40°C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (7,45 ml, 96 mmol, 1,25 equiv.), seguido por adición gota a gota de trietilamina (12,9 ml, 92 mmol, 1,2 equiv.). Se agitó la mezcla a -40°C durante 1 h. Se añadió LiBr (20,0 g, 231 mmol, 3,0 equiv.), seguido por 400 ml de THF. Se calentó la mezcla hasta 0°C. Tras agitar a 0°C durante otras 2 h, se vertió la mezcla en 200 ml de HCl acuoso 1 M. Se evaporó la mezcla a vacío para eliminar los disolventes orgánicos. Se extrajo el residuo con 400 ml de éter. Se lavó la fase de éter con 150 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, 150 ml de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío dando un aceite de color pardo claro, que se disolvió en 100 ml de DMSO. Se añadió NaCN (4,15 g, 85 mmol, 1,1 equiv.) a la disolución. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 14 h. Se vertió la mezcla en 300 ml de agua. Se extrajo la mezcla acuosa con 200 ml de éter. Se lavaron los extractos de éter con 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, 100 ml de salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a vacío dando 9,8 g de aceite de color marrón.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,00 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

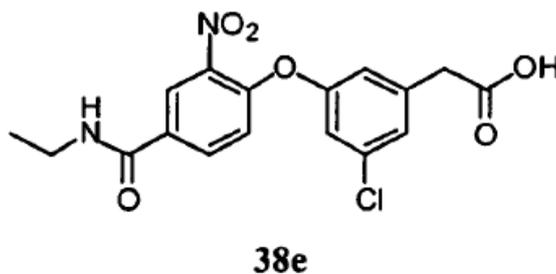
20

25

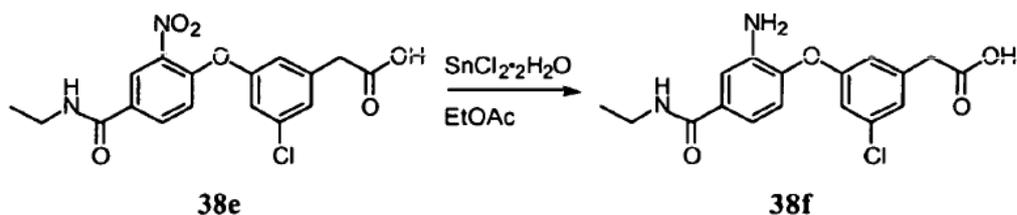
30



5 Ácido 3-cloro-5-hidroxifenilacético (38d). A un matraz que contenía 38c (1,2 g, 6,6 mmol, 1,0 equiv.), se le añadieron 9 ml de HBr acuoso al 48 %, seguido por bromuro de tetrabutilamonio (0,30 g, 0,93 mmol, 0,14 equiv.). Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 125°C durante 36 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se vertió en 80 ml de agua. Se extrajo la mezcla acuosa tres veces con 40 ml de EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc combinados con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío dando un sólido de color marrón oscuro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando 1,0 g de 38d como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,34 (s a, 1H), 9,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,40 (s, 2H).

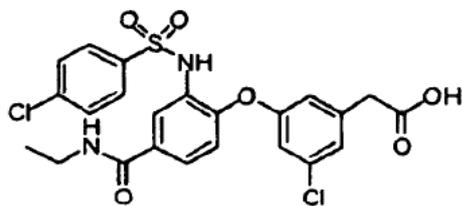


10 Se preparó ácido 3-cloro-5-(4-etilcarbamoil-2-nitrofenoxi)-fenilacético (38e) usando el método descrito para el compuesto 27b (esquema 7, anterior). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,51 (s a, 1H), 8,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 8,56 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 8 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 379,1 (M+H).



15 Ácido 3-cloro-5-(4-etilcarbamoil-2-nitrofenoxi)-fenilacético (38f). A una disolución de 38e (1,0 g, 2,64 mmol, 1,0 equiv.) en 20 ml de EtOAc se le añadió SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1,91 g, 8,4 mmol, 3,2 equiv.). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en 50 ml de agua. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado para ajustar el valor de pH de la mezcla a 3. Se filtró la mezcla a través de Celite para eliminar precipitados sólidos. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavaron los extractos de EtOAc con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío dando 0,64 g de un sólido de color pardo claro. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,45 (s a, 1H), 8,28 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,18 (s a, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 8 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 349,1 (M+H).

20

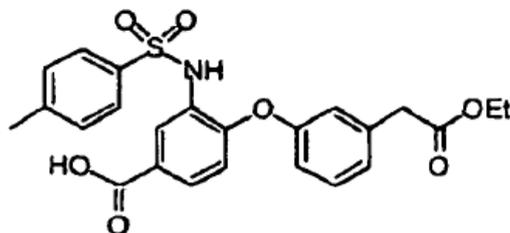


38

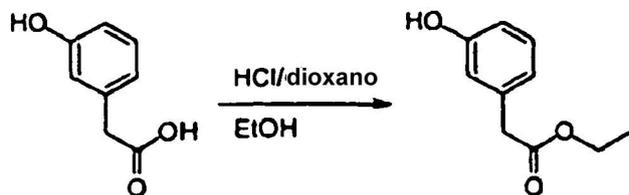
(Compuesto de referencia)

- 5 Se preparó ácido 3-cloro-5-(4-etilcarbamoyl-2-p-clorobencenosulfonilamino-fenoxi)-fenilacético (38) a partir del compuesto 38f usando el método descrito en el ejemplo 27.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,53 (s a, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,51 (t,  $J = 4$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3H). EM (Cl $^+$ ): 523,1 (M+H).

Ejemplo 39 (Compuesto de referencia)



39



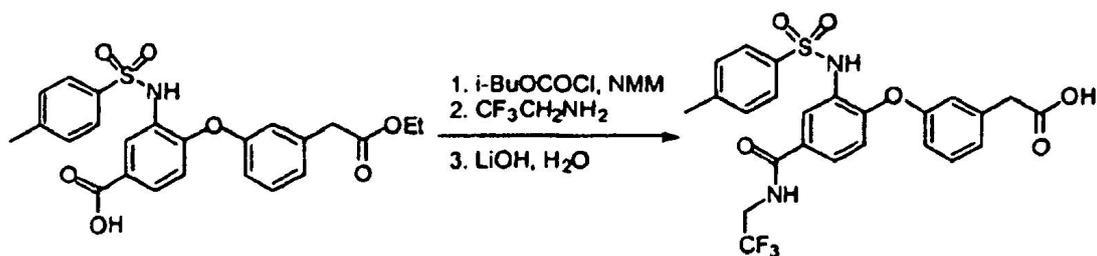
39a

(Compuesto de referencia)

- 10 Se preparó 3-hidroxifenilacetato de etilo (39a) usando el método descrito para la preparación de 31.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,38 (s, 1H), 7,10 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 4,07 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

- 15 Se preparó ácido 3-(4-carboxil-2-p-toluenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (39) usando el compuesto 39a siguiendo la secuencia de reacción descrita en el ejemplo 6.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,9 (s a, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,64 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,08 (q,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,16 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H). EM (ESI $^-$ ): 468,1 (M-H).

Ejemplo 40 (Compuesto de referencia)



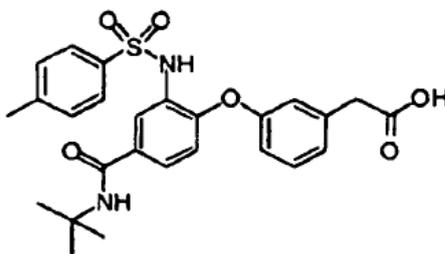
39

40

5  
10  
15  
20

Ácido 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoi]l-2-*p*-toluenosulfonilamino-fenoxi]fenilacético (40). A una disolución de 39 (30 mg, 0,064 mmol, 1,0 equiv.) en 0,15 ml de DMF se le añadieron cloroformiato de isobutilo (12,4  $\mu$ l, 0,096 mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (17,8  $\mu$ l, 0,13 mmol, 2,0 equiv.). Tras 1 h a temperatura ambiente, se añadió trifluoroetilamina (12,5 mg, 0,13 mmol, 2,0 equiv.) y se agitó la mezcla durante otras 2 h. Se añadió agua (0,1 ml), seguido por LiOH (27 mg, 0,64 mmol, 10 equiv.). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se acidificó la mezcla con ácido cítrico acuoso al 10%. El tratamiento final extractivo con EtOAc dio un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa dando 3 mg de 40 como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,38 (s a, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,07 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). EM (ESI $^+$ ): 523,1 (M+H).

Ejemplo 41 (Compuesto de referencia)

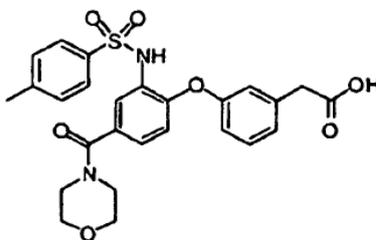


41

15  
20

Se preparó ácido 3-[4-*t*-butilcarbamoi]l-2-*p*-toluenosulfonilamino-fenoxi]fenilacético (41) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,38 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). EM (ESI $^+$ ): 497,2 (M+H).

Ejemplo 42 (Compuesto de referencia)

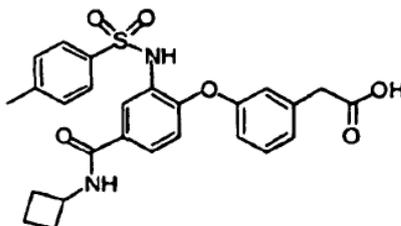


42

20  
25

Se preparó ácido 3-[4-morfolinocarbamoil-2-*p*-toluenosulfonilamino-fenoxi]fenilacético (42) de una manera similar a 40.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,38 (s a, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 3,85 - 3,60 (m, 8H), 2,55 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). EM (ESI $^+$ ): 511,2 (M+H).

Ejemplo 43 (Compuesto de referencia)



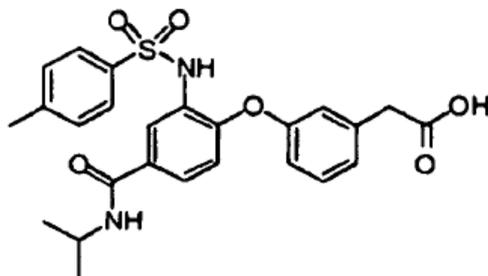
43

25

Se preparó ácido 3-(4-ciclobutilcarbamoi]l-2-*p*-toluenosulfonilamino-fenoxi]fenilacético (43) de una manera similar a 40.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,40 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,24 (m,

3H), 7,04 (m, 1H), 6,63 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>): 495,1 (M+H).

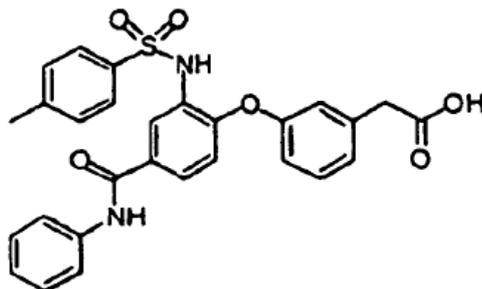
Ejemplo 44 (Compuesto de referencia)



44

- 5 Se preparó ácido 3-(4-isopropilcarbamoyl-2-*p*-toluenosulfonilamino-fenoxi)fenilacético (44) de una manera similar a 40. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12,38 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>): 482,1 (M+H).

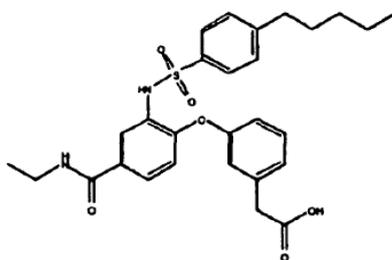
Ejemplo 45 (Compuesto de referencia)



45

- 10 Se preparó ácido 3-(4-fenilcarbamoyl-2-*p*-toluenesulfonilamino-fenoxi)fenilacético (45) de una manera similar a 40. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12,38 (sa, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>): 517,1 (M+H).

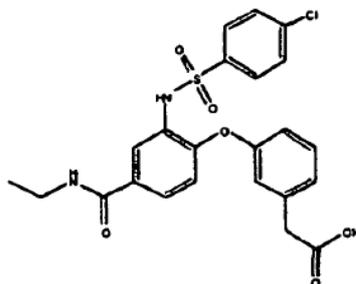
Ejemplo 46 (Compuesto de referencia)



46

- 15 Se preparó el ejemplo 46 de manera similar a 27. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,98 (d,  $J=3,30$ Hz, 1H), 7,70-7,72 (d,  $J=8,11$ Hz, 1H), 7,64-7,66 (d,  $J=8,32$ Hz, 1H), 7,54-7,57 (dd,  $J=2,10, 8,60$  Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 6,46-6,48 (dd,  $J=1,96, 8,08$  Hz, 1H), 6,32-6,34 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 1,60 (m, 2H) 1,31-1,33 (m, 2H), 1,26-1,32 (m, 5H), 0,74 (m, 3H), EM (ES<sup>+</sup>) 525,2 (M+H).

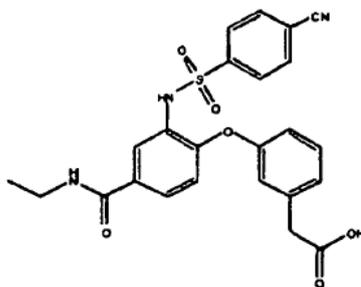
## Ejemplo 47 (Compuesto de referencia)



47

Se preparó el ejemplo 47 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59-7,67 (m, 2H), 7,57 (d,  $J=1,90$ , 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,68-6,70 (d,  $J=8,62$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 3H). EM (ES+) 489,1 (M+H).

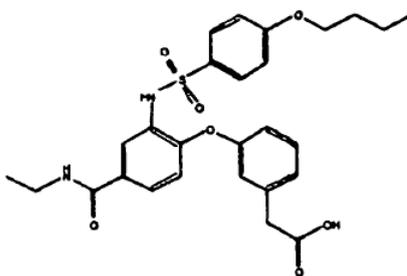
## 5 Ejemplo 48 (Compuesto de referencia)



48

Se preparó el ejemplo 48 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86-7,88 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,59-7,61 (dd,  $J=2,16$ , 8,59 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,73-6,76 (d,  $J=8,59$  Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,52-3,54 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 3H). EM (ES+) 480,1 (M+H).

## 10 Ejemplo 49 (Compuesto de referencia)

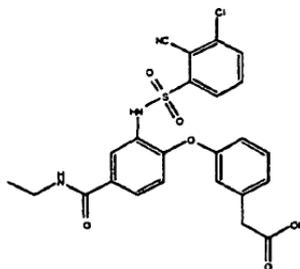


49

Se preparó el ejemplo 49 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86-7,88 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,59-7,61 (dd,  $J=2,16$ , 8,59 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 6,38-6,41 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,47-3,49 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 3H), 0,95-1,00 (m, 3H). EM (ES+) 527,1 (M+H).

15

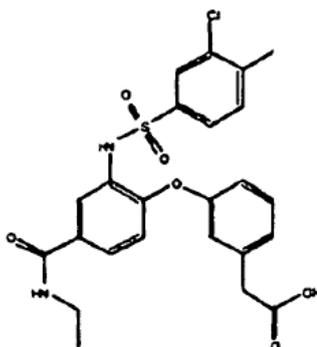
Ejemplo 50 (Compuesto de referencia)



50

5 Se preparó el ejemplo 50 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59-7,91 (m, 2H), 7,51-7,58 (dd,  $J=1,98, 8,58\text{Hz}$ , 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,54-6,56 (dd,  $J=2,36, 8,18\text{ Hz}$ , 1H), 6,14-6,16 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 3H), EM (ES+) 606,2 (M+H).

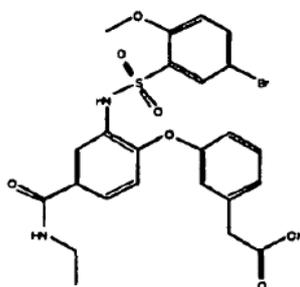
Ejemplo 51 (Compuesto de referencia)



51

10 Se preparó el ejemplo 51 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76-7,77 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,52-3,54 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 0,89-0,91 (m, 3H). EM (ES+) 503,1 (M+H).

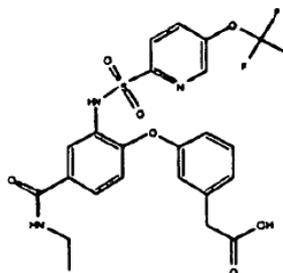
Ejemplo 52 (Compuesto de referencia)



52

15 Se preparó el ejemplo 52 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93-7,97 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60-7,62 (dd,  $J=2,08, 8,51\text{ Hz}$ , 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,51-7,52 (d,  $J=2,53\text{ Hz}$ , 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,51-3,53 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 3H). EM (ES+) 563,1 (M+H).

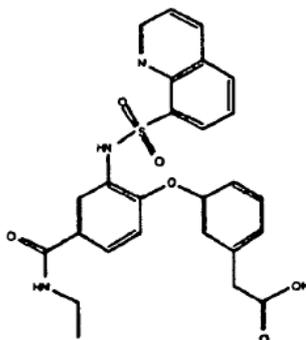
## Ejemplo 53 (Compuesto de referencia)



53

Se preparó el ejemplo 53 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,27-8,29 (d,  $J=8,18$ , 1H), 8,21-8,23 (m, 2H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,53-7,55 (dd,  $J=2,16$ , 8,61 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66-6,69 (m, 2H), 6,38-6,41 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 3H). EM (ES+) 670,0 (M+H).

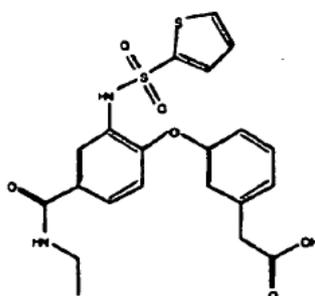
## 5 Ejemplo 54 (Compuesto de referencia)



54

10 Se preparó el ejemplo 54 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,33-8,35 (m, 1H), 8,08-8,09 (m, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,61-6,64 (d,  $J=8,66$  Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,16-6,18 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 3H). EM (ES+) 506,1 (M+H).

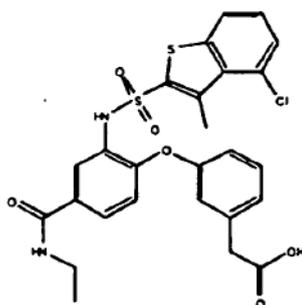
## Ejemplo 55 (Compuesto de referencia)



55

15 Se preparó el ejemplo 55 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62-7,64 (m, 1H), 7,57-7,58 (d,  $J=4,82$ Hz, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 6,74-6,76 (d,  $J=8,56$  Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,67-6,68 (m, 1H), 6,15-6,17 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 3H). EM (ES+) 461,1 (M+H).

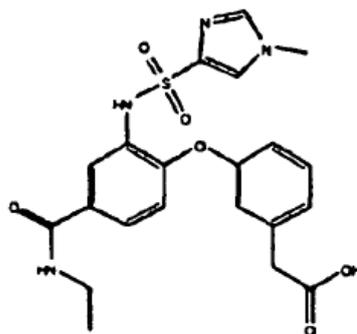
Ejemplo 56 (Compuesto de referencia)



56

Se preparó el ejemplo 56 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60-7,70 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,68-6,70 (d,  $J=8,58\text{Hz}$ , 1H), 6,51 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,46-3,51 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,21-1,27 (m, 3H). EM (ES+) 560,1 (M+H).

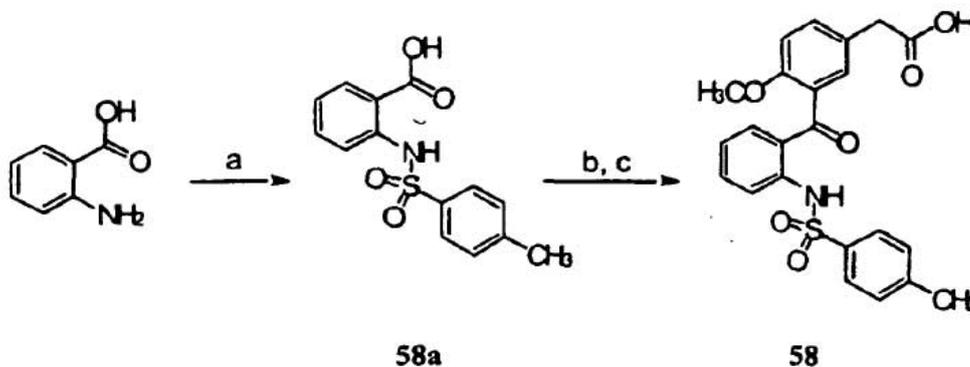
5 Ejemplo 57 (Compuesto de referencia)



57

Se preparó el ejemplo 57 de manera similar a 27.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53-7,54 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,00-7,01 (m, 1H), 6,76-6,78 (d,  $J=8,60\text{ Hz}$ , 1H), 6,51 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,49-3,52 (m, 2H) 1,21-1,27 (m, 3H). EM (ES+) 459,1 (M+H).

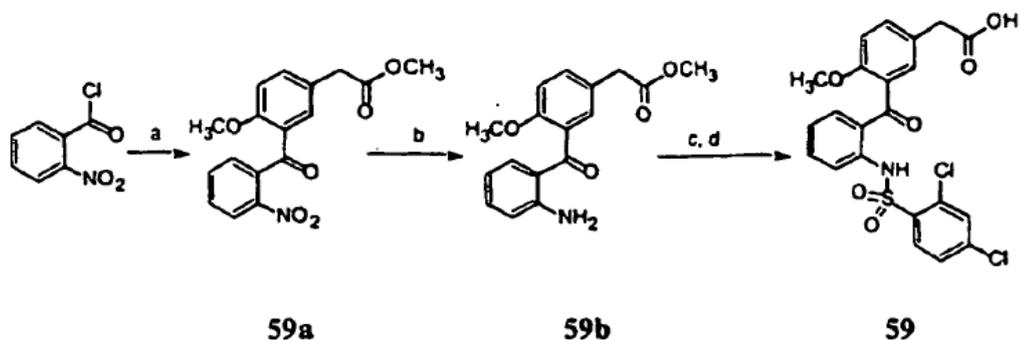
10 Ejemplo 58 (Compuesto de referencia)



Esquema 8. a. Cloruro de 4-toluenosulfonilo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 1 h (Org. Synth. Coll. vol. IV, (1963) 34:35). b.  $\text{SOCl}_2/\text{DCM}$ , temperatura ambiente, 4 días, c. Ácido 4-metoxifenilacético,  $\text{AlCl}_3/\text{DCE}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 3 h

15 Se preparó el ejemplo 58 según el esquema 8.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,15 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). EM (ESI $^+$ ) 440,1 [MH] $^+$ .

Ejemplo 59 (Compuesto de referencia)



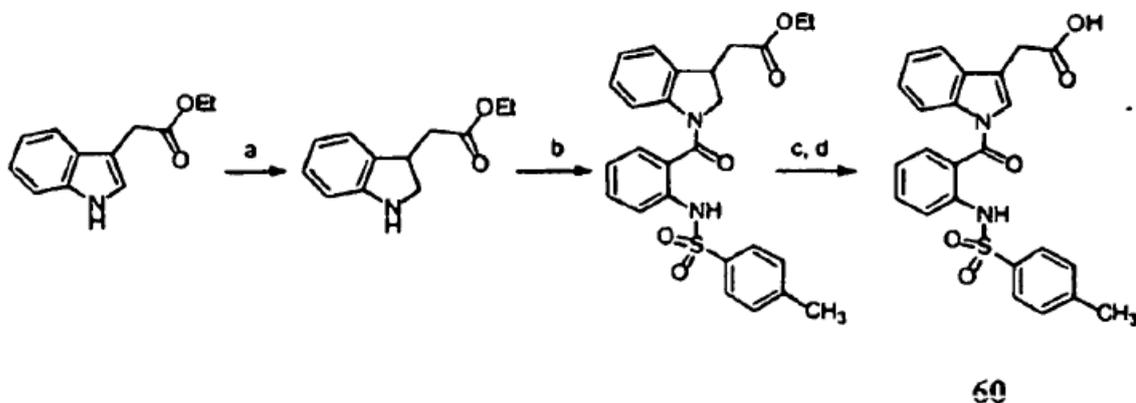
5 Esquema 9. a. 4-Metoxifenilacetato de metilo,  $\text{AlCl}_3/\text{DCE}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min. y temperatura ambiente, 2 h. b.  $\text{Fe}/\text{HOAc}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 2 h. c. Cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo, DMAP, piridina, temperatura ambiente, durante la noche. d.  $\text{LiOH}/\text{MeOH}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, durante la noche.

Compuesto 59a.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,49 (s, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 330,1  $[\text{MH}]^+$ .

Compuesto 59b.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 300,1  $[\text{MH}]^+$ .

10 Se preparó el ejemplo 59 según el esquema 9.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,68 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 2H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 494,0  $[\text{MH}]^+$ .

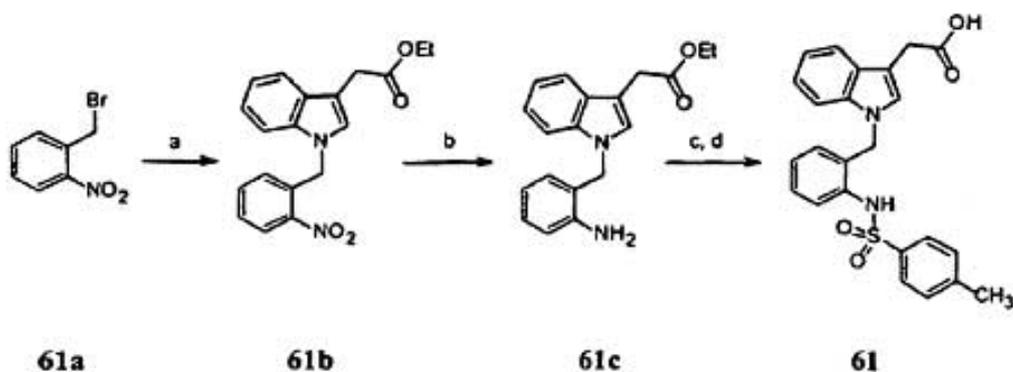
Ejemplo 60 (Compuesto de referencia)



15 Esquema 10. a.  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$ , temperatura ambiente 10 min. (J. Med. Chem. (1997) 40:4222). b. Compuesto 58a (véase el esquema 8, anterior), EDC, HOBt, NMM, temperatura ambiente, durante la noche. c.  $\text{LiOH}/\text{MeOH}$  y agua, temperatura ambiente, durante la noche, d. DDQ/tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 6 h.

Se preparó el ejemplo 60 según el esquema 10.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,44 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,10 (s, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 449,1  $[\text{MH}]^+$ .

Ejemplo 61 (Compuesto de referencia)

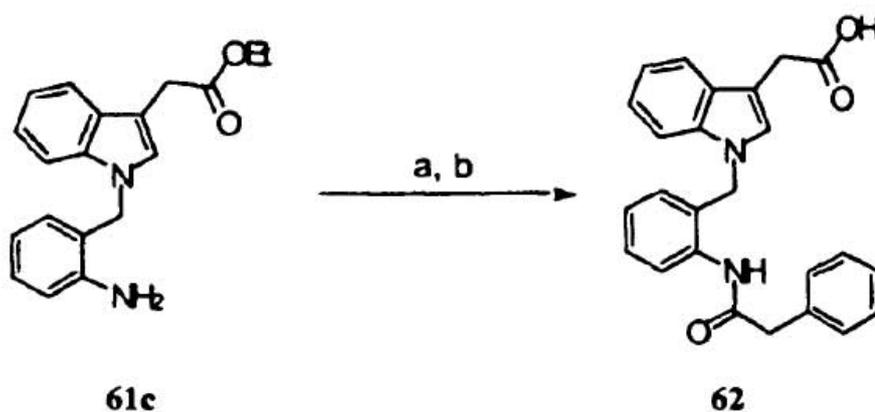


Esquema 11. a. 3-Indolacetato de etilo, tBuOK/DMF, temperatura ambiente, durante la noche. b. H<sub>2</sub>, Pd/C en etanol, temperatura ambiente, 3 h. c. Cloruro de 4-toluenosulfonilo, DMAP/piridina. d. LiOH/THF, MeOH y agua, temperatura ambiente, durante la noche.

5    Compuesto 61b. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,54 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,30 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 339,1 [MH]<sup>+</sup>.

Se preparó el ejemplo 61 según el esquema 11. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 6H), 6,98 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 435,1 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplo 62 (Compuesto de referencia)



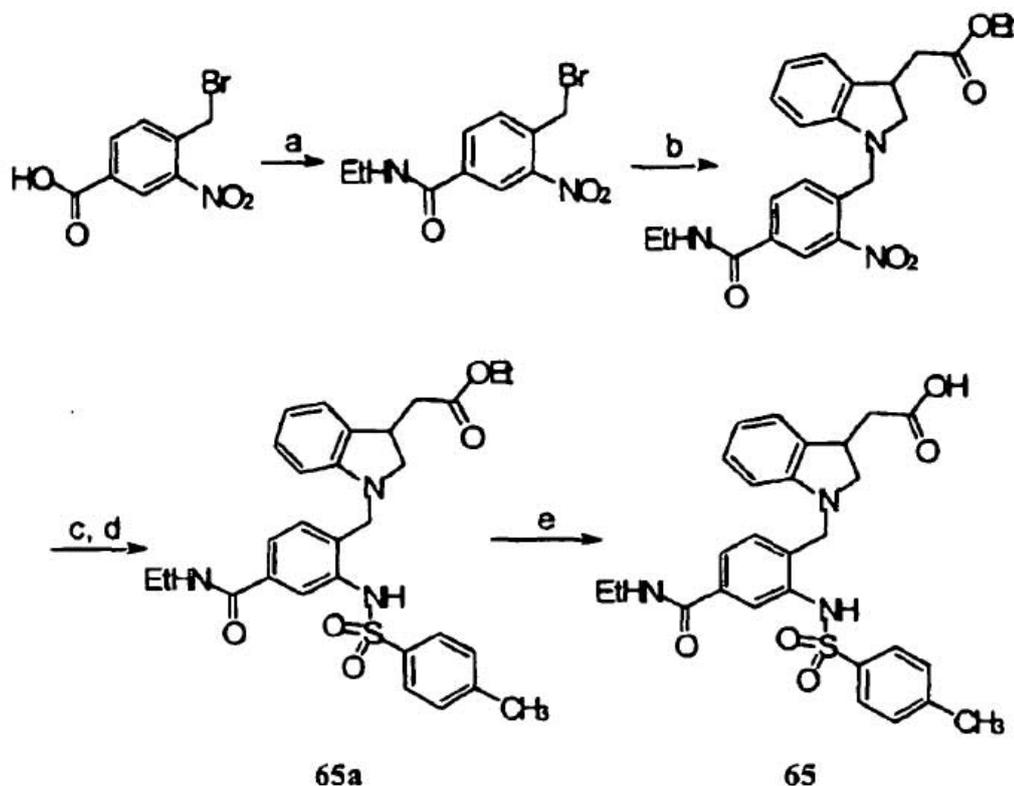
10

Esquema 12. a. Cloruro de fenilacetilo, Net/DCM, temperatura ambiente, durante la noche. b. LOH/THF, MeOH y agua, temperatura ambiente, durante la noche.

Se preparó el ejemplo 62 según el esquema 12. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,20 (m, 7H), 7,04 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,40 (s, 2H). EM (ESI<sup>+</sup>) 399,2 [MH]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 65 (Compuesto de referencia)

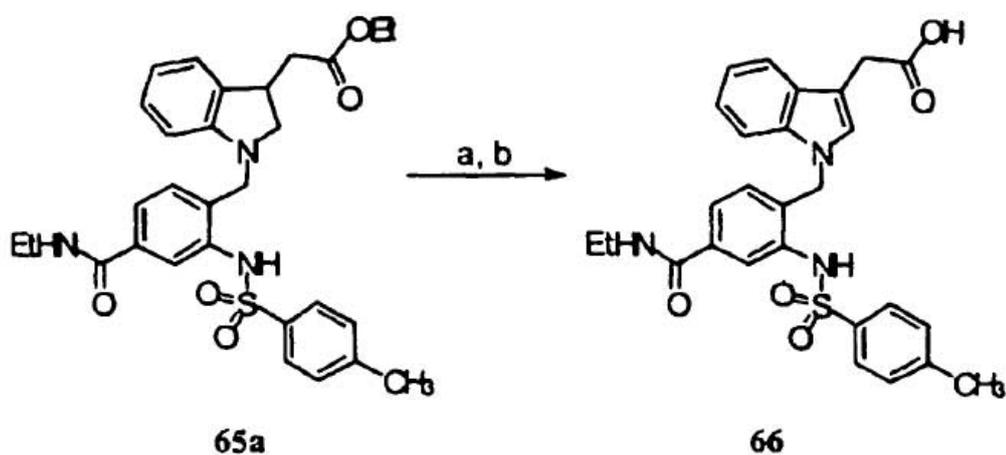


Esquema 15. a. Etilamina, EDC, HOBt, NMM en DCM, t.a., 2 h. b. 3-Dihidroindolacetato de etilo,  $K_2CO_3$ /DMF, temperatura ambiente, durante la noche. c.  $H_2$ , Pd/C en etanol. d. Cloruro de 4-toluenosulfonilo, DMAP, piridina, temperatura ambiente, durante la noche. e. LiOH/THF, MeOH y agua, temperatura ambiente, durante la noche.

5 Compuesto 65a.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,76 (dd, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (t, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 6H). EM (ESI $^+$ ) 536,2 [MH] $^+$ .

10 Se preparó el ejemplo 65 según el esquema 15.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,80 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,24 (s a, 1H), 3,78 (dd, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (t, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (m, 3H). EM (ESI $^+$ ) 508,2 [MH] $^+$ .

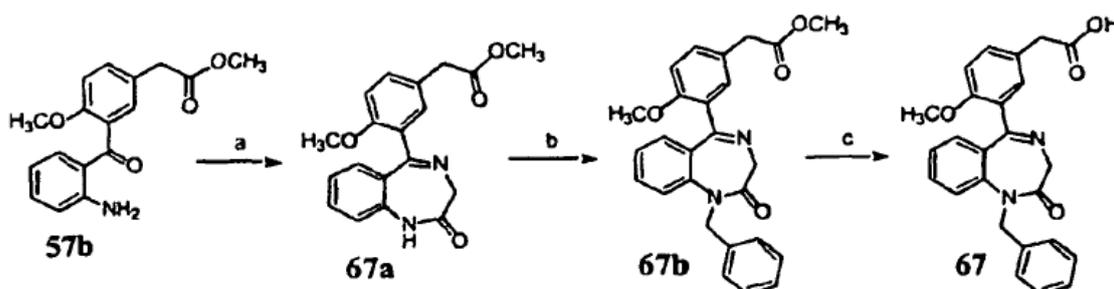
## Ejemplo 66 (Compuesto de referencia)



Esquema 16. a. o-Cloroanilo en MTBE y THF, temperatura ambiente, 20 min. b. LiOH/THF, MeOH y agua, temperatura ambiente, durante la noche.

Se preparó el ejemplo 66 según el esquema 16. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,16 (s a, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,67 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 506,2 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplo 67 (Compuesto de referencia)



5

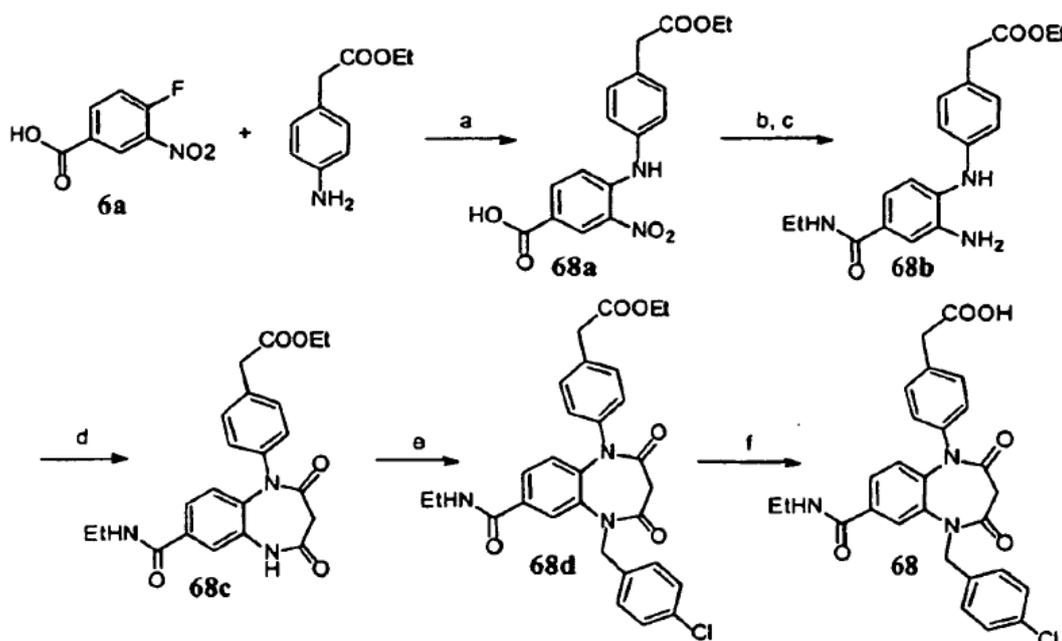
Esquema 17. a. Éster metílico de glicina, sal de HCl/piridina, 110°C, 3 días. b. Bromuro de bencilo, tBuOK/DMF, temperatura ambiente, durante la noche. e. LiOH/THF, MeOH y agua, temperatura ambiente, durante la noche.

Compuesto 67a. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,52 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 339,1 [MH]<sup>+</sup>.

10 Compuesto 67b. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,20 (m, 9H), 7,33 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 447,2 [MH]<sup>+</sup>.

Se preparó el ejemplo 67 según el esquema 17. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub> con gotas de CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37 (m, 3H), 7,18 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,29 (s, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 433,2 [MH]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 68 (Compuesto de referencia)



Esquema 18. a. NEt<sub>3</sub>/EtOH, 100°C, 5 días; b. EtNH<sub>2</sub>, EDC, HOBt, NMM/DCM, t.a., 4 h; c. H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, t.a., 1 h; d. Dicloruro de malonilo/THF, t.a., 2 días; e. Cloruro de 4-clorobencilo, tBuOK/DMF, t.a., durante la noche; f. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., durante la noche.

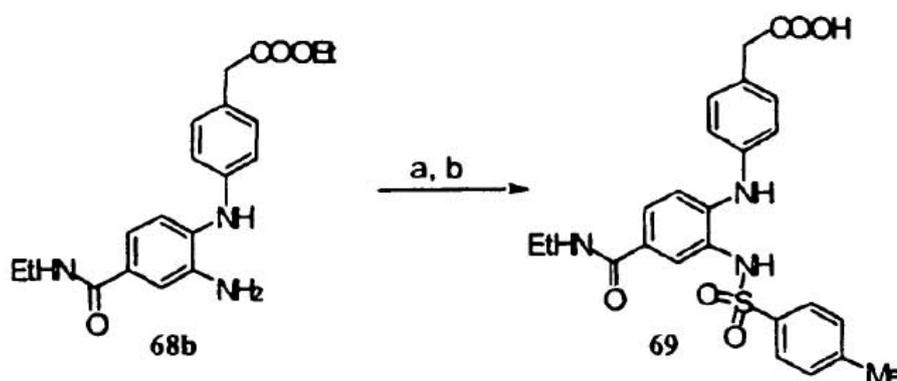
Compuesto 68a.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,85 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,30 (t, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 345,1  $[\text{MH}]^+$ .

Compuesto 68c.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,25 (m, 6H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 410,2  $[\text{MH}]^+$ .

5 Compuesto 68d.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,65-3,45 (m, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,27 (m, 6H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 534,2  $[\text{MH}]^+$ .

10 Se preparó el ejemplo 68 según el esquema 18.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$  con gotas de  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,46 (q, 2H), 1,24 (t, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 506,1  $[\text{MH}]^+$ .

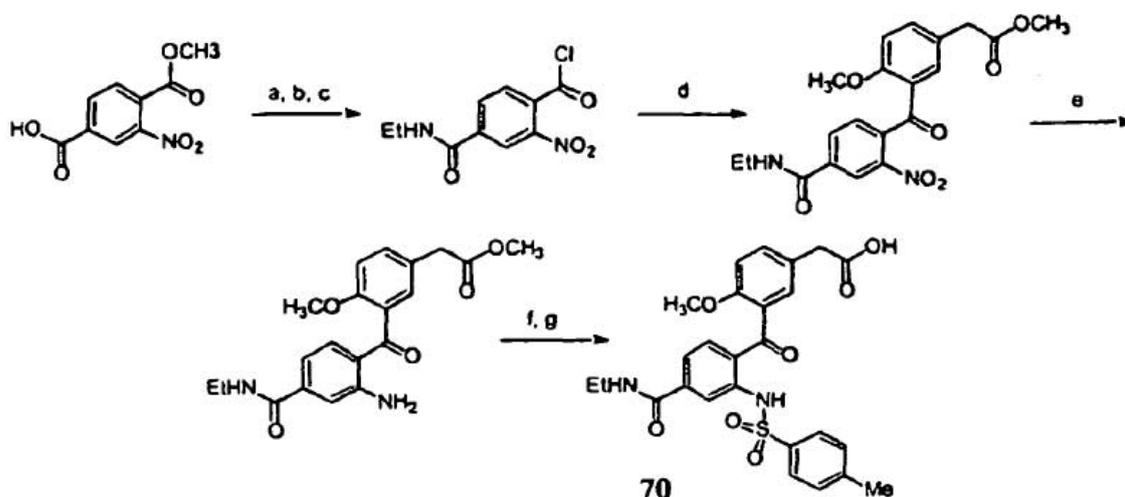
Ejemplo 69 (Compuesto de referencia)



Esquema 19. a. Cloruro de p-toluenosulfonilo, DMAP, piridina, t.a., durante la noche; b. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., durante la noche.

15 Se preparó el ejemplo 69 según el esquema 19.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$  con gotas de  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,54 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (m, 6H), 6,83 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 468,2  $[\text{MH}]^+$ .

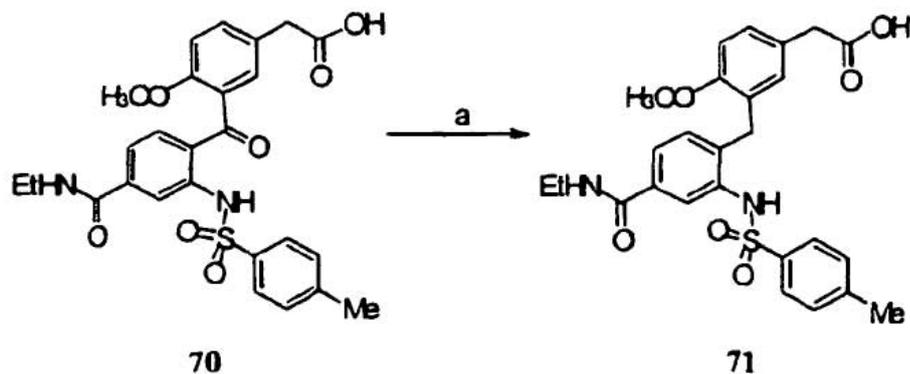
Ejemplo 70 (Compuesto de referencia)



20 Esquema 20. a.  $\text{EtNH}_2$ , EDC, HOBt, NMM/DCM, t.a., 4 h. b. LiOH/THF, MeOH, t.a., durante la noche. c.  $\text{SOCl}_2/\text{DCM}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 8 h. d. 4-Metoxifenilacetato de metilo,  $\text{AlCl}_3/\text{DCE}$ , t.a., 2 h. e. Hierro/HOAc, agua,  $65^\circ\text{C}$ , 30 min. f. Cloruro de p-toluenosulfonilo, DMAP, piridina, t.a. durante la noche. g. LiOH/THF, MeOH, agua, t.a., durante la noche.

Se preparó el ejemplo 70 según el esquema 20.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,96 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,18 (s a, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 511,2  $[\text{MH}]^+$ .

Ejemplo 71 (Compuesto de referencia)

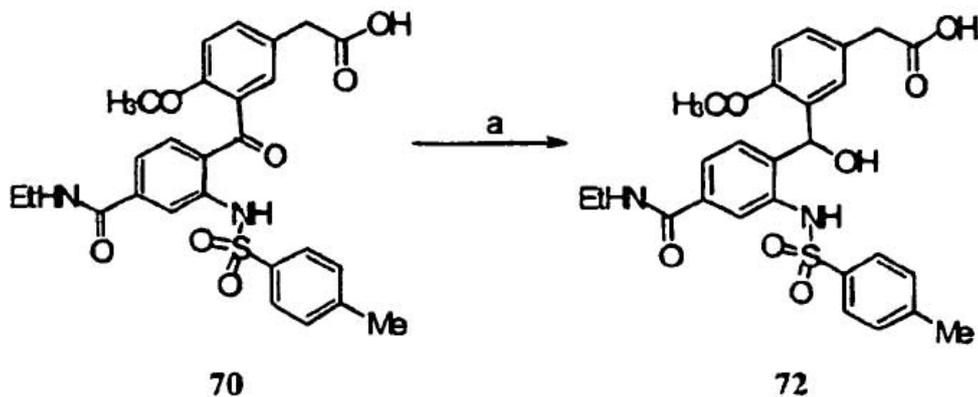


5

Esquema 21. a. Trietilsilano, TFA, temperatura ambiente, durante la noche.

Se preparó el ejemplo 71 según el esquema 21.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,15 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 497,2  $[\text{MH}]^+$ .

10 Ejemplo 72 (Compuesto de referencia)



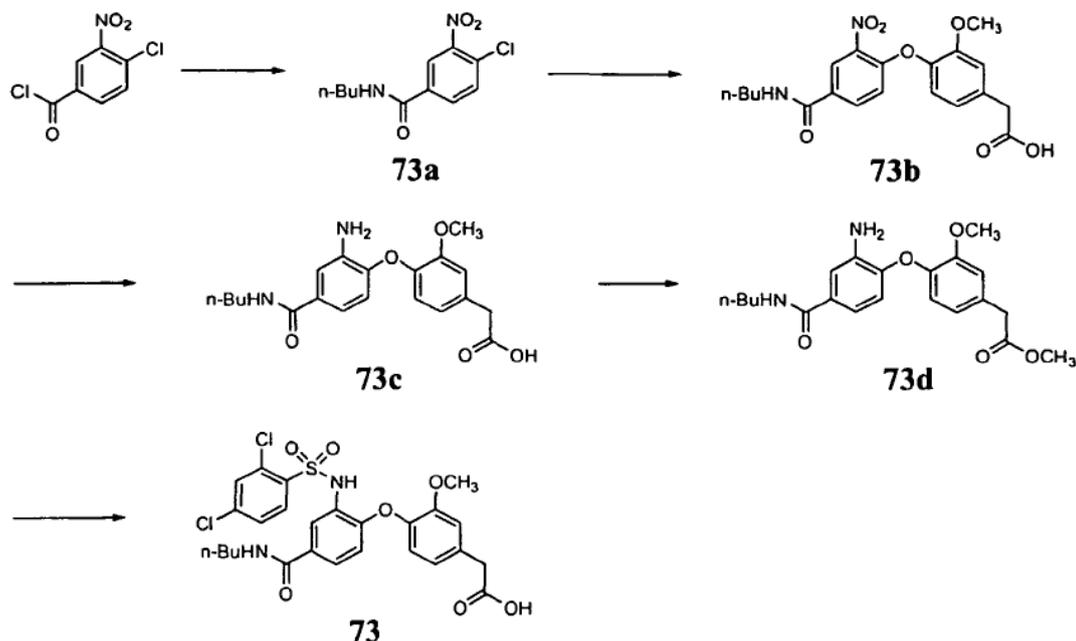
Esquema 22. a.  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, ta, 1 h.

Se preparó el ejemplo 72 según el esquema 22.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,24 (t, 3H). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 513,2  $[\text{MH}]^+$ .

15

## Ejemplo 73

## Esquema 23



5  
10  
15  
20

Compuesto 73a. A una disolución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (440 g, 2 mol), en THF (1 l) a 0°C, se le añadió lentamente una mezcla de n-butilamina (198 ml, 2 mol) y trietilamina (279 ml, 2 mol) a lo largo de 4 h. Durante la adición, se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. Tras la adición, se agitó la mezcla a 0°C durante 12 h. Se trató la mezcla de reacción con EtOAc (1 l) y agua (1 l). Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con salmuera (se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 2) dos veces y agua una vez. Se trató la fase orgánica con éter (2,5 l). Tras agitar, se recogió el sólido generado mediante filtración dando 400 g del producto deseado. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 3,29 (q, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 257,0 [MH]<sup>+</sup>.

15  
20

Compuesto 73b. A una mezcla de 73a (339 g, 1,32 mol) y ácido homovanílico (244 g, 1,34 mol) en DMSO (1 l), se le añadió carbonato de cesio (947 g, 2,9 mol). Se calentó la mezcla hasta 65°C. Tras 1 h de calentamiento, se añadieron 100 g más de carbonato de cesio y 200 ml de DMSO. Dos horas más tarde se añadieron otros 100 g de carbonato de cesio y 200 ml de DMSO. Se continuó calentando y agitando durante 6 h más. Tras enfriar, se añadieron EtOAc (3 l) y agua (2 l) y se acidificó la mezcla con HCl concentrado hasta pH 2. Durante la acidificación, se mantuvo la temperatura por debajo de 30°C. Se separó la fase acuosa, y se calentó la fase orgánica hasta 50°C y se lavó con salmuera (se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 2) dos veces y agua una vez. Se enfrió la fase orgánica hasta 0°C y se recogió el cristal formado y se lavó con el 50% de EtOAc/hexano. Se concentraron las aguas madres y se recrystalizó el residuo en EtOAc caliente. Rendimiento de 480 g. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,27 (q, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 403,1 [MH]<sup>+</sup>.

25

Compuesto 73c. Se añadió Pd/C (15 g, húmedo al 10%) a 73b (402 g, 1 mol) en NaOH 1 N (1 l, 1 mol) y agua (0,2 l). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno (40 psi) durante 3 h a t.a. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite, y se lavó el Celite con agua (1 l). Se neutralizó el filtrado añadiendo lentamente HCl 2 N (0,5 l) al filtrado que se agitó vigorosamente. Se recogió el polvo fino generado mediante filtración dando 365 g del producto deseado. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (sa, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 5,00 (sa, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,21 (q, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 373,2 [MH]<sup>+</sup>.

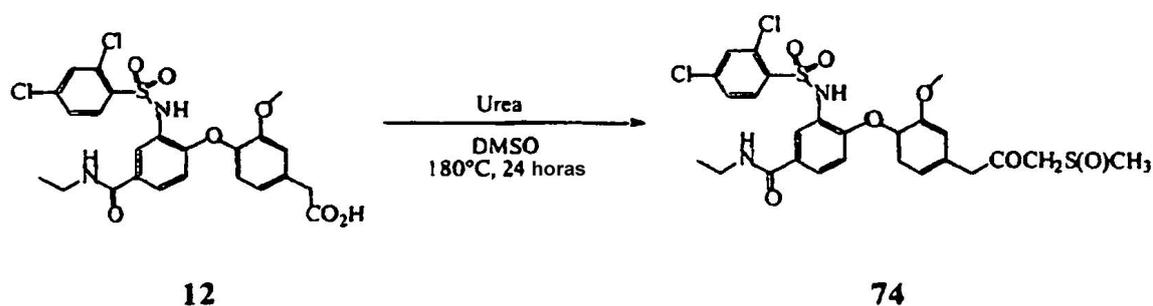
30

Compuesto 73d. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (22,4 ml) a una disolución con agitación de 73c (150 g) en metanol (800 ml) a t.a. Se calentó entonces la mezcla hasta 60°C durante 5 h. Se eliminó a vacío la mayor parte del metanol y se recogió el residuo mediante EtOAc (800 ml) y se neutralizó mediante carbonato de sodio saturado. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (400 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron dando el producto deseado con rendimiento cuantitativo. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,05 (sa, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 387,2 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplo 73. Se añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (112 g, 455 mmol) a una mezcla de 73d (135 g, 350 mmol) y 2,6-lutidina (57 ml, 490 mmol) en THF (500 ml) a t.a. Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 12 h. Tras enfriar hasta t.a., se añadió agua (300 ml) y NaOH 10 N (180 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h, se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (1 l). Se lavó la fase orgánica con salmuera (se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 2) tres veces, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se trató el residuo con DCM (300 ml), se agitó y se recogió mediante filtración. Entonces se recristalizó el producto en EtOH caliente (95%) (400 ml) dando 120 g de producto deseado. Se concentraron las aguas madres y se purificó el residuo usando el método dando 30 g de producto deseado. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (sa, 1H), 10,2 (sa, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,23 (q, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 581,1 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplo 74 (Compuesto de referencia)

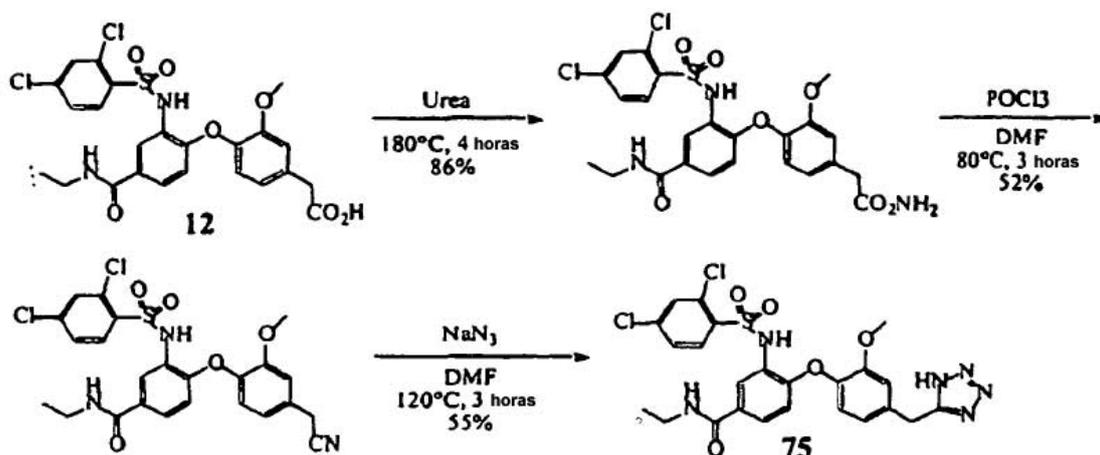
Esquema 24



5 3-(2,4-Dicloro-bencenosulfonilamino)-*N*-etil-4-[4-(3-metanosulfonil-2-oxo-propil)-2-metoxi-fenoxi]-benzamida (74). Se preparó el ejemplo 74 a partir del ejemplo 12 según el esquema 24. 400 MHz <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 2,16 Hz, 1H), 7,40 (d, J=1,88 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,44, 1,88 Hz, 1H), 6,92 (d, J=1,76 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,08 Hz, 1H), 6,55 (d, J=8,56 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,24 (dd, J=7,24, 7,24 Hz, 3H). CLEM (ES-) m/z 611 (M-1).

Ejemplo 75 (Compuesto de referencia)

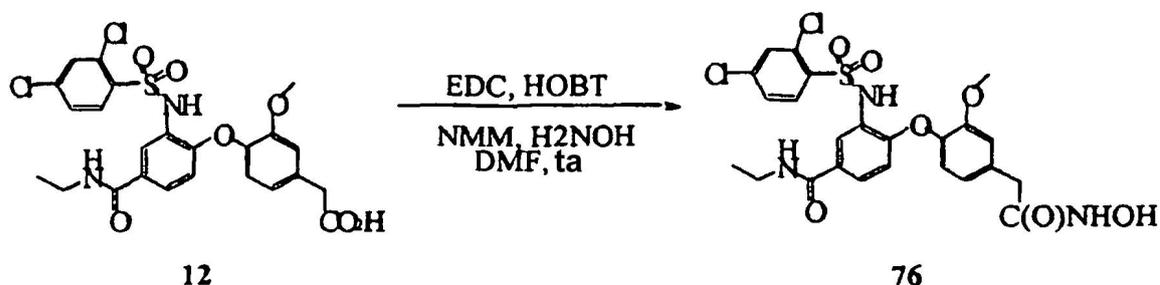
10 Esquema 25



15 Se preparó 3-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-*N*-etil-4-[2-metoxi-4-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-benzamida (75) según el esquema 25. 400 MHz <sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ: 8,60 (s a, 1H), 8,04 (d, J=2,12 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,61 (d, J=2,04 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,60, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,48, 2,12 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,16 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=8,12, 2,16 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,16 Hz, 1H), 6,48 (d, J=8,52 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 1,16 (dd, J=7,16, 7,16 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 578 (M+1).

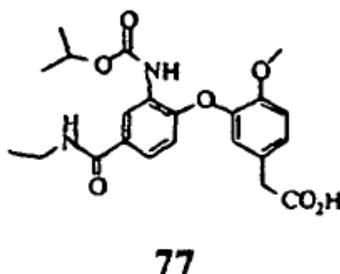
Ejemplo 76 (Compuesto de referencia)

Esquema 26



5 Se preparó 3-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-*N*-etil-4-(4-hidroxi-carbamoilmetil-2-metoxi-fenoxi)-benzamida (76) según el esquema 26. 400 MHz <sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ: 10,2 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,06 (d, J=2,04 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,52 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,64, 2,12 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,52, 2,08 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (dd, J=8,08, 1,76 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,04 Hz, 1H), 6,45 (d, J=8,56 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,14 (dd, J=7,20, 7,20 Hz, 3H). CLEM (ES-) m/z 567 (M-1).

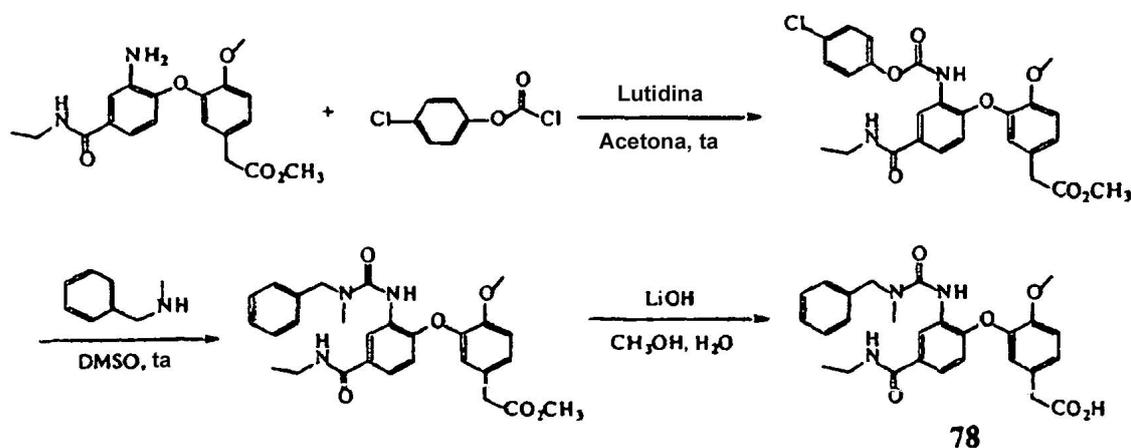
Ejemplo 77 (Compuesto de referencia)



10 Ácido [3-(4-etilcarbamoil-2-isopropoxycarbonylamino-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-acético (77). 400 MHz <sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ: 10,9 (s a, 1H), 8,63 (d, J=2,07 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,46 (dd, J=8,52, 2,19 Hz, 1H), 7,20 9dd, J=8,35, 2,16 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,10, 1H), 7,13 (d, J=8,39 Hz, 1H), 6,69 (d, J=8,51 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,25 Hz, 6H), 1,19 (dd, J=7,13, 7,13 Hz, 3H). CLEM (ES-) m/z 429 (M-1).

Ejemplo 78 (Compuesto de referencia)

15 Esquema 27

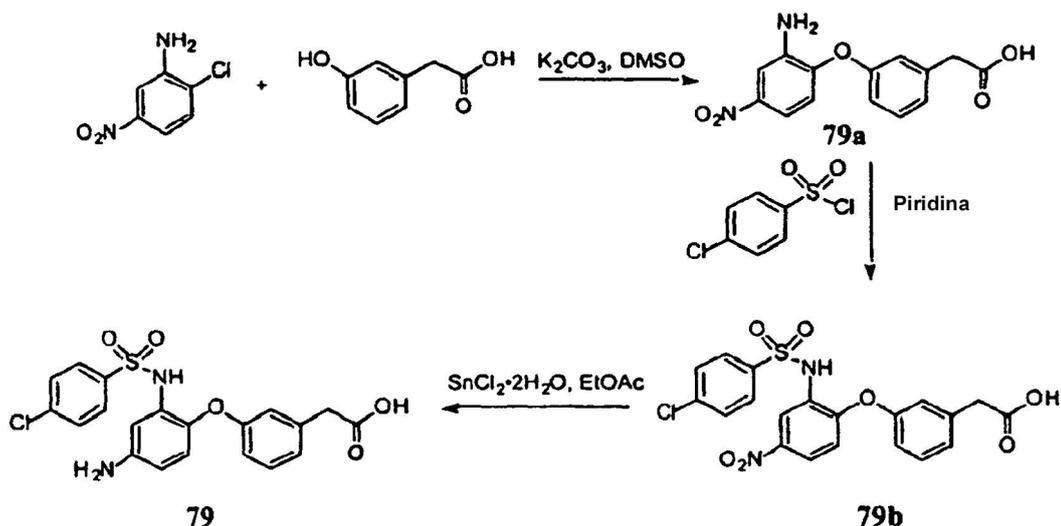


Se preparó ácido [3-[2-(3-bencil-3-metil-ureido)-4-etilcarbamoil-fenoxi]-4-metoxi-fenil]-acético (78) según el esquema

27. 400 MHz  $^1\text{H-RMN}$  (acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 10,9 (s a, 1H), 8,72 (d,  $J=2,18$  Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (dd,  $J=8,51, 2,21$  Hz, 1H), 7,18-7,35 (m, 6H), 7,11 (d,  $J=8,18$  Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,67 (d,  $J=8,49$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,19 (dd,  $J=7,11, 7,11$  Hz, 1H). CLEM (ES-)  $m/z$  490 (M-1).

Ejemplo 79 (Compuesto de referencia)

5 Esquema 28



10 Ácido 3-(2-amino-4-nitrofenoxi)fenilacético (79a). Se calentó una mezcla de 2-fluoro-5-nitroanilina (3,1 g, 20 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3-hidroxifenilacético (3,04 g, 20 mmol, 1,0 equiv.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,9 g, 50 mmol, 2,5 equiv.) en 20 ml de DMSO hasta  $130^\circ\text{C}$  y se agitó a esa temperatura durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en ácido cítrico acuoso. Se extrajo dos veces la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó el extracto orgánico combinado con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío dando una espuma de color marrón oscuro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando 4,3 g de 1 como un sólido de color amarillo. EM (ESI $^+$ ): 289,0 (M+H).

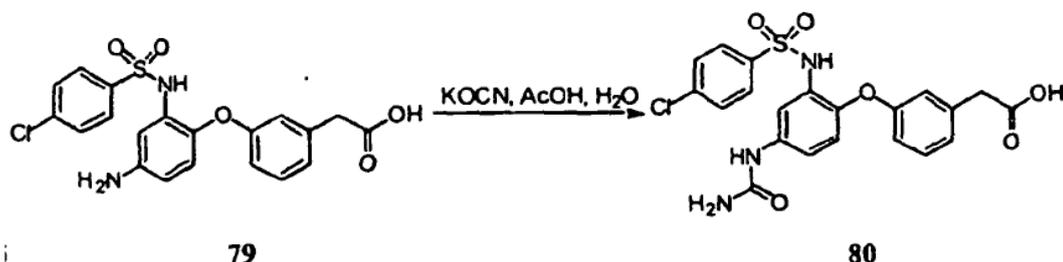
15 Ácido 3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)-4-nitrofenoxi]fenilacético (79b). A una disolución de 79a (4,3 g, 14,9 mmol, 1,0 equiv.) en 20 ml de piridina, se le añadió cloruro de 4-clorosulfonilo (3,67 g, 17,4 mmol, 1,2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con 100 ml de EtOAc y se lavó dos veces con 100 ml de ácido cítrico acuoso al 10%, una vez con 50 ml de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío dando un sólido de color marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando 6,2 g de 79b como un sólido de color amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,45 (s a, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7,60 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7,33 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,77 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 6,64 (m, 3H), 3,58 (s, 2H). EM (ESI-): 461,1 (M-H).

25 Ácido 3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)-4-aminofenoxi]fenilacético (79). A una disolución de 79b (5,5 g, 11,9 mmol, 1,0 equiv.) en 50 ml de EtOAc se le añadió  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (8,04 g, 35,6 mmol, 3,1 equiv.). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en 50 ml de agua. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado para ajustar el valor de pH de la mezcla a 3. Se filtró la mezcla a través de Celite para eliminar precipitados sólidos. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavó el extracto de EtOAc con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío dando un sólido de color pardo claro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando 79 como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,41 (s a, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,635 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,449 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,34 (dd,  $J=8,4, 2,4$  Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); EM (ESI-): 431,1 (M+H).

30

Ejemplo 80 (Compuesto de referencia)

Esquema 29

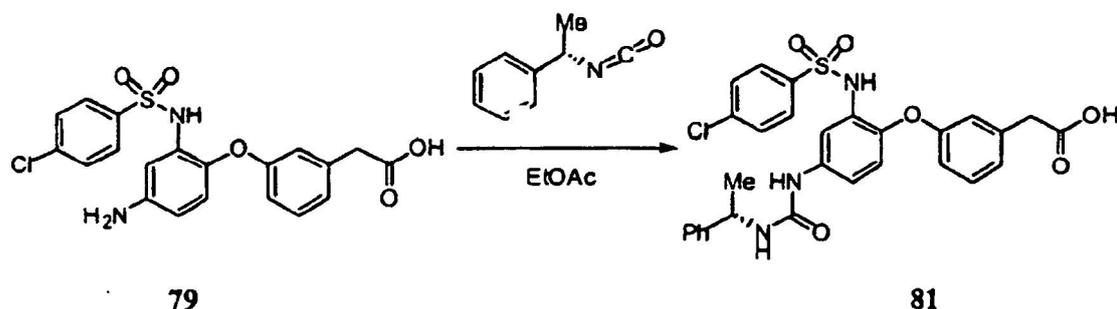


5 Ácido 3-(2-(4-clorofenilsulfonilamino)-4-ureido-fenoxi]fenilacético (80). A una disolución de 79 (86 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) en 0,4 ml de AcOH, se le añadió cianato de potasio (32 mg, 0,4 mmol, 2 equiv.), seguido por 0,2 ml de agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a vacío dando una espuma de color amarillo. Se disolvió la espuma en una cantidad mínima de EtOAc y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando 26 mg de 80 como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,35 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,49 (s, 2H); EM (ESI<sup>+</sup>): 476,0 (M+H).

10

Ejemplo 81 (Compuesto de referencia)

Esquema 30

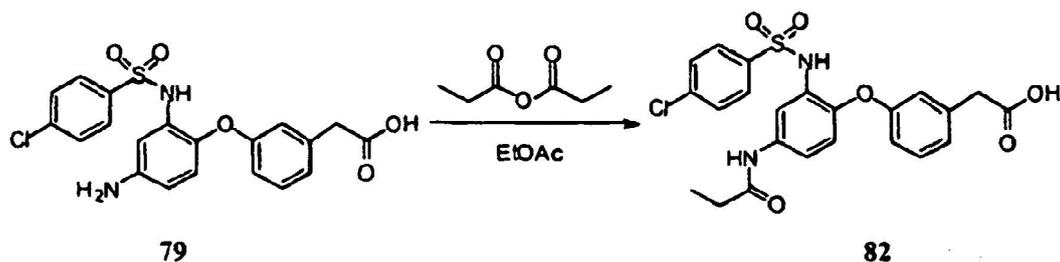


15 Ácido (S)-3-(2-(4-clorofenilsulfonilamino)-4-[3-(1-feniletil)ureido]-fenoxy]fenilacético (81). A una disolución de 79 (60 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) en 0,4 ml de EtOAc, se le añadió (S)-isocianato de 1-feniletilo (31 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 h, y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice para su purificación. El producto, 81, era un sólido de color blanco (21 mg). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,33 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 3H); EM (ESI<sup>+</sup>): 580,1 (M+H).

20

Ejemplo 82 (Compuesto de referencia)

Esquema 31

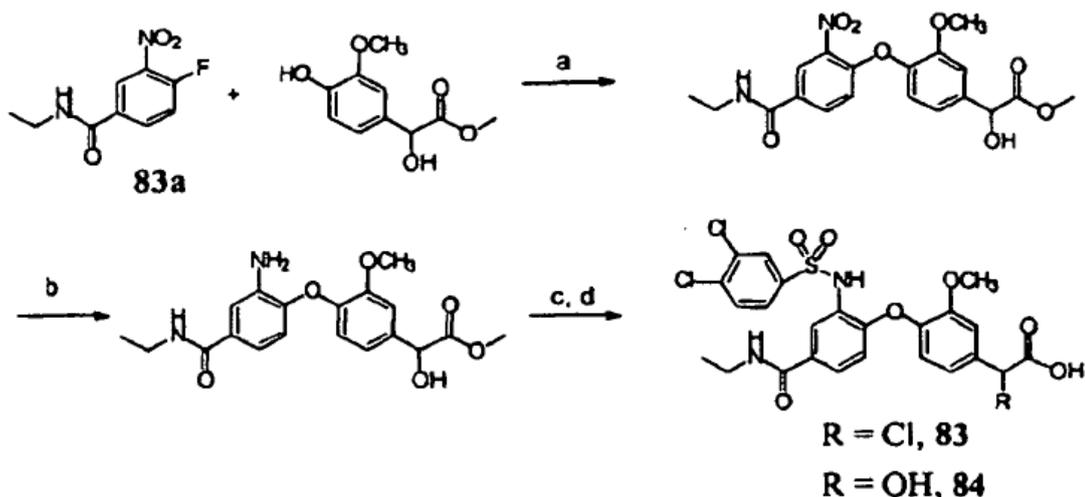


Ácido 3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)-4-propionilamino-fenoxi]fenilacético (82). A una disolución de 79 (60 mg,

62

0,14 mmol, 1,0 equiv.) en 1,0 ml de EtOAc, se le añadió anhídrido propiónico (27 mg, 0,21 mmol, 1,5 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice para su purificación. El producto, 82, era un sólido de color blanco (38 mg).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,35 (s a, 1H), 10,05 (s a, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,41 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,39 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,30 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 1,07 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H); EM (ESI $^+$ ): 489,2 (M+H).

Ejemplos 83 y 84 (Compuestos de referencia)

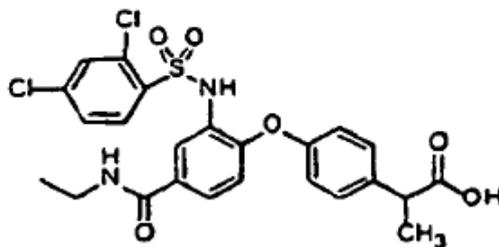


Esquema 32. a.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , durante la noche; b.  $\text{Fe}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 3 h; c. Cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo, 2,6-lutidina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , durante la noche; d.  $\text{LiOH/THF}$ ,  $\text{MeOH}$  y agua, t.a., 2 h.

Se preparó el ejemplo 83 según el esquema 32.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,27 (s a, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 583,0 [MH] $^+$ .

Se preparó el ejemplo 84 según el esquema 32.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,14 (s a, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 569,0 [MH] $^+$ .

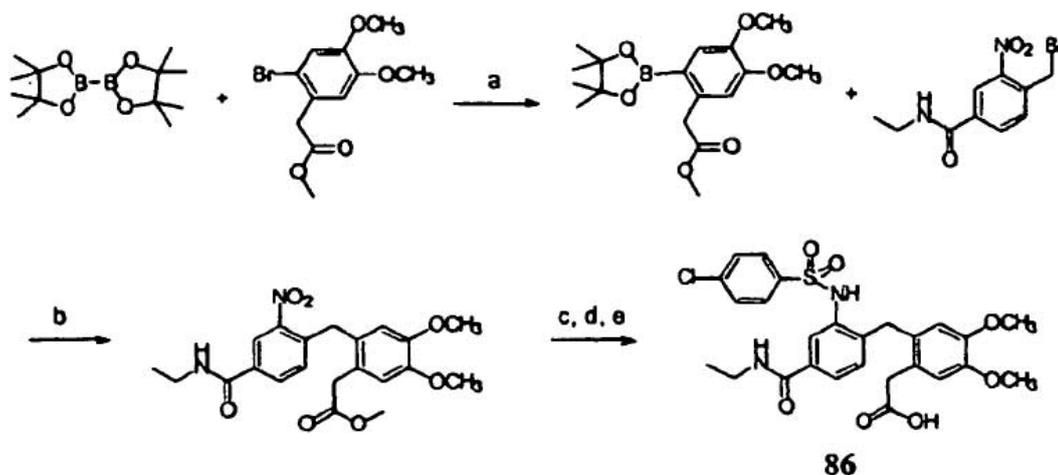
Ejemplo 85 (Compuesto de referencia)



**85**

Se preparó el ejemplo 85 a partir de éster metílico del ácido 2-(4-hidroxifenil)propiónico siguiendo el procedimiento descrito para 84.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,15 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,49 (t a,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,67 (d a,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 2,0, 8,5$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,67 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 1,38 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 537,1 [MH] $^+$ .

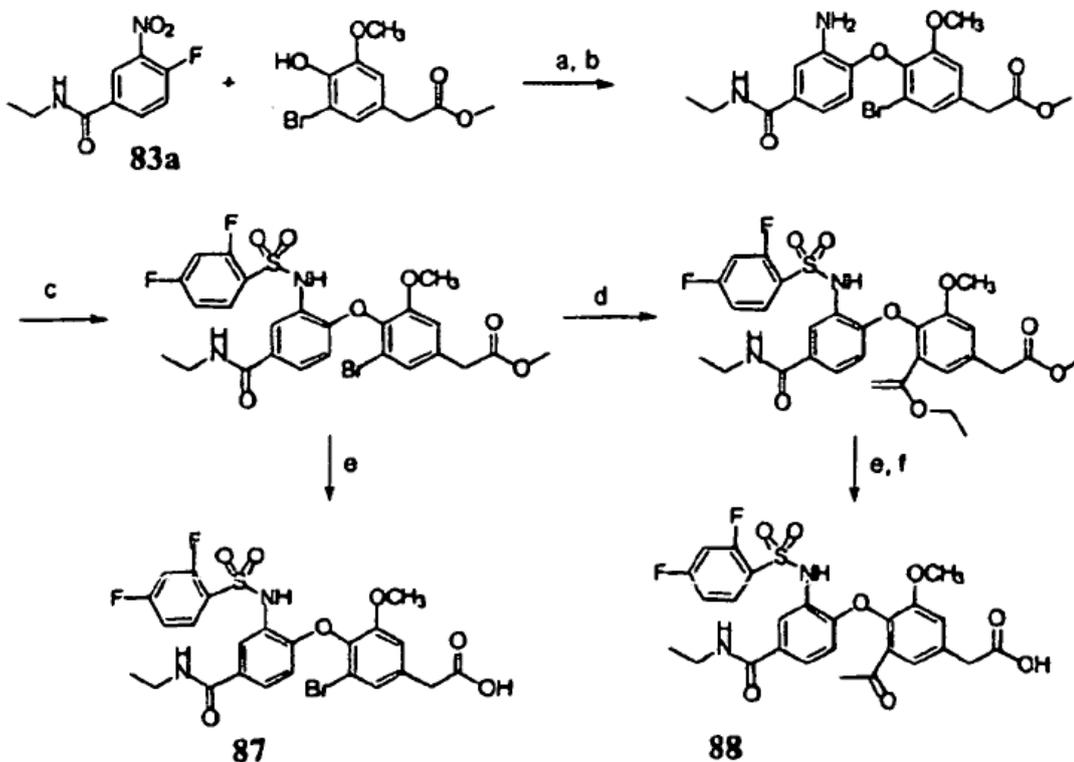
Ejemplo 86 (Compuesto de referencia)



Esquema 33. a PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc, DMSO, 80°C, durante la noche; b. PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, 80°C, durante la noche; c. Fe, AcOH, 60°C, 3 h; d. Cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante la noche; e. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., 2 h.

- 5 Se preparó el ejemplo 86 según el esquema 33. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,3 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,68 (m, 5H), 7,53 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 547,0 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplos 87 y 88



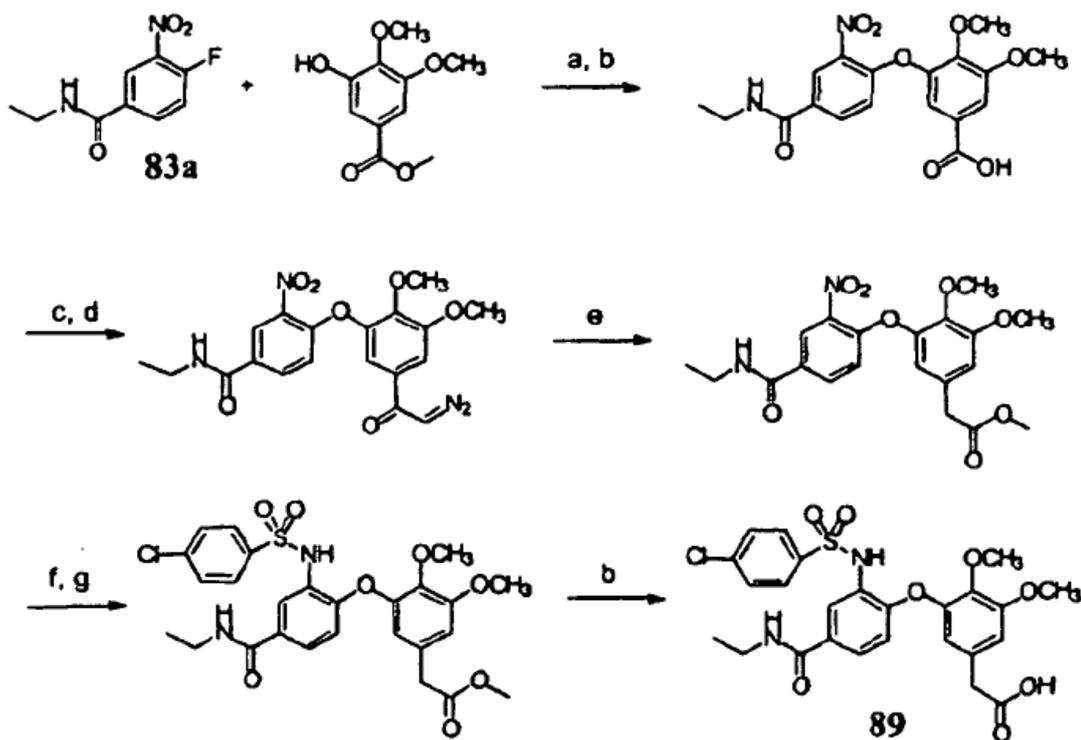
- 10 Esquema 34. a. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 60°C, durante la noche; b. Fe, AcOH, 60°C, 3 h; c. Cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante la noche; d. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, tributil(1-etoxivinil)estaño, tolueno, refluxo, 6 h; e. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., 2 h; f. HCl 2 N, 5 minutos.

Se preparó el ejemplo 87 según el esquema 34. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,6

Hz, 1H), 6,28 (t a,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 599,0 [MH]<sup>+</sup>.

5 Se preparó el ejemplo 88 según el esquema 34. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,42 (t a,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,53 (d a,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,44 (t a,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 563,0 [MH]<sup>+</sup>.

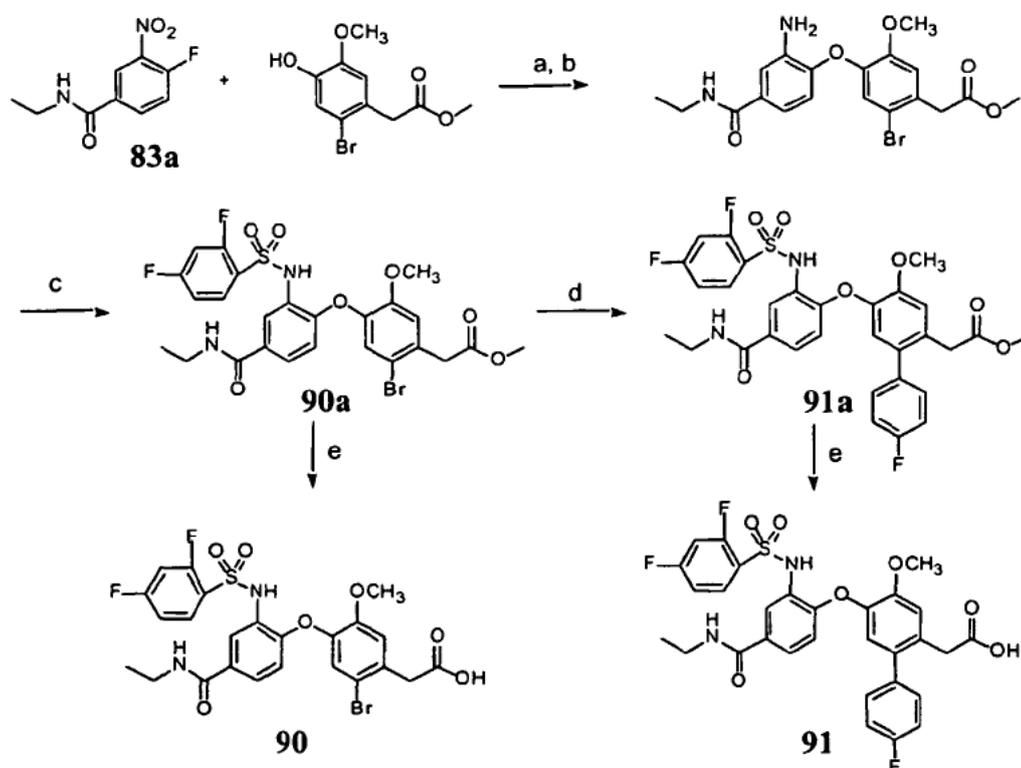
Ejemplo 89 (Compuesto de referencia)



10 Esquema 35. a. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 60°C, durante la noche; b. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., 2 h; c. Cloruro de tionilo, 80°C, 6 h; d. TMSCHN<sub>2</sub>, TEA, THF/CH<sub>3</sub>CN; e. Benzoato de plata, MeOH, t.a., 2 h; f. Fe, AcOH, 60°C, 3 h; g. Cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante la noche.

15 Se preparó el ejemplo 89 según el esquema 35. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,43 (t a,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,57 (dd,  $J = 2,2, 8,6$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,97 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI<sup>+</sup>) 549,0 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplos 90 y 91

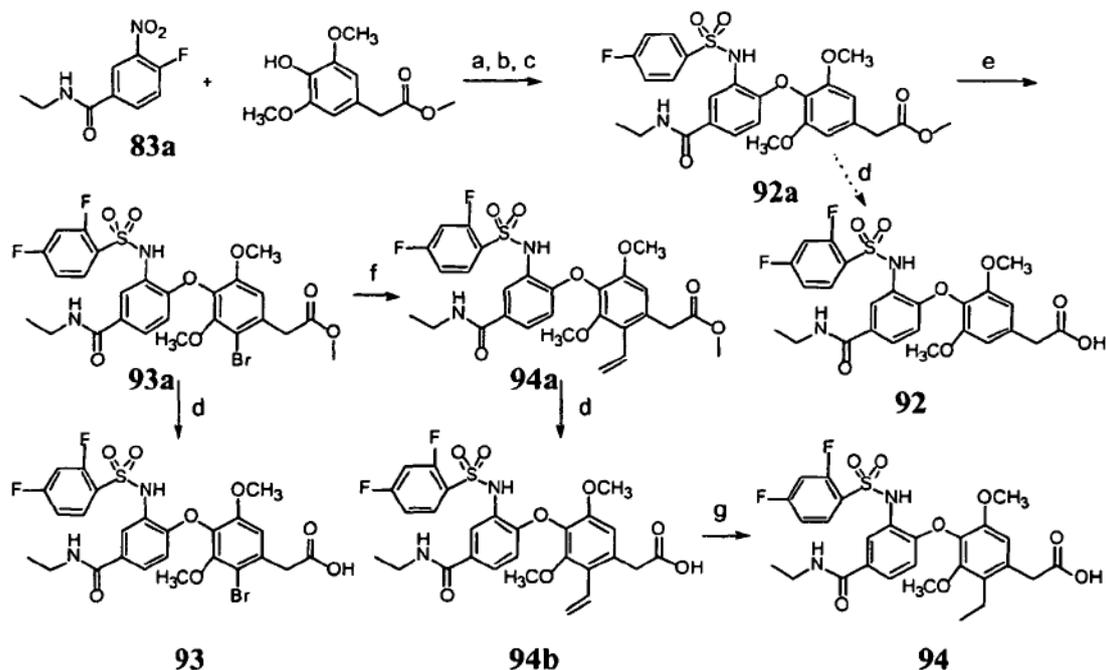


Esquema 36. a.  $K_2CO_3$ , DMSO,  $60^\circ C$ , durante la noche; b. Fe, AcOH,  $60^\circ C$ , 3 h; c. Cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, 2,6-lutidina,  $CH_2Cl_2$ , durante la noche; d.  $Pd(PPh_3)_4$ , ácido 4-fluorofenilborónico,  $Na_2CO_3$ , DME,  $85^\circ C$ , 6 h; e. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., 2 h.

5 Se preparó el ejemplo 90 según el esquema 36.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 599,0 [MH] $^+$ .

10 Se preparó el ejemplo 91 según el esquema 36.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (d a,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 6,99 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,51 (dd,  $J = 2,0, 8,6$  Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 615,0 [MH] $^+$ .

Ejemplos 92-94



Esquema 37. a.  $K_2CO_3$ , DMSO,  $60^\circ C$ , durante la noche; b. Fe, AcOH,  $60^\circ C$ , 3 h; c. Cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, 2,6-lutidina,  $CH_2Cl_2$ , durante la noche; d. LiOH/THF, MeOH y agua, t.a., 2 h; e.  $Br_2$ , AcOH, t.a., durante la noche; f.  $Pd(PPh_3)_4$ , tributil(vinil)estaño, tolueno, reflujo, 6 h; g.  $H_2$ , PdC, EtOH, t.a., 2 h.

5 Se preparó el ejemplo 92 según el esquema 37.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,37 (t a,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (dt,  $J = 2,0, 8,6$  Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,26 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,58 (s, 8H), 3,25 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 551,1 [MH] $^+$ .

10 Se preparó el ejemplo 93 según el esquema 37.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,41 (t a,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,21 (dt,  $J = 1,8, 8,6$  Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 629,0 [MH] $^+$ .

Compuesto 94b.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,39 (t a,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (dd,  $J = 11,8, 17,9$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,55 (dd,  $J = 2,0, 17,9$  Hz, 1H), 5,45 (dd,  $J = 2,0, 11,8$  Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 577,0 [MH] $^+$ .

15 Se preparó el ejemplo 94 según el esquema 37.  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,88 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,31 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,04 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI $^+$ ) 579,2 [MH] $^+$ .

Ejemplo 95

20 *Ensayo de unión a CRTH2 humano*

Se generó ADNc de CRTH2 humano de longitud completa mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando ADN genómico humano como molde y se clonó posteriormente en pCDNA3.1(+) (Invitrogen), generando el plásmido de expresión de CRTH2 pHLT124. Se transfectó el plásmido en células 293, que expresan normalmente CRTH2, usando reactivos Lipofectamine $^{\text{TM}}$  (Gibco/BRL). Se añadió G418 (800 mg/ml) al cultivo 48 h después de la transfección y se mantuvieron las células bajo selección durante 3 semanas para garantizar que todas las células supervivientes expresaban CRTH2 de manera estable. Estas células se etiquetan como 293(124) a continuación en el presente documento.

30 Se realizó el ensayo de unión de  $^3H$ -PGD $_2$  usando células 293(124). En resumen, se lavaron las células y se suspendieron en RPMI que contenía BSA al 0,5% y HEPES 20 mM. Cada ensayo contenía 25.000 células, la cantidad apropiada de compuesto de prueba cuando era necesario y una mezcla de  $^3H$ -PGD $_2$  1 nM (Amersham Pharmacia Biotech) y 30 nM de PGD $_2$  sin etiquetar (Cayman Chemicals) en 200 ml de volumen final. Se incubó la

mezcla de células a temperatura ambiente durante 2,5 h con agitación y se separaron las células de la <sup>3</sup>H-PGD<sub>2</sub> libre y se transfirieron a una placa de filtro usando un colector de células. Se midió la radioactividad unida a las células en un contador de centelleo líquido. Se determinó la unión no específica en presencia de 10 mM de PGD<sub>2</sub> sin etiquetar.

- 5 Puede evaluarse la modulación de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> por los compuestos de prueba mediante otros ensayos *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos de tales ensayos incluyen la medición de los niveles de segundos mensajeros (por ejemplo, AMPc, IP<sub>3</sub> o Ca<sup>2+</sup>), el flujo de iones, los niveles de fosforilación y los niveles de transcripción. Pueden usarse polipéptidos de CRTH2 que se producen de manera natural o recombinantes y/u otros péptidos de receptores de PGD<sub>2</sub> y la proteína puede aislarse, expresarse en una célula, expresarse en una membrana derivada de una célula, expresarse en un tejido o en un animal. También puede examinarse la transducción de señales *in vitro* con reacciones en estado sólido o soluble, usando una molécula quimérica tal como un dominio extracelular de un receptor unido covalentemente a un dominio de transducción de señales heterólogo, o un dominio extracelular heterólogo unido covalentemente al dominio transmembrana y/o citoplásmico de un receptor. También puede examinarse la amplificación génica. Además, pueden usarse dominios de unión a ligando de la proteína de interés *in vitro* en reacciones en estado sólido o soluble para analizar la unión a ligando.
- 10
- 15 También pueden examinarse interacciones CRTH2-proteína G u otro receptor de PGD<sub>2</sub>-proteína G mediante, por ejemplo, análisis de la unión de la proteína G al receptor o su liberación del receptor.

Compuestos a modo de ejemplo de la invención presentaron valores de CI<sub>50</sub> tal como se muestra en la tabla I en el ensayo de unión a ligando descrito anteriormente.

TABLA I

20 Ejemplo de actividad de CRTH2.

N.º de ejemplo	CI <sub>50</sub> de la unión a CRTH2
1	++
2	++
3	++
4	+
5	++
10	+++
12	+++
17	++
18	+++
31	+
33	++
35	+++
36	++
63	++
64	+++
67	+++
70	+++
73	+++
75	+++
77	++

+CI<sub>50</sub>>15 µM

++ 15 mM>CI<sub>50</sub>>1 µM

+++ CI<sub>50</sub><1 µM

Ejemplo 96

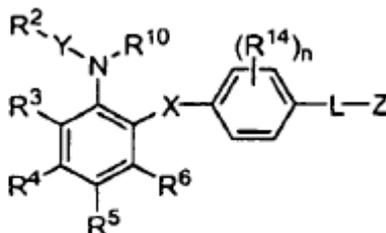
25 *Ensayos de AMP cíclico sobre la función de DP humano*

- Se realizan ensayos de AMP cíclico sobre la función de DP humano usando plaquetas humanas (AllCells, Berkeley, CA) y el sistema de ELISA para AMPc Tropix de 96 pocillos (Applied Biosystems) siguiendo el manual del fabricante. En resumen, se diluye 1:3 el plasma rico en plaquetas humanas (PRP) con plasma humano y se incuba con 1 mM del inhibidor de fosfodiesterasas 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX, Sigma) a 37°C durante 20 min., para evitar la hidrólisis del AMPc. Se mezclan 1:1:1 20 µl de la muestra de PRP anterior con el compuesto de prueba y PGD<sub>2</sub> (ambos preparados en el tampón de ensayo con una concentración de DMSO <1%) en una placa de 96 pocillos. El tampón de ensayo puede ser medio libre de OPTI (Gibco BRL). Tras 20 min. de incubación a 37°C, se añaden 20 µl de tampón de lisis del kit a cada pocillo de la mezcla y se incuba entonces la placa a temperatura ambiente durante
- 30

10 min. con agitación moderada y a 37°C durante 10 min. Tras la lisis de las células, se transfieren entonces 60  $\mu$ l del lisado celular junto con 30  $\mu$ l del conjugado de AMPc-AP diluido y 60  $\mu$ l de anticuerpo anti-AMPc a una placa de ensayo del kit y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 30 min. con agitación. Se lava entonces la placa con tampón de lavado y se incuba con 100  $\mu$ l por pocillo de disolución de sustrato/potenciador a temperatura ambiente durante 60 min. Se mide la intensidad de la señal luminosa, que es inversamente proporcional al nivel de AMPc en cada muestra, en un luminómetro (CLIPR, Dynamic Devices). La concentración final de plasma humano en el ensayo descrito anteriormente es de aproximadamente el 33%. También se realizaron ensayos usando plaquetas lavadas (preparadas centrifugando el PRP a 2000 rpm durante 15 min. y resuspendiendo las plaquetas en el tampón de ensayo), o en presencia de más de aproximadamente el 33% de plasma humano preparando también el compuesto de prueba y/o disolución de PGD<sub>2</sub> en plasma humano.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (XVII):

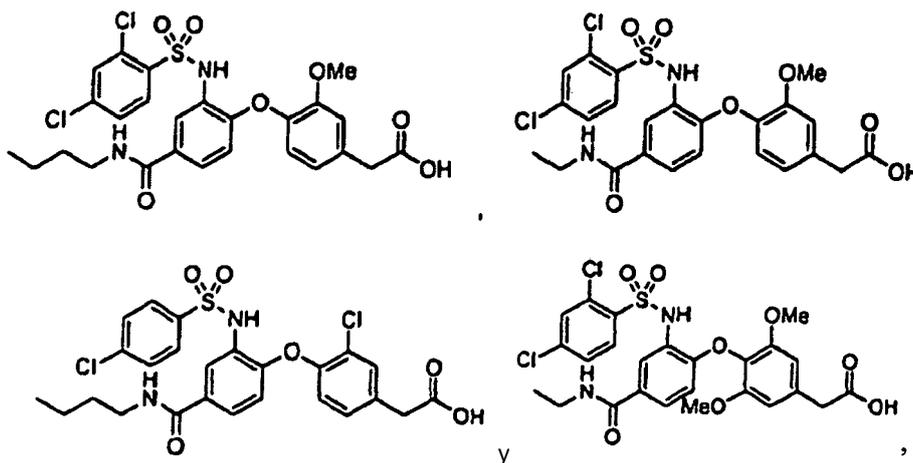


XVII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 5 Y es  $-S(O)_2-$ ;
- X es  $-O-$ ;
- $R^2$  es un anillo de benceno sustituido o no sustituido;
- $R^3$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-OR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-alquilen (C_1-C_4)-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$ ,  $-S(O)_kNR'R''$ ,  $-OC(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-N(R''')C(O)NR'R''$ ,  $-N(R'')C(O)R'$  y  $-N(R'')C(O)OR'$ ;
- 10  $R^4$  es  $-C(O)NH-$ alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-alquilen (C_1-C_4)-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$ ,  $-S(O)_kNR'R''$ ,  $-OC(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-N(R''')C(O)NR'R''$ ,  $-N(R'')C(O)R'$  y  $-N(R'')C(O)OR'$ ;
- 15  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_mR'$  y  $-S(O)_kNR'R''$ ;
- L es un enlace divalente de alquileno ( $C_1-C_6$ );
- 20 Z es  $-CO_2R^{12}$ ;
- $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), heteroalquilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, arilalquilo ( $C_1-C_4$ ) y heteroarilo;
- cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R'$  y arilo;
- 25 cada  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), arilo y arilalquilo ( $C_1-C_4$ );
- cada subíndice k es independientemente 0, 1 ó 2;
- cada subíndice m es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y
- el subíndice n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 30 en el que en término "alquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono designado; y en el que además
- el término "heteroalquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados O, N, Si y S, y en el que además cuando se usa un prefijo tal como ( $C_2-C_8$ ) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de carbono pretende incluir los heteroátomos también.
- 35

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -OC(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -N(R''')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' y -N(R'')C(O)OR'.
- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido y al menos un sustituyente en el anillo de benceno se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -CN y -NO<sub>2</sub>.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido con al menos un halógeno.
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido con al menos un cloro.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)NR'R'', -N(R''')C(O)NR'R'', -N(R'')C(O)R' y -N(R'')C(O)OR'.
- 15 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido y al menos un sustituyente en el anillo de benceno se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -CN y -NO<sub>2</sub>.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>10</sup> es hidrógeno.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 20 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de benceno sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de cloro.
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que -L-Z tomados juntos son -CH<sub>2</sub>COOH.
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que el subíndice n es 1 ó 2.
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R<sup>14</sup> es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>.
- 25 14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno hidrógeno.
15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula se selecciona del grupo que consiste en



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 16. Composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como medicamento.
- 35 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis

múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal y urticaria.

- 5 19. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado sensible a la modulación de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>.
- 10 20. Compuesto para su uso según la reivindicación 19, en el que dicha enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal y urticaria.
- 15 21. Compuesto para su uso según la reivindicación 18 o la reivindicación 20, debiéndose administrar dicho compuesto por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica.
22. Compuesto para su uso según la reivindicación 18 o la reivindicación 20, debiéndose administrar dicho compuesto en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 20 23. Compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que dicho segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un corticosteroide, un análogo de corticosteroide, una antihistamina, un agonista  $\beta_2$ , cromolina y un antagonista de leucotrieno.
24. Compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que dicho segundo agente terapéutico es útil para tratar asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, eritema, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal o urticaria.
- 25 25. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la modulación de la función de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> en una célula.
26. Compuesto para su uso según la reivindicación 25, en el que dicho compuesto modula DP.
27. Compuesto para su uso según la reivindicación 25, en el que dicho compuesto es un antagonista de CRTH2.
- 30 28. Compuesto para su uso según la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es un antagonista de DP.