

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 987**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/08</b>	(2006.01) <b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/34</b>	(2006.01) <b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/42</b>	(2006.01) <b>A61P 17/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/48</b>	(2006.01)	
<b>C07D 215/38</b>	(2006.01)	
<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)	
<b>C07D 235/08</b>	(2006.01)	
<b>C07D 277/82</b>	(2006.01)	
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 215/227</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2008 E 08743426 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2164828**

54 Título: **Compuestos como moduladores de receptores de PGD2 y/o CRTH2 y su uso para tratar asma e inflamación alérgica**

30 Prioridad:

**02.05.2007 US 927545 P**

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

**13.05.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW;  
JOHNSON, MICHAEL G.;  
LI, AN-RONG;  
LIU, JIWEN;  
LIVELY, SARAH E.;  
MEDINA, JULIO C.;  
SHEN, WANG;  
WANG, XUEMEI y  
WANG, YINGCAI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 402 987 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

Compuestos como moduladores de receptores de PGD<sub>2</sub> y/o CRTH2 y su uso para tratar asma e inflamación alérgica

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos útiles para tratar enfermedades y estados inflamatorios y relacionados con la inmunidad. Los compuestos son moduladores de receptores de prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) incluyendo receptores CRTH2 y DP.

Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) desempeñan importantes papeles 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 de GPCR. Respuestas inmunitarias exageradas o mal dirigidas son responsables de muchas enfermedades inflamatorias y de hipersensibilidad que, si se dejan sin tratar, pueden dar como resultado daño tisular u orgánico, dolor y/o pérdida de función. La inflamación tisular está implicada en gran medida en la patogénesis de tales enfermedades, de las cuales 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.

Las prostaglandinas son mediadores inflamatorios derivados de lípidos que reclutan macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos de sangre periférica a tejidos dañados o inflamados. Además, las prostaglandinas, dependiendo del tipo de célula diana, pueden inducir o inhibir la movilización de Ca<sup>2+</sup> intracelular, la producción de AMPc, la agregación plaquetaria, la agregación de leucocitos, la proliferación de células T, la migración de linfocitos, la quimiotaxis de células Th2, la secreción de IL-2 e IL-1a 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 reproductivos. Las prostaglandinas ejercen sus efectos interaccionando con GPCR específicos.

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 las respuestas de asma y alérgicas, se libera PGD<sub>2</sub> en grandes cantidades. Se ha establecido bien el papel de PGD<sub>2</sub> en el inicio y mantenimiento de la inflamación alérgica 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).

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, DP se expresa 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<sup>2+</sup> intracelular, y se cree que inhibe la agregación plaquetaria y la migración celular e induce la relajación de diversos músculos lisos. DP está acoplado principalmente a proteína G<sub>αs</sub>.

Significativamente, en un modelo de asma inducido por OVA, ratones DP<sup>-/-</sup> presentaban síntomas de asma reducidos, por ejemplo, infiltración celular reducida de eosinófilos y linfocitos en fluido BAL, niveles reducidos de citocina Th2 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 de pulmón 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 observó en ratones deficientes en DP.

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 celulares asociados con inflamación alérgica tales como eosinófilos, basófilos y células Th2. Se ha mostrado que la activación de CRTH2 induce la movilización de Ca<sup>2+</sup> intracelular y la infiltración de células Th2, eosinófilos y basófilos.

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). A diferencia de DP, se ha mostrado que CRTH2 se acopla principalmente a proteína G<sub>αi</sub>.

El documento WO-A-2004/058164 da a conocer moduladores de la inflamación alérgica y el asma. Los moduladores son derivados de fenilo sustituidos con bencenosulfonilamino.

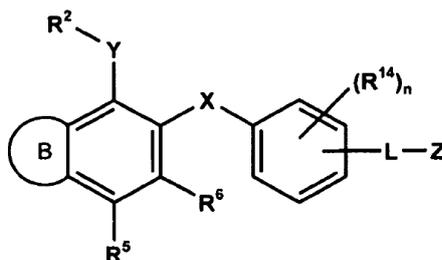
Estas observaciones sugieren que CRTH2 y DP pueden funcionar independientemente regulando aspectos de la inflamación alérgica.

La creciente incidencia 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 métodos útiles para tratar o prevenir estados y trastornos asociados con procesos de inflamación. En particular, la invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos útiles para tratar o prevenir asma, enfermedades alérgicas, estados inflamatorios, cáncer e infección viral.

La invención proporciona un compuesto de fórmula II:



II

- 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- B es un anillo de 5 ó 6 miembros condensado que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; opcionalmente, B está sustituido con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, oxo, -OR', -CONR'R'', -N(R'')C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CN, arilo o heteroarilo;
- 15 X es un enlace divalente seleccionado de -O-, -S(O)<sub>k</sub>-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -C(O)-, -NR<sup>8</sup>- y -C(NR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-;
- Y es un enlace divalente seleccionado de -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NMe-, -C(O)NH-, -NH-, -NHCO<sub>2</sub>- y -NHC(O)-NMe-;
- Z es -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o heteroarilo;
- L es un enlace divalente seleccionado de metileno, etileno, clorometileno, hidroximetileno y metilmetileno;
- 20 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 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', -N(R'')S(O)<sub>k</sub>R' o -N(R'')C(O)OR'';
- 25 R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente 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)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R' o -S(O)<sub>k</sub>NR'R'';
- R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR' o -NR'R'';
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilo;
- 30 cada R<sup>14</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), -OR', -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R' o arilo;
- R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR' o -NR'R'';
- cada R', R'' y R''' es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 35 el subíndice k es 0, 1 ó 2;
- el subíndice m es 0, 1, 2 ó 3; y
- el subíndice n es 0, 1, 2, 3 ó 4.
- Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

La figura 1 ilustra un esquema de síntesis general para compuestos a modo de ejemplo de la invención.

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

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).

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.

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 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, 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.

5 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  $CE_{50}$  en un ensayo basado en células de gen indicador (en relación con un control no tratado).

10 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.

20 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).

30 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  $PGD_2$ , 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  $PGD_2$ , 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  $PGD_2$ , 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  $PGD_2$  puede demostrarse en un ensayo bioquímico, por ejemplo, ensayo de unión, o un ensayo basado en células, por ejemplo, un ensayo de transfección transitoria.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “otro receptor de  $PGD_2$ ” y similares se refiere a una proteína receptora prostanoide distinta de CRTH2, o variante de la misma, que puede mediar una respuesta celular a  $PGD_2$  *in vitro* o *in vivo*. Otro receptor de  $PGD_2$  puede ser selectivo para  $PGD_2$ , 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  $PGD_2$  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  $PGD_2$ ). La secuencia de aminoácidos de otras variantes de receptor de  $PGD_2$  es preferiblemente al menos aproximadamente el 80% idéntica a los otros receptores de  $PGD_2$  nativos correspondientes, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90% idéntica y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 95% idéntica. Preferiblemente, otro receptor de  $PGD_2$  es DP.

55 La expresión “cantidad que modula el receptor de  $PGD_2$ ” 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 el receptor de  $PGD_2$  de un compuesto será al menos la cantidad que presenta una  $CE_{50}$  en un ensayo basado en células de gen indicador (en relación con un control no tratado).

60 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 acompañantes, evitando que un sujeto adquiera una enfermedad o reduciendo el riesgo del sujeto de adquisición de una enfermedad.

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.

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.

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 acompañantes y el alivio o la erradicación de la propia causa de la enfermedad.

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 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, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

El término "alqueno", 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 dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno 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 "alquino", 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 alquino incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

El término "alquileo" 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 alquileo) 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 "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

Los términos "alcoxilo", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxilo) 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.

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 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 estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. 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 la 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>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<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 "heteroalquileo" 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>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. Para grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar también cualquiera o ambos de los extremos terminales de la cadena (por ejemplo, alquilenoxilo, alquilendioxilo, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Todavía adicionalmente, para grupos de unión de alquileo y heteroalquileo, no está implicada la orientación del grupo de unión.

El término "heteroalqueno", 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 combinaciones de los mismos, que puede estar mono- o poliinsaturado, que tiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 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 estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S puede(n) colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalqueno. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalqueno, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ .

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, cicloheptilo, y similares. 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, 2-piperazinilo, y similares.

Los términos "cicloalqueno" y "heterocicloalqueno", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se establezca otra cosa, versiones cíclicas de "alqueno" y "heteroalqueno", respectivamente. Por tanto, los términos "cicloalqueno" y "heterocicloalqueno" pretenden incluirse en los términos "alqueno" y "heteroalqueno", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalqueno, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula.

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 ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. 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 ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )" pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

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 están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizado(s). Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos 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,  $\alpha$ -carbolina,  $\beta$ -carbolina,  $\gamma$ -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 quinolilo que esta sustituido o no sustituido.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, ariltioxilo, 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 y similares) 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 y similares).

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 y similares, 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, metanosulfónico, y similares. Se incluyen además sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19). 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 convencional. 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.

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 múltiples formas cristalinas o amorfas. 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.

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 un compuesto auxiliar quiral, donde 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 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 cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de CRTH2, 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 abarcadas dentro el alcance de la invención.

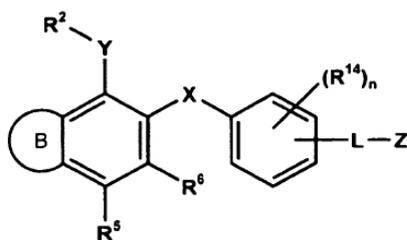
Se ha descubierto una clase compuestos que modulan CRTH2 y/o DP y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de célula, estado patológico del huésped, etc.), estos compuestos pueden activar o inhibir las acciones de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> (por ejemplo, unión a ligando). Activando o inhibiendo CRTH2 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 CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> y/o mediados por CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>. Tal como se indicó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y estados incluyen estados inflamatorios, trastornos inmunitarios, asma, rinitis alérgica, eccema, 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).

Se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos interaccionando con CRTH2, el mecanismo de acción mediante el que los compuestos actúan no es una limitación de la invención. Por ejemplo, los compuestos de

la invención pueden interactuar con subtipos de receptor de PGD<sub>2</sub> distintos de CRTH2, por ejemplo, receptor DP y/u otros receptores prostanoideos, por ejemplo, receptor de tromboxano A2 (TXA2). 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 CRTH2.

- 5 Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

La invención proporciona compuestos de fórmula II:



II

en la que 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 el subíndice n son tal como se definen a continuación.

- 10 En la fórmula II, X representa un enlace divalente seleccionado de -O-, -S(O)<sub>k</sub>-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -C(O)-, -NR<sup>8</sup>- y -C(NR<sup>9</sup>)-. Grupos X a modo de ejemplo son -O-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)- y -NH-.

Y representa un enlace divalente seleccionado de un enlace sencillo, -S(O)<sub>k</sub>NR<sup>10</sup>-, -C(O)NR<sup>10</sup>-, alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>-, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>k</sub>NR<sup>10</sup>-, -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>-, -O- y -S(O)<sub>k</sub>-. Grupos Y a modo de ejemplo son -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NMe-, -C(O)NH-, -NH-, -NHCO<sub>2</sub>- y -NHC(O)NMe-.

- 15 Z representa -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>-, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o heteroarilo. Grupos Z a modo de ejemplo son -CO<sub>2</sub>H-, -C(O)NHEt-, -C(O)NH<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>Et-, -CO<sub>2</sub>Me-, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)Me, 5-tetrazolilo y -C(O)NHOH.

L representa un enlace divalente seleccionado de un enlace sencillo, alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroalquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>). Grupos L a modo de ejemplo son metileno, etileno, clorometileno, hidroximetileno y metilmetileno.

- 20 El sustituyente R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Grupos R<sup>2</sup> 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-tieneilo, 3-metil-7-clorobenzotienilo, 1-metil-4-imidazolilo, bencilo y 2,4-difluorofenilo.

- 25 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', -N(R'')S(O)<sub>k</sub>R' o -N(R'')C(O)OR', siempre que al menos un par de sustituyentes adyacentes de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> formen un anillo de 5 ó 6 miembros condensado que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Opcionalmente, el anillo de 5 ó 6 miembros condensado está sustituido con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, oxo, -OR', -CONR'R'', -N(R'')C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CN, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo de 5 ó 6 miembros condensado es aromático. En determinadas realizaciones, el anillo de 5 ó 6 miembros condensado no es aromático.

- 35 R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente 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)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R' o -S(O)<sub>k</sub>NR'R''.

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR' o -NR'R''.

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilo.

- 40 Cada R<sup>14</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), -OR', -NR'R'', -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -C(O)R' o arilo. Opcionalmente, un grupo R<sup>14</sup> y L tomados juntos forman 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> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR' o -NR'R''.

Cada R', R'' y R''' es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Cada subíndice k es 0, 1 ó 2.

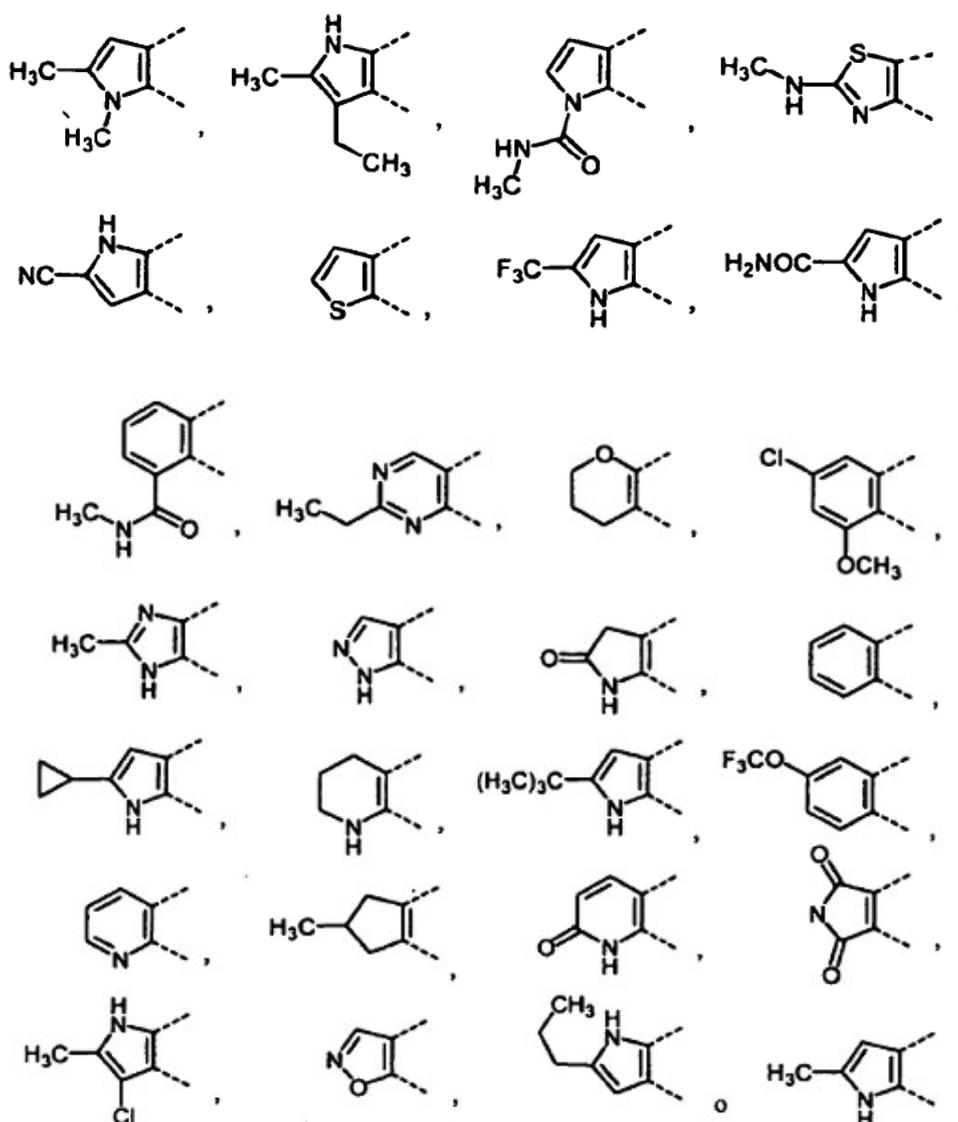
El subíndice m es 0, 1, 2 ó 3.

5 El subíndice n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

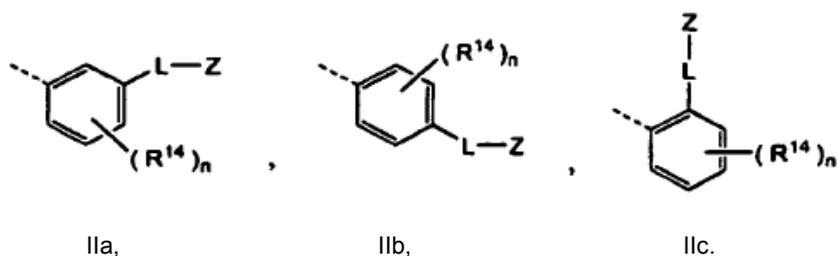
En algunas realizaciones de fórmula II, el anillo B es aromático.

En determinadas realizaciones, el anillo B no es aromático.

10 Realizaciones a modo de ejemplo de la estructura B son tal como se muestran a continuación, en las que las líneas discontinuas indican los átomos de carbono que forman un enlace común en la estructura de anillos condensados de fórmula II:



15 Un experto en la técnica entenderá que se representan varios isómeros estructurales mediante la fórmula II. Por ejemplo, isómeros estructurales a, b y c de fórmula II, en los que la línea discontinua representa la unión a X en la fórmula II son:



Los compuestos de fórmula II incluyen sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 La invención abarca compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas novedosas y/o métodos de uso  
novedosos. Aunque algunos compuestos dados a conocer en el presente documento están disponibles de fuentes  
comerciales, las composiciones farmacéuticas o métodos de uso de estos compuestos son novedosos. A menos  
que se indique lo contrario, debe entenderse que la invención incluye los compuestos que son novedosos, así como  
composiciones farmacéuticas, diversos usos médicos (por ejemplo, usos médicos de tratamiento o prevención de  
10 determinados estados y enfermedades mediados por CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>), que  
incluyen tanto los compuestos novedosos de la invención como los compuestos que están disponibles  
comercialmente.

#### Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de técnicas sintéticas o semisintéticas.  
En la figura 1 y en los ejemplos a continuación se describen rutas de síntesis a modo de ejemplo para los  
15 compuestos proporcionados en el presente documento. Puede prepararse la síntesis de materiales de partida  
apropiados mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica o los materiales de partida  
pueden estar disponibles comercialmente. Por ejemplo, tales materiales pueden prepararse según los métodos de la  
publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0220237 A1 y la publicación internacional n.º WO  
2004/058164. Un experto en la técnica entenderá que las rutas sintéticas pueden modificarse para usar diferentes  
20 materiales de partida y/o reactivos alternativos para lograr las transformaciones deseadas, y que pueden realizarse  
ajustes adecuados en las condiciones a modo de ejemplo (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.).  
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. Por consiguiente, los métodos y reactivos descritos en el presente documento se expresan todos  
25 como realizaciones no limitativas.

#### Composiciones

En un 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.

30 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.

35 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  
40 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  
45 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  
50 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 periodo 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.ºs 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación.

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.

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 alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, 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.

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 palatable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Gránulos y polvos dispersables adecuados 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.

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 éstos. 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.

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.

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.

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.

- 5 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.

- 10 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*

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso para tratar o prevenir una enfermedad o estado asociado con CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub> tal como se definen en las reivindicaciones administrando a un sujeto que tiene tal estado o enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención.

- 20 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. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

- 25 En el tratamiento o la prevención de estados inflamatorios, trastornos inmunitarios, asma, rinitis alérgica, eccema, 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  
30 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  
40 compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

- 45 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 compuesto 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 sometiéndose a terapia.

- 50 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, eccema, 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.

- 55 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.

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, pero sin limitarse a:

5 (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<sup>®</sup>, NEORAL<sup>®</sup>), tacrolimús (FK-506, PROGRAF<sup>®</sup>), rapamicina (sirolimús, RAPAMUNE<sup>®</sup>) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CELLCEPT<sup>®</sup>); (d) antihistamínicos (antagonistas de histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas  $\beta_2$  (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, salmeterol, bitolterol y pirbuterol) y combinaciones de agonista  $\beta_2$ -corticosteroide (por ejemplo, salmeterol-fluticasona (ADVAIR<sup>®</sup>), formoterol-budesonida (SYMBYCORT<sup>®</sup>)), teofilina, cromolina, cromolina sódica, nedocromilo, atropina, ipratropio, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, montelukast sódico (SINGULAIR<sup>®</sup>), pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106.203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), 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 pirazonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (CELEBREX<sup>®</sup>) y rofecoxib (VIOXX<sup>®</sup>); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de receptores de  $PGD_2$ , 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), secuestrantes 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 fibríco (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<sup>®</sup>), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>), troglitazona (REZULIN<sup>®</sup>), ciglitazona, pioglitazona (ACTOS<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>), terapias con anticuerpos tales como ortoclona (OKT3), daclizumab (ZENAPAX<sup>®</sup>), basiliximab (SIMULECT<sup>®</sup>), infliximab (REMICADE<sup>®</sup>) y anticuerpos frente a TNF D2E6, (q) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de vitamina D<sub>3</sub> (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex<sup>®</sup>)), PUVA, antralina (DRITHROCREME<sup>®</sup>), etretinato (TEGISON<sup>®</sup>) e isotretinoína; (r) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple tales como interferón  $\beta$ -1 $\beta$  (BETASERON<sup>®</sup>), interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  (AVONEX<sup>®</sup>), azatioprina (IMUREK<sup>®</sup>, IMURAN<sup>®</sup>), acetato de glatiramer (CAPOXONA<sup>®</sup>), 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 hidroxiaurea, agentes reticulantes de ADN, por ejemplo, mitomicina C, terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y flutamida), y agentes citostáticos, por ejemplo, imatinib (STI571, GLEEVEC<sup>®</sup>) y rituximab (RITUXAN<sup>®</sup>). 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.

*Examen de alto rendimiento*

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>.

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, dispensación 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 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.

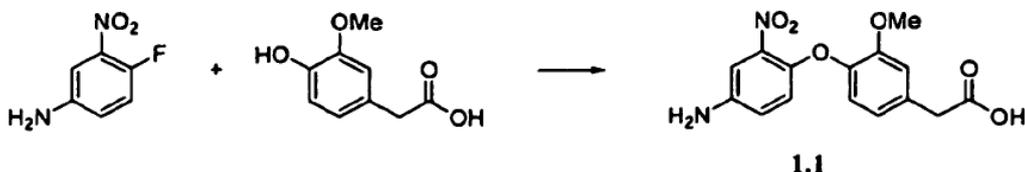
**Ejemplos**

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 en un espectrómetro de RMN Varian Gemini de 400 MHz. Se presentan en tablas los picos significativos en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en hercios (Hz) y número de protones. Se registraron los espectros de masas por ionización electrónica (IE) en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Se notifican los resultados de la espectrometría de masas como la razón de masa con respecto a carga, seguido por la abundancia relativa de cada ion (en paréntesis) o un único valor de m/z para el ion 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 un análisis de espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI) en un espectrómetro de masas por electrospray Hewlett-Packard 1100 MSD usando la HPLC HP1 100 para el suministro de la muestra. Normalmente se disolvió el analito en metanol a 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 dalton. 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. También pudieron analizarse los compuestos proporcionados a continuación en el modo negativo de ESI, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de suministro.

**Ejemplo 1**

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-amino-2-nitrofenoxi)-3-metoxifenil)acético (1.1).

Esquema 1.1



Ácido 2-(4-(4-amino-2-nitrofenoxi)-3-metoxifenil)acético (1.1). Se calentó una mezcla de 4-fluoro-3-nitroanilina (3,45 g, 22,1 mmol), ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético (4,03 g, 22,1 mmol) y carbonato de cesio (18,0 g, 55,3 mmol) en metilsulfóxido (40 ml) hasta 120°C (temperatura externa, baño de aceite) durante la noche. Tras 16 h, se vertió la reacción en agua y se ajustó el pH a <4 mediante la adición de ácido cítrico. Se extrajo dos veces la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, luego con salmuera. Se agitó la separación orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color marrón oscuro. Se aisló el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un sólido espumoso de color naranja. CL-EM ESI (neg.) m/z: 317,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (d, J=8,4 Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,84-6,79 (m, 4H); 5,90 (s a, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,63 (s, 2H) ppm.

Esquema 1.2



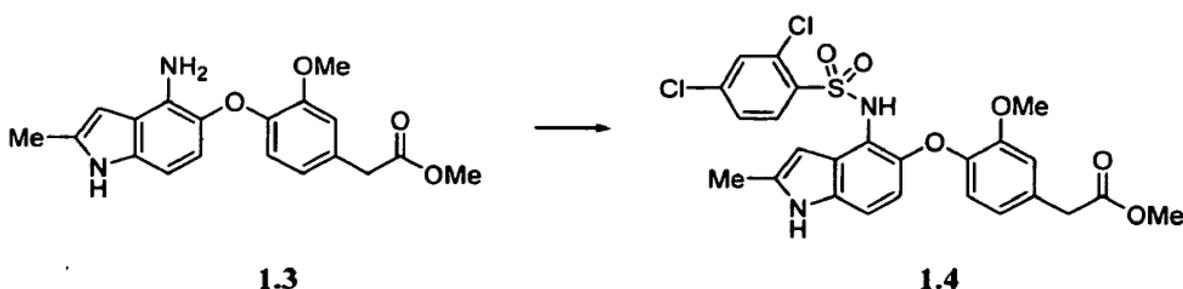
Ácido 2-(3-metoxi-4-(2-metil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (1.2). Se llevó a cabo la reacción en un matraz de tres bocas dotado de un agitador superior. A una disolución a temperatura ambiente de 1.1 (5,00 g, 15,7 mmol) y acetona (3,46 ml, 47,1 mmol) disuelta en metilsulfóxido (80 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio sólido (5,29 g, 47,1 mmol) todo en una sola porción. La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color morado intenso, se generó una exoterma y se espesó, dificultando la agitación meticulosa. Tras aproximadamente 1 h se diluyó la mezcla de reacción y se agitó fácilmente la mezcla. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras 16 h, la HPLC indicó que no quedaba 1.1 y se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (75 ml). Se diluyó la mezcla de metilsulfóxido/agua con agua adicional (200 ml) y se extrajo la dilución con dietil éter/diclorometano 2/1 (v/v) (3x200 ml). Se filtraron los extractos orgánicos combinados a través de un lecho de Celite, luego se lavaron con agua (2x250 ml) y salmuera (100 ml). Se agitó la separación orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color naranja oscuro. Tras la suspensión del aceite en acetato de etilo, precipitó un sólido de color naranja, que se recogió mediante filtración. Se identificó este sólido como el producto deseado 1.2 mediante CL-EM, HPLC y <sup>1</sup>H-RMN (datos a continuación). Se aisló producto adicional del filtrado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un sólido de color naranja (9.1) que incluía el regioisómero de 1.2. CL-EM ESI (neg.) m/z: 355,1 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,35 (s a, 1H); 11,64 (s, 1H); 7,53 (dd, J=0,6 y 8,7 Hz, 1H); 7,06 (d, J= 1,4 Hz, 1H); 6,84 (d, J=8,1 Hz, 1H); 6,81 (dd, J=1,6 y 8,1 Hz, 1H); 6,60 (d, J=8,7, 1H); 6,49 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 2,45 (s, 3H) ppm.

Esquema 1.3



2-(4-(4-Amino-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (1.3). Se calentó una disolución de 1.2 (1,00 g, 2,81 mmol) y cloruro de estaño dihidratado (5,07 g, 22,5 mmol) disuelta en metanol (10 ml) hasta 65°C (temperatura externa, baño de aceite) durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y se hizo pasar la disolución de dos fases resultante a través de un lecho de Celite, aclarando con agua y acetato de etilo. Se separó el filtrado y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, luego se agitó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido espumoso de color verde amarillento. Se aisló el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un sólido espumoso de color amarillo. CL-EM ESI (pos.) m/z: 341,2 (M+H).

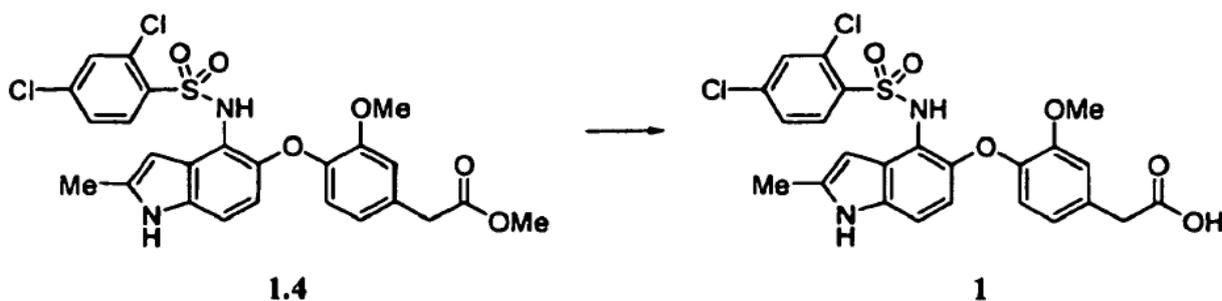
Esquema 1.4



2-(4-(4-(2,4-Diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (1.4). A una disolución a temperatura ambiente de 1.3 (2,22 g, 6,52 mmol) disuelta en piridina (14 ml) se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (1,76 g, 7,17 mmol). Se agitó la disolución de color rojo resultante a temperatura ambiente

durante 30 min., tiempo tras el que la CL-EM indicó que no quedaba 1.3. Se concentró la disolución de reacción a vacío en un evaporador rotatorio y se repartió el concentrado entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la separación orgánica con agua, luego con salmuera. Se agitó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color naranja. Se aisló el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un sólido de color amarillo tenue. CL-EM ESI (pos.) m/z: 549,0 (100%), 551,0 (68%), 550,0 (28%) (M+H).

Esquema 1.5

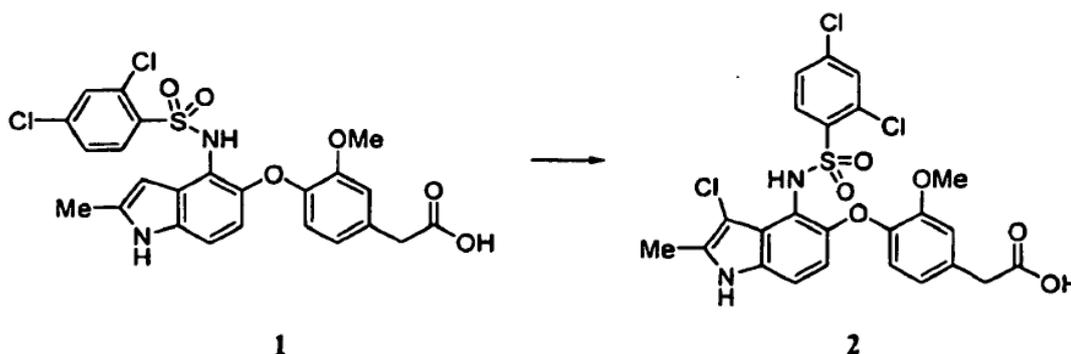


10 Ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (1). A una disolución a temperatura ambiente de 1.4 (1,00 g, 1,82 mmol) disuelta en una mezcla de metanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (190 mg, 7,90 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo dos veces la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se lavaron dos veces los extractos orgánicos combinados con agua, luego con salmuera, se agitaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido de color amarillo. Se aisló el producto mediante HPLC semipreparativa de fase inversa proporcionando un sólido incoloro. CL-EM ESI (neg.) m/z: 533,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,30 (s, 1H); 10,95 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 7,52 (d, J=2 Hz, 1H); 7,30 (dd, J=2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,09 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,87 (d, J=1,4 Hz, 1H); 6,57 (d, J=8,3 Hz, 1H); 6,31 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,22 (d, J=8,0 Hz, 1H); 6,13 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,50 (s, 2H); 2,37 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(3-cloro-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (2).

Esquema 2



25 Ácido 2-(4-(3-cloro-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (2). Se agitó una disolución a temperatura ambiente de 1 (14 mg, 0,026 mmol) y N-clorosuccinimida (4 mg, 0,029 mmol) disuelta en N,N-dimetilformamida (1 ml) durante 40 min., tiempo tras el que la HPLC indicó que no quedaba 1. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10%. Se lavó dos veces la separación orgánica con agua, luego con salmuera. Se agitó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido incoloro. Se aisló el producto mediante HPLC semipreparativa de fase inversa proporcionando un sólido incoloro. CL-EM ESI (neg.) m/z: 567,1 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,41 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 7,64 (d, J=8 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,18 (d, J=8,0 Hz, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,61 (d, J=8,0 Hz, 1H); 6,35 (d, J=8,0 Hz, 1H); 6,23 (d, J=8,0 Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 2,38 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 3**

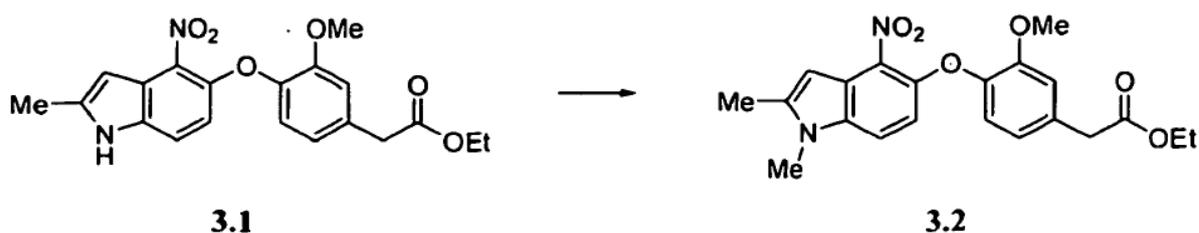
Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (3).

Esquema 3.1



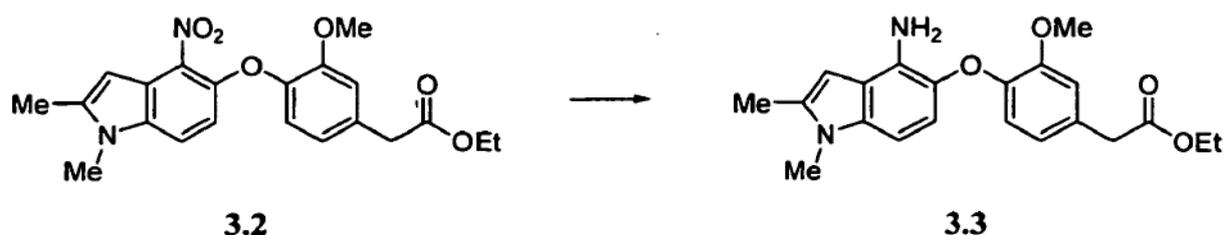
2-(3-Metoxi-4-(2-metil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)fenil)acetato de etilo (3.1). Se calentó una disolución de 1.2 (1,65 g, 4,63 mmol) en etanol (20 ml) con varias gotas de ácido sulfúrico concentrado hasta reflujo durante la noche. Tras 16 h, la HPLC indicó que no quedaba 1.2 y se eliminó el etanol a vacío en un evaporador rotatorio. Se repartió el concentrado entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica separada con agua, luego con salmuera, se agitó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color oscuro. Se aisló el producto deseado mediante trituración del residuo con acetato de etilo proporcionando el producto deseado como un sólido de color naranja. Se cromatografió sobre gel de sílice el filtrado de la trituración, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un producto adicional. CL-EM ESI (pos.) m/z: 385,0 (M+H).

Esquema 3.2



2-(4-(1,2-Dimetil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (3.2). A una disolución a temperatura ambiente de 3.1 (38 mg, 0,099 mmol) y yodometano (6,8  $\mu$ l, 0,11 mmol) disuelta en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (35 mg, 0,11 mmol). Se agitó la disolución de color rojo intenso resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras 19 h, se había disipado el color hasta un rosa tenue y la HPLC indicó que no quedaba 3.1. Se añadieron varias gotas de disolución acuosa de ácido cítrico al 20% y se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se extrajo de nuevo la fase acuosa separada con acetato de etilo. Se lavaron dos veces los extractos orgánicos combinados con agua, luego con salmuera. Se agitó la separación orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido de color amarillo. Se usó el producto sin purificación adicional.  $^1$ H-RMN (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (d, J=8,8 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,83-6,76 (m, 3H); 6,71 (s, 1H); 4,16 (q, J=9,6 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 1,27 (t, J=9,6 Hz, 3H) ppm.

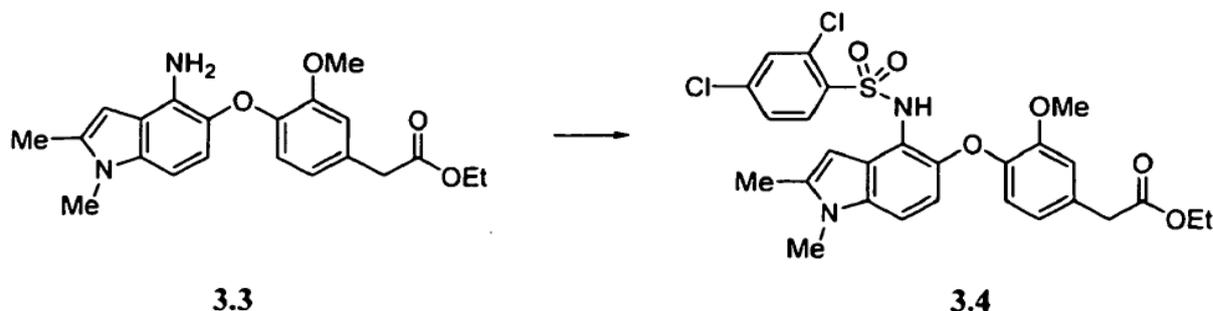
Esquema 3.3



2-(4-(4-Amino-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (3.3). Se calentó una disolución de 3.2 (35 mg, 0,088 mmol) y cloruro de estaño dihidratado (159 mg, 0,70 mmol) disuelta en acetato de etilo (5 ml) hasta 80°C durante la noche. Tras 18 h, la HPLC indicó que no quedaba 3.2 y se vertió la reacción en disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%. Se filtró la emulsión resultante a través de un lecho de Celite para eliminar sólidos finos, aclarando los sólidos con acetato de etilo y agua. Se separó el filtrado bifásico y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Se agitó la separación orgánica sobre sulfato

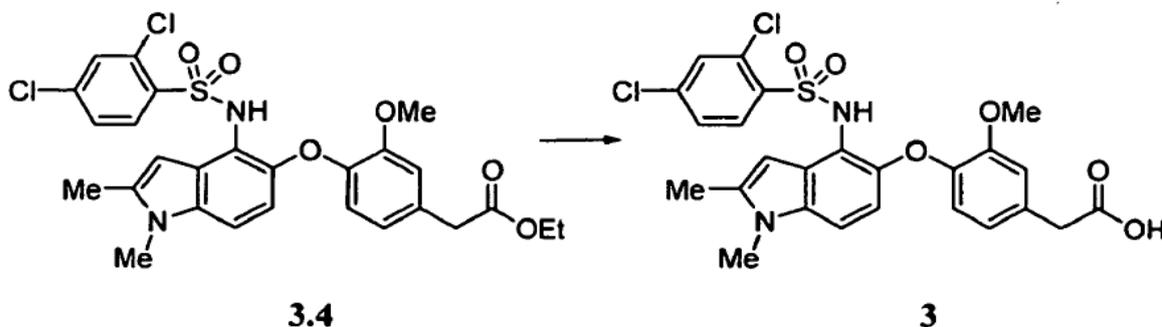
de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido espumoso, de color marrón oscuro.

Esquema 3.4



5 2-(4-(4-(2,4-Diclorofenilsulfonamido)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (3.4). A una disolución a temperatura ambiente de 3.3 (29 mg, 0,079 mmol) disuelta en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (21 mg, 0,087 mmol). Se agitó la disolución de color rojo resultante a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo tras el que la HPLC indicó que no quedaba 3.3. Se concentró la disolución de reacción a vacío en un evaporador rotatorio y se repartió el concentrado entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la separación orgánica con agua, luego con salmuera. Se agitó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color naranja. Se aisló el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un aceite de color amarillo tenue. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,04 (d, J=8,8 Hz, 1H); 6,88 (d, J=1,8 Hz, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,59 (d, J=8,7 Hz, 1H); 6,53 (d, J=6,4 Hz, 1H); 6,52 (d, J=1,8 Hz, 1H); 6,16 (d, J=8,2 Hz, 1H); 4,19 (q, J=7,1 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 2,48 (s, 3H) ppm.

Esquema 3.5

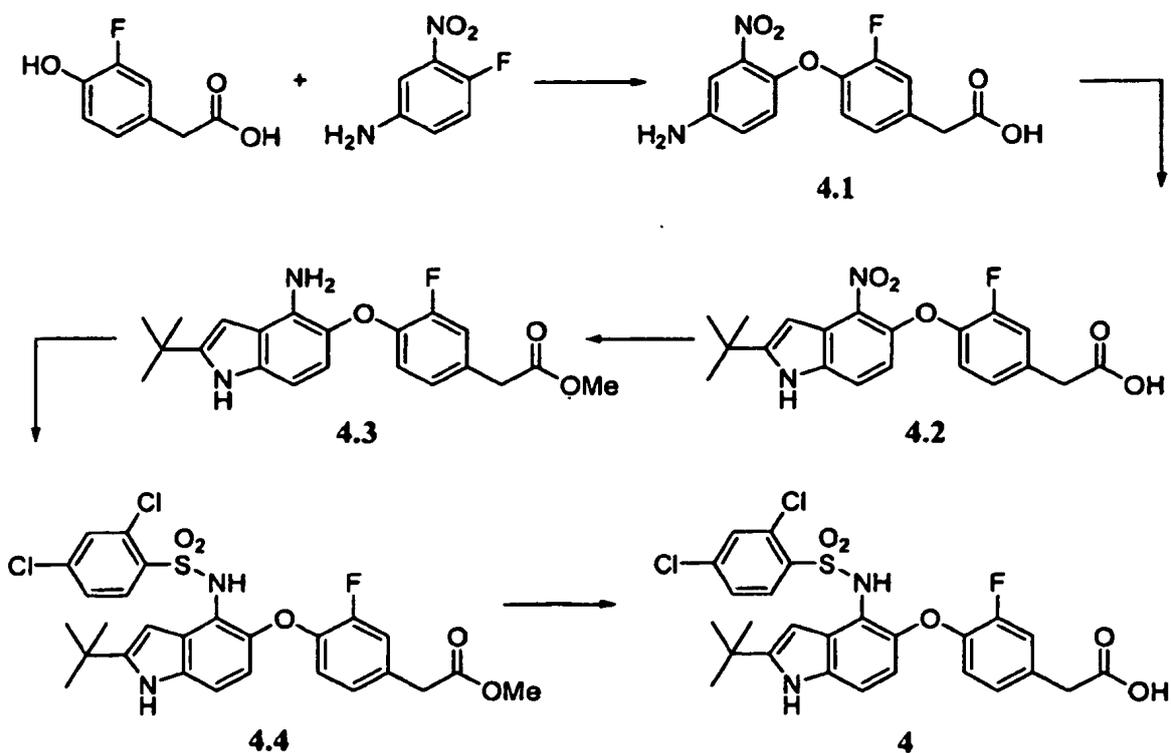


20 Ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (3). A una disolución a temperatura ambiente de 3.4 (25 mg, 0,043 mmol) disuelta en una mezcla de tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (50 mg, 2,1 mmol) disuelta en agua (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo dos veces la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se lavaron dos veces los extractos orgánicos combinados con agua, luego con salmuera, se agitaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido incoloro. CL-EM ESI (neg.) m/z: 547,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,30 (s a, 1H); 9,80 (s a, 1H); 7,63 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H); 7,31 (dd, J=2,4 y 8,8 Hz, 1H); 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1H); 6,89 (d, J=1,6 Hz, 1H); 6,59 (d, J=1,6 Hz, 1H); 6,39 (d, J=8,8 Hz, 1H); 6,23 (dd, J=3,6 y 3,6 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 2,41 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 4

30 Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(2-terc-butil-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-fluorofenil)acético (4).

Esquema 4



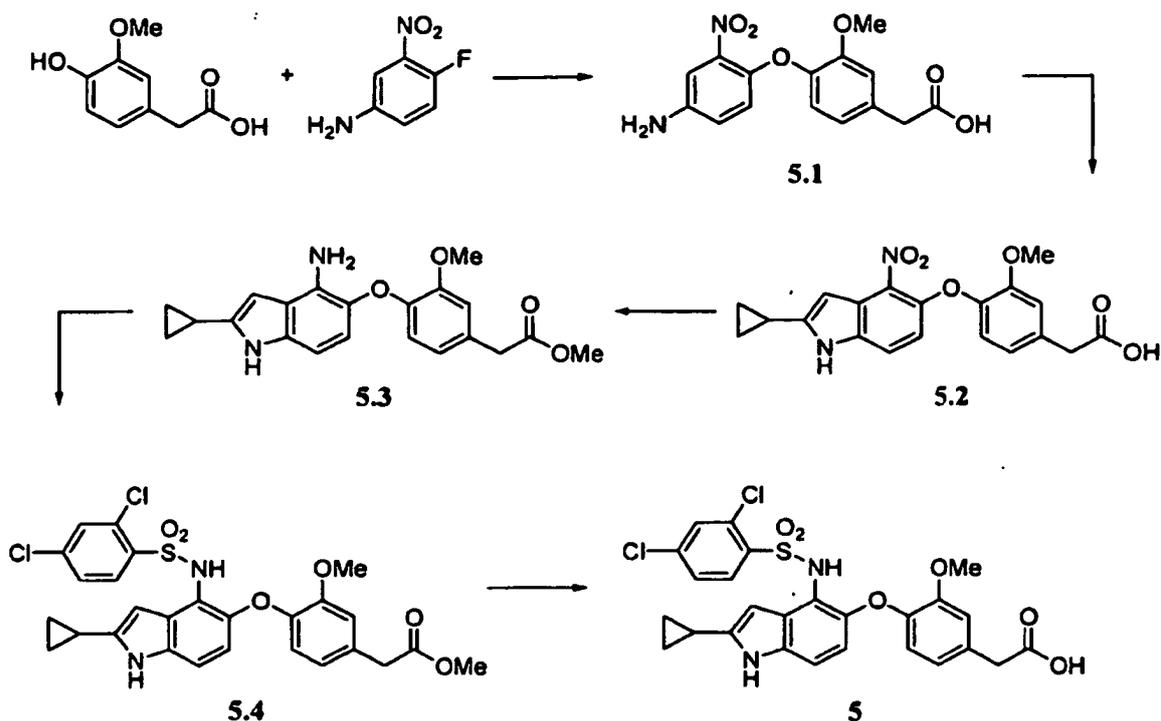
5 Ácido 2-(4-(2-terc-butil-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-fluorofenil)acético (4). Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 1. CL-EM ESI (pos.) m/z: 565,0 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,21 (d, J=1,9, 1H); 7,10 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,07 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,95 (dd, J=11,9, 1,9 Hz, 1H); 6,66 (d, J=8,3 Hz, 1H); 6,42 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,26 (dd, J=8,5, 8,5 Hz, 1H); 6,18 (s, 1H); 3,45 (s, 2H); 1,29 (s, 9H).

### Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(2-ciclopropil-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (5).

10

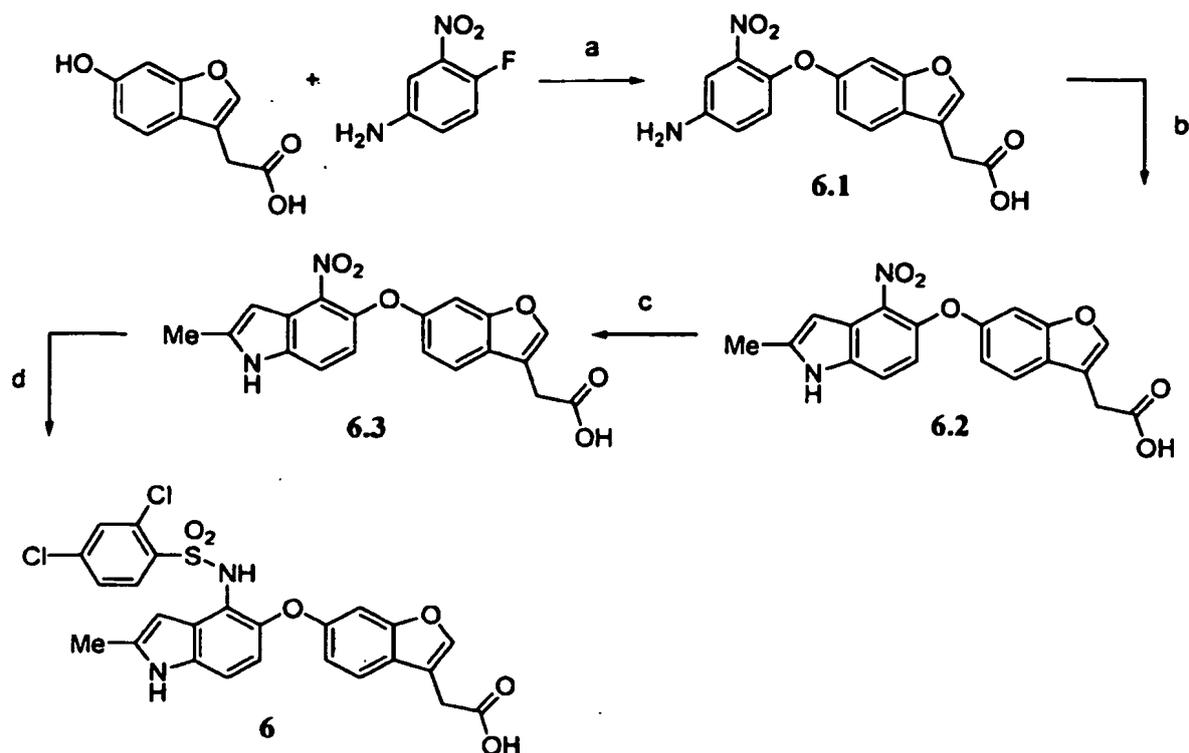
Esquema 5



Ácido 2-(4-(2-ciclopropil-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (5). Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 1. CL-EM ESI (pos.) m/z: 561,0 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,29 (d, J=2,0, 1H); 7,20 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J=8,6, 1H); 6,94 (d, J=1,7, 1H); 6,60 (dd, J=8,2, 1,7 Hz, 1H); 6,43 (d, J=8,7 Hz, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,24 (d, J=8,2 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 2,06-2,01 (m, 1H); 1,05-1,01 (m, 2H); 0,85-0,81 (m, 2H).

#### **Ejemplo 6** (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(6-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)benzofuran-3-il)acético (6)

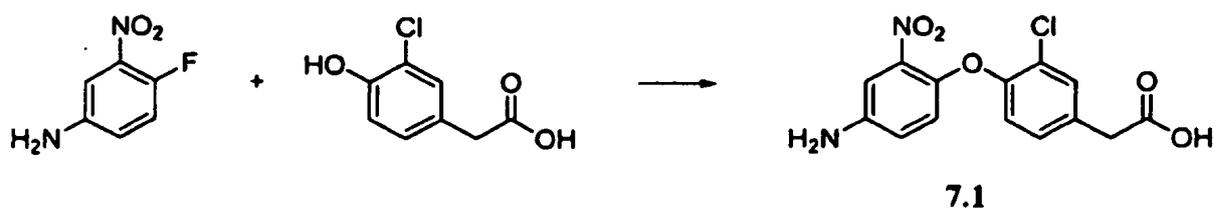


5 Ácido 2-(6-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)benzofuran-3-il)acético (6). Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 1. CL-EM ESI (pos.) m/z: 563,0 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,47 (s a, 1H); 10,99 (s, 1H); 9,87 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,38-7,36 (m, 2H); 7,29 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1H); 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,53-6,49 (m, 3H); 6,18 (s, 1H); 3,65 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

### Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-propil-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (7).

Esquema 7.1

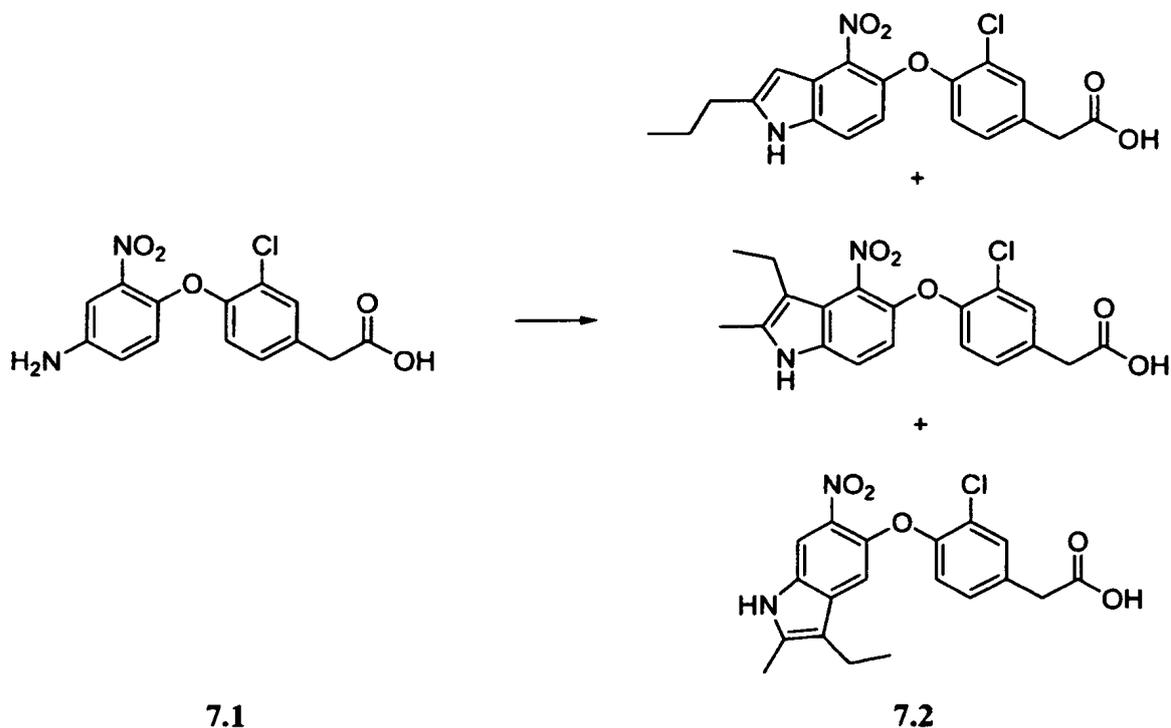


10

15 Ácido 2-(4-(4-(4-amino-2-nitrofenoxi)-3-clorofenil)acético (7.1). Se calentó una mezcla de 4-fluoro-3-nitroanilina (8,37 g, 53,6 mmol), ácido 3-hidroxi-4-clorofenilacético (10,0 g, 53,6 mmol) y carbonato de cesio (43,7 g, 134 mmol) en metilsulfóxido (100 ml) hasta 80°C (temperatura externa, baño de aceite) durante la noche. Tras 16 h, se vertió la reacción en agua y se ajustó el pH a <4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo dos veces la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, luego con salmuera. Se agitó la separación orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color marrón oscuro. Se aisló el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, proporcionando un sólido espumoso de color naranja. CL-EM ESI (pos.) m/z: 323,0 (M+H).

20

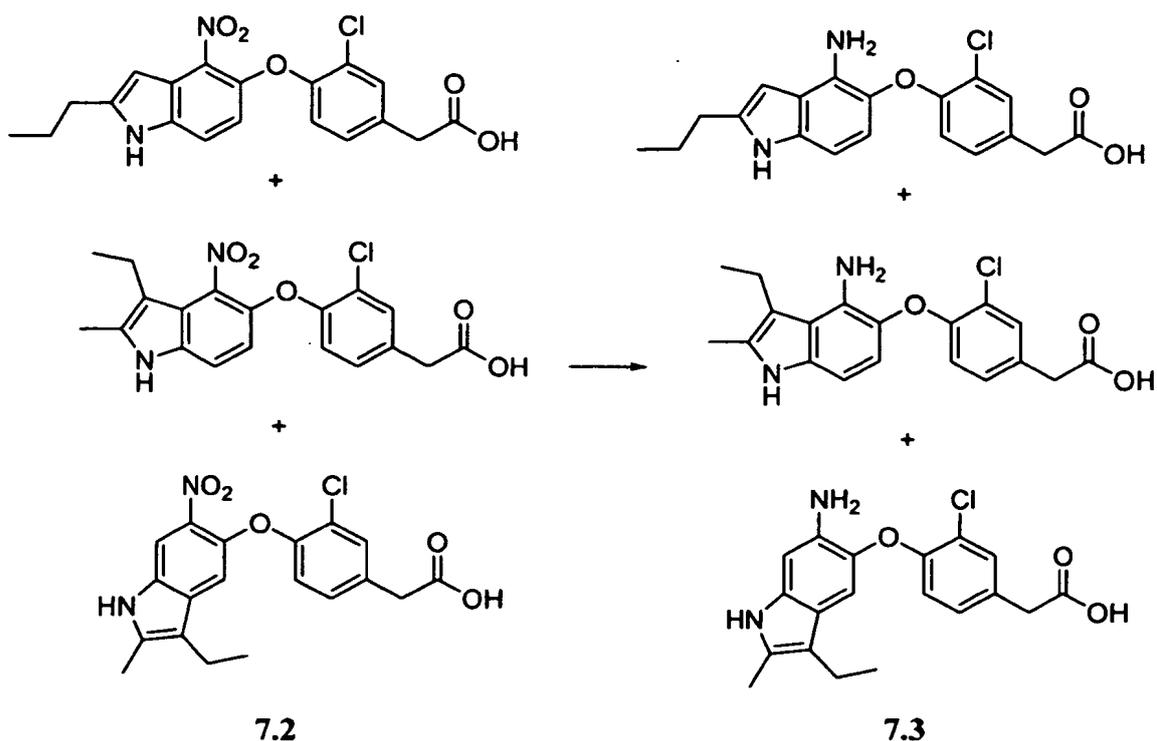
Esquema 7.2



5 Ácido 2-(3-cloro-4-(4-nitro-2-propil-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético, ácido 2-(3-cloro-4-(3-etil-2-metil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético y ácido 2-(3-cloro-4-(3-etil-2-metil-6-nitro-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (7.2). A una disolución a temperatura ambiente de 7.1 (1,50 g, 4,65 mmol) y 2-pentanona (1,49 ml, 13,9 mmol) disuelta en metilsulfóxido (10 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio sólido (1,56 g, 13,9 mmol) todo en una sola porción. La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de un color morado intenso y generó una exoterma. Tras 1 h, la HPLC indicó que no quedaba 7.1 y se vertió la mezcla de reacción en agua. Se acidificó la disolución hasta pH<4 con ácido cítrico sólido y posteriormente se extrajo tres veces con acetato de etilo (v/v) (3x200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2x250 ml) y salmuera (100 ml). Se agitó la separación orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando la mezcla de producto como un aceite de color naranja oscuro. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano, proporcionó un sólido de color marrón que contenía los tres regioisómeros. CL-EM ESI (pos.) m/z: 389,0 (M+H).

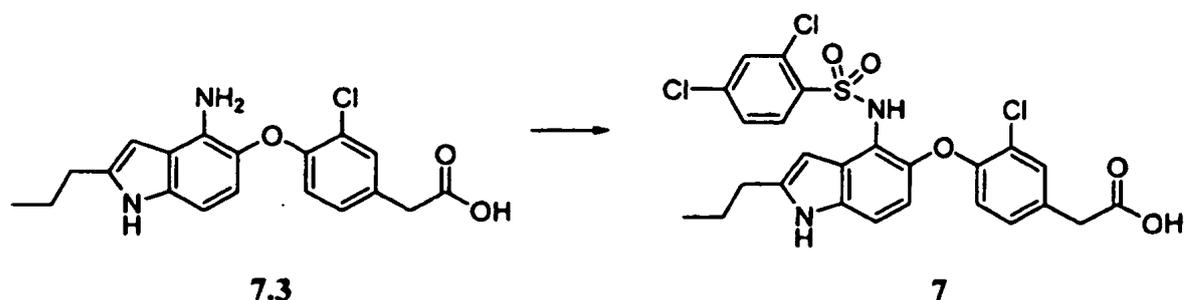
10

Esquema 7.3



5 Ácido 2-(4-(4-amino-2-propil-1H-indol-5-iloxy)-3-clorofenil)acético, ácido 2-(4-(4-amino-3-etil-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-3-clorofenil)acético y ácido 2-(4-(6-amino-3-etil-2-metil-1H-indol-5-iloxy)-3-clorofenil)acético (7.3). Se calentó una disolución de la mezcla de regioisómeros 7.2 (1,30 g, 3,34 mmol) y cloruro de estaño dihidratado 3,02 g, 13,4 mmol) disuelta en acetato de etilo (10 ml) hasta 90°C (temperatura externa, baño de aceite) en un vial tapado durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se hizo pasar la disolución de dos fases resultante a través de un lecho de Celite, aclarando con agua y acetato de etilo. Se acidificó el filtrado hasta pH<4 con disolución de ácido clorhídrico 1 N y se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera, luego se agitó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio. Se aislaron los regioisómeros mediante HPLC semipreparativa de fase inversa proporcionando el regioisómero A como un sólido de color marrón y el regioisómero B como un sólido de color marrón y el regioisómero C como un sólido de color marrón. CL-EM ESI (pos.) m/z: 359,0 (M+H).

Esquema 7.4



15 Ácido 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-propil-1H-indol-5-iloxy)fenil)acético (7). A una disolución a temperatura ambiente de 7.3, regioisómero A, (31 mg, 86,4  $\mu$ mol) disuelta en piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (23 mg, 95,0  $\mu$ mol). Se agitó la disolución de color rojo resultante a temperatura ambiente durante 30 min., tiempo tras el que la CL-EM indicó que no quedaba 7.3, regioisómero A. Se concentró la disolución de reacción a vacío en un evaporador rotatorio y se repartió el concentrado entre acetato de etilo y agua.

20 Se acidificó la mezcla acuosa con una disolución de ácido clorhídrico 1 N y posteriormente se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó la separación orgánica con salmuera. Se agitó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando la mezcla de producto como un aceite de color naranja. Se aisló el producto mediante HPLC semipreparativa de fase inversa proporcionando G como un sólido incoloro. CL-EM ESI (pos.) m/z: 569,0 (M+H).  $^1$ H-RMN (500 MHz) (MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,17 (d, J=8,6 Hz, 2H); 6,91 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,47 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,39

25

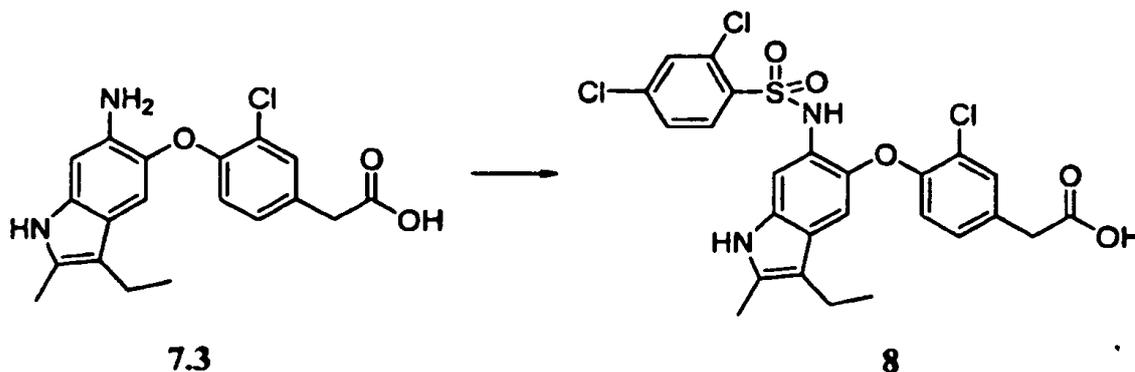
(s, 1H); 6,29 (d, J=8,4 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 2,77 (t, J=7,4 Hz, 2H); 1,82-1,76 (m, 2H); 1,05 (t, J=7,4 Hz, 3H).

### Ejemplo 8 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-3-etil-2-metil-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (8).

5

Esquema 8

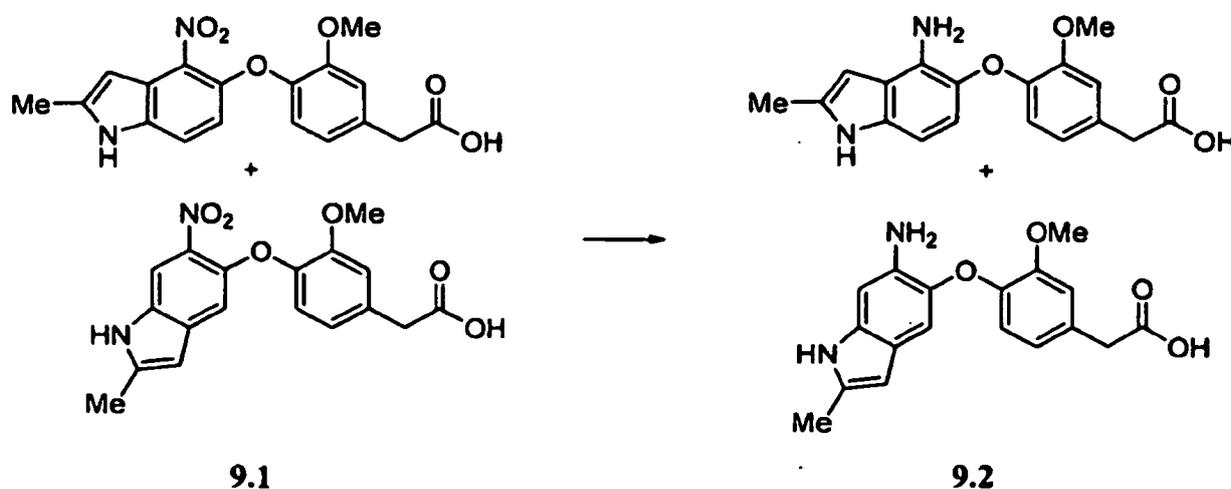


Ácido 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-3-etil-2-metil-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (8). A una disolución a temperatura ambiente de 7.3, regioisómero B (50 mg, 139  $\mu\text{mol}$ ) preparada según el procedimiento del ejemplo 7 y disuelta en piridina (1 ml), se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (38 mg, 153  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la disolución de color rojo resultante a temperatura ambiente durante 30 min., tiempo tras el que la CL-EM indicó que no quedaba 7.3, regioisómero B. Se concentró la disolución de reacción a vacío en un evaporador rotatorio y se repartió el concentrado entre acetato de etilo y agua. Se acidificó la mezcla acuosa con una disolución de ácido clorhídrico 1 N y posteriormente se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó la separación orgánica con salmuera. Se agitó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color naranja. Se aisló el producto mediante HPLC semipreparativa de fase inversa proporcionando 8 como un sólido incoloro. CL-EM ESI (pos.) m/z: 569,0 (M+H).  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz) (MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,17 (d, J=8,6 Hz, 2H); 6,91 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,47 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,39 (s, 1H); 6,29 (d, J=8,4 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 2,77 (t, J=7,4 Hz, 2H); 1,82-1,76 (m, 2H); 1,05 (t, J=7,4 Hz, 3H).

### Ejemplo 9 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (9).

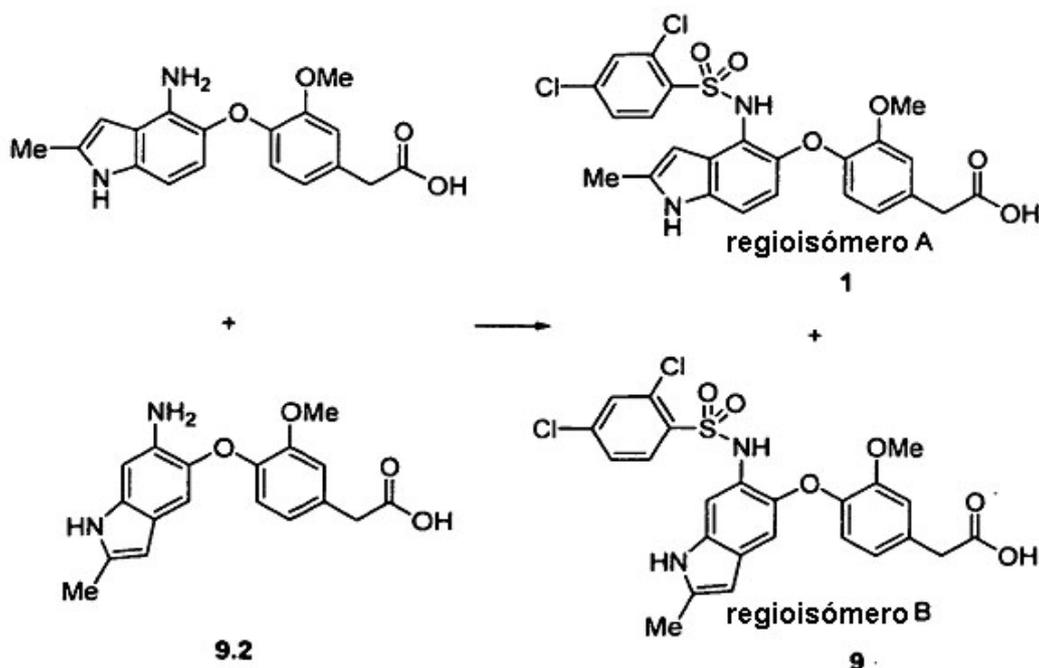
Esquema 9.1



Ácido metil-2-(4-(4-amino-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético y ácido metil-2-(4-(6-amino-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (9.2). Se calentó una disolución de 9.1 (0,80 g, 2,25 mmol) y cloruro de estaño

dihidratado (4,05 g, 17,9 mmol) disuelta en acetato de etilo (20 ml) hasta 90°C (temperatura externa, baño de aceite) en un vial tapado durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se hizo pasar la disolución de dos fases resultante a través de un lecho de Celite, aclarando con agua y acetato de etilo. Se acidificó el filtrado hasta pH<4 con disolución de ácido clorhídrico 1 N y se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera, luego se agitó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio. Se hidrolizó una mezcla del producto esterificado de etilo y el producto ácido para ambos regioisómeros: A una disolución del residuo disuelta en metanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,23 g, 5,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo dos veces la mezcla acuosa con acetato de etilo. Se lavaron dos veces los extractos orgánicos combinados con agua, luego con salmuera, se agitaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un sólido de color amarillo. Se aisló el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de metanol/diclorometano, proporcionando un sólido de color amarillo. Se obtuvieron ambos regioisómeros y se llevaron a la siguiente etapa como una mezcla. CL-EM ESI (pos.) m/z: 327,1 (M+H).

Esquema 9.2

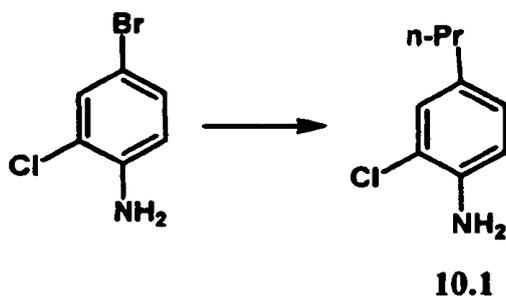


Ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (1) y ácido 2-(4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (9). A una disolución a temperatura ambiente de 9.2 (419 mg, 1,28 mmol) disuelta en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (347 mg, 1,41 mmol). Se agitó la disolución de color rojo resultante a temperatura ambiente durante 30 min., tiempo tras el que la CL-EM indicó que no quedaba 9.2. Se concentró la disolución de reacción a vacío en un evaporador rotatorio y se repartió el concentrado entre acetato de etilo y agua. Se acidificó la mezcla acuosa con una disolución de ácido clorhídrico 1 N y posteriormente se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó la separación orgánica con salmuera. Se agitaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío en un evaporador rotatorio proporcionando un aceite de color naranja. Se separó la mezcla de regioisómeros mediante HPLC semipreparativa de fase inversa proporcionando el regioisómero A (1) como un sólido incoloro y el regioisómero B (9) como un sólido incoloro. CL-EM ESI (pos.) m/z: 535,0 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,52 (d, J=2,1 Hz, 1H); 7,20 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,70 (s, 2H); 6,56 (d, J= 8,3 Hz, 1H); 6,11 (s, 1H); 6,03 (d, J= 8,3 Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

### 30 Ejemplo 10

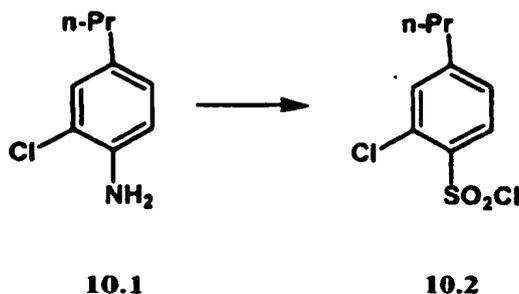
Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2-cloro-4-propilfenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (10).

Esquema 10.1



5 10.1. A una disolución de B-MeO-9-BBN (1,0 M en hexano, 22 mol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió bromuro de n-propilmagnesio (2,0 M en éter, 10,5 ml). Tras 10 min., se evaporó el disolvente y al residuo se le añadió NMP (60 ml), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,0 mmol), 4-bromo-2-cloroanilina (20 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1,0 M, 30 ml). Entonces se calentó la reacción a 95°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (20x3 ml) y salmuera saturada (20 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (gel de sílice, gradiente lento del 0-100% de DCM en hexano) proporcionó 10.1. EM-ESI (pos.) m/z: 170 (M+H).

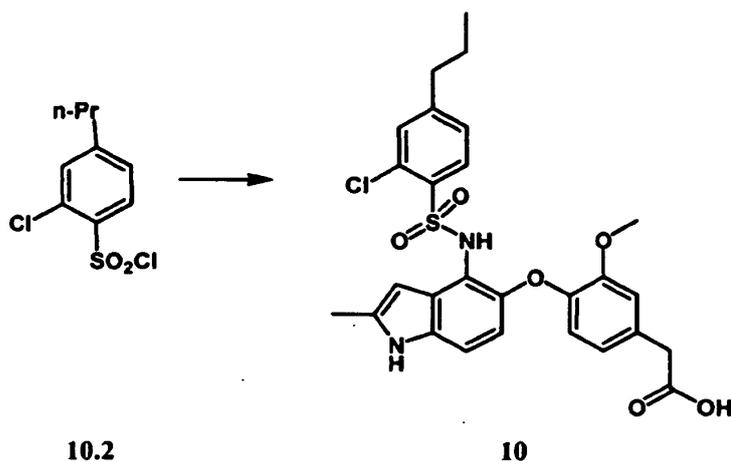
Esquema 10.2



10

10.2. Se preparó el compuesto 10.2 según el procedimiento del ejemplo 29 a continuación. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, 1 H); 7,47 (s, 1 H); 7,31 (d, 1 H); 2,70 (t, 2 H); 1,72 (h, 12 H); 1,00 (t, 3 H).

Esquema 10.3



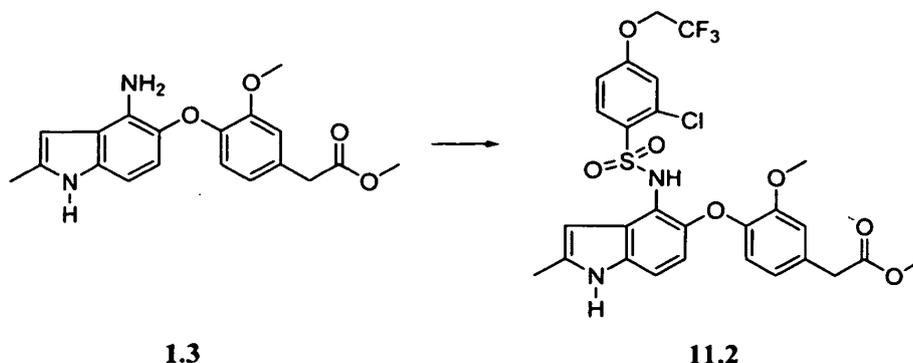
15

20 Ácido 2-(4-(4-(2-cloro-4-propilfenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (10). Se disolvió una disolución de 1.3 (32 mg, 0,10 mmol) en piridina (0,5 ml) y se le añadió 10.2 (50 mg) y se agitó la reacción durante la noche. Entonces se secó por soplado y se le añadió THF (1 ml) y LiOH acuoso (3,0 M, 0,2 ml). Tras 2 h adicionales, se sopló la mezcla de reacción mediante nitrógeno hasta casi la sequedad y se trató con DMSO (3 ml) y TFA (0,1 ml). La HPLC de fase inversa de la disolución homogénea resultante proporcionó 10. CL-EM ESI (neg.) m/z: 543,1 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,88 (s, 1 H); 9,45 (s, 1 H); 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,29 (s, 1 H), 7,08 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1 H); 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 6,90 (s, 1 H); 6,60 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1 H); 6,28 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,95 (s, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 3,50 (s, 2 H); 2,54 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 2,32 (s, 3 H); 1,55 (h, J=7,5 Hz, 2 H), 0,86 (t, J=7,5 Hz, 3 H).

**Ejemplo 11**

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-((4-(2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-il)metil)-3-metoxifenil)acético (11).

Esquema 11.1

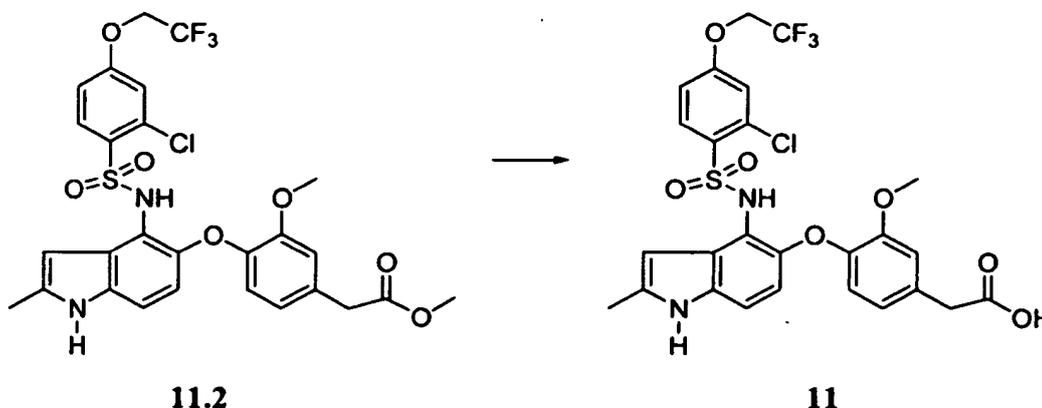


5

2-(4-((4-(2-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo (11.2). Se trató 2-(4-((4-amino-2-metil-1H-indol-5-il)metil)-3-metoxifenil)acetato de metilo 1.3 (30 mg, 0,088 mmol) en piridina anhidra (1 mol) con cloruro de 2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenosulfonilo (28,13 mg, 0,0968 mmol). Tras agitar 2 h, se diluyó la reacción con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x), agua (1x), salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se usó inmediatamente el residuo sin purificación adicional.

10

Esquema 11.2



15

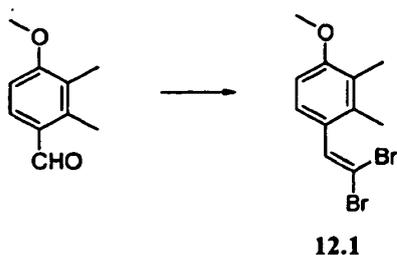
Ácido 2-(4-((4-(2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-il)metil)-3-metoxifenil) acético (11). Se disolvió acetato de metilo (32 mg, 52 mmol) en una mezcla del disolvente 1,5 ml (THF:MeOH:H<sub>2</sub>O = 2:2:1). Se añadió LiOH (11 mg, 261 mmol) a la disolución. Tras agitar durante 1 h, se cromatografió la mezcla de reacción usando HPLC. Se obtuvo derivado de ácido acético 11 como un sólido de color marrón. CL-EM ESI (pos.) m/z: 599,0 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) δ 7,87 (a, 1H); 7,77 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 6,84 (d, J= 1,8 Hz, 1H); 6,75 (d, J= 2,5 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H), 6,59 (d, J= 2,5 Hz, 1H); 6,44-6,55 (m, 2H); 6,19 (d, J= 11,7 Hz, 1H); 4,25-4,31 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 2,5 (s, 3H).

20

**Ejemplo 12**

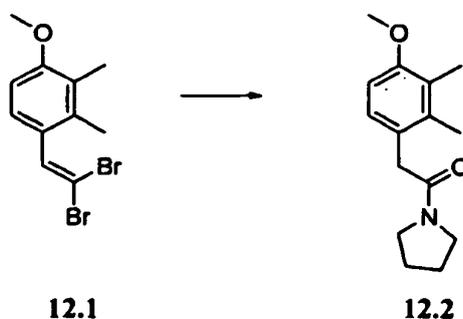
Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-il)metil)-2,3-dimetilfenil)acético (12).

Esquema 12.1



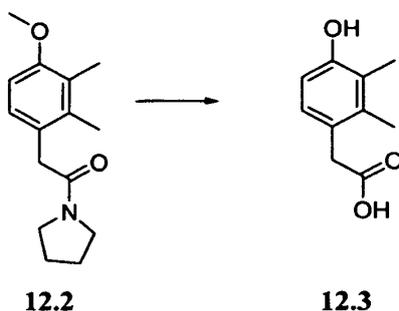
1-(2,2-Dibromovinil)-4-metoxi-2,3-dimetilbenceno (12.1). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2,3-dimetilanisalaldehído (3,0 g, 18,3 mmol) en diclorometano (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió tetrabromuro de carbono (9,10 g, 27,4 mmol) seguido por una adición gota a gota de trifenilfosfina (14,4 g, 54,9 mmol) en diclorometano (100 ml). Se permitió que la reacción se agitara a 1,5 h a 0°C. Se concentró la reacción a vacío y se suspendió el residuo resultante en una mezcla de hexanos y cloroformo (4:1). Se eliminó el sólido mediante filtración y se desechó. Se concentró el filtrado a vacío y se cromatografió en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a del 0% al 40% en hexanos proporcionando el producto deseado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (s, 1H); 7,19 (d, J=8,0 Hz, 1H); 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

Esquema 12.2



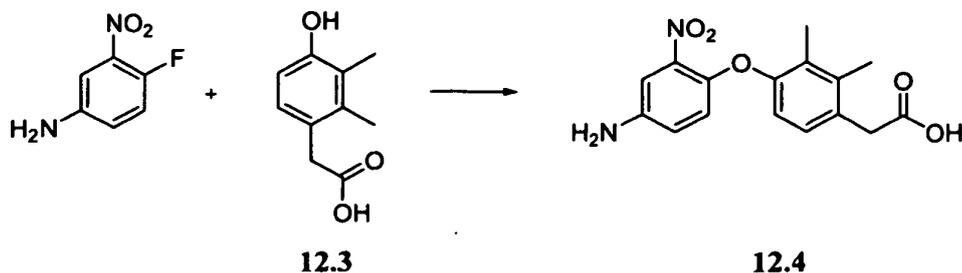
2-(4-Metoxi-2,3-dimetilfenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (12.2). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 1-(2,2-dibromovinil)-4-metoxi-2,3-dimetilbenceno en una mezcla de DMF (43 ml) y agua (14 ml). Se añadió pirrolidina (5,67 ml, 68 mmol) y se calentó la reacción hasta 80°C durante 20 h. Se diluyó la reacción con Et<sub>2</sub>O y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con HCl (ac.) 0,25 M y salmuera. Se secó el extracto orgánico (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con acetato de etilo a del 0% al 100% en hexanos, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 248,2 (M+H).

Esquema 12.3



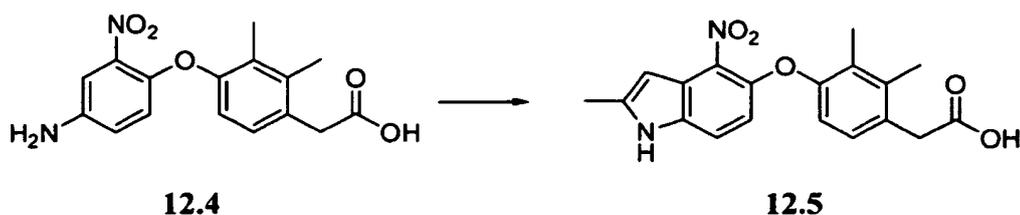
Ácido 2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)acético (12.3). Se suspendió 2-(4-metoxi-2,3-dimetilfenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona en una mezcla de HBr (ac.) al 48% (15 ml) y ácido acético (15 ml) y se calentó la reacción hasta reflujo durante 24 h. Se vertió la reacción sobre hielo y se llevó a pH 4 con NaOH 1 N. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el residuo a dioxano (100 ml) y se añadió HCl 1 N (15 ml). Se calentó la reacción hasta reflujo durante 4 días. Se añadieron acetato de etilo y HCl 1 N. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 7% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (neg.) m/z: 179,2 (M-H).

Esquema 12.4



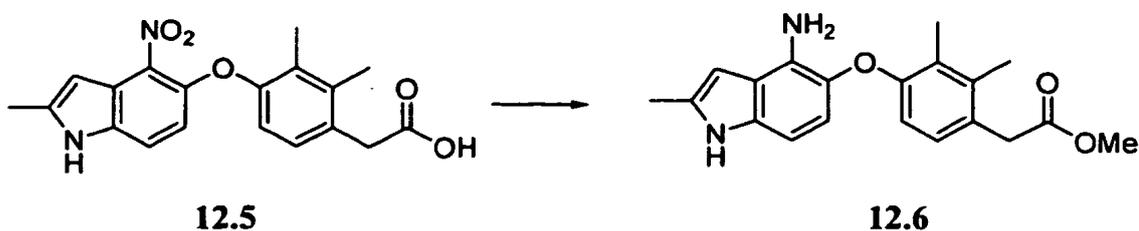
Ácido 2-(4-(4-amino-2-nitrofenoxi)-2,3-dimetilfenil)acético (12.4). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió ácido 2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)acético (0,780 g, 4,33 mmol) en DMSO (29 ml). Se añadió carbonato de cesio (3,53 g, 10,8 mmol) y se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 4-fluoro-3-nitroanilina (0,678 g, 4,33 mmol) y se calentó la reacción hasta 80°C durante 2,25 h. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se añadió ácido cítrico hasta pH 4 y se extrajo la reacción con acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 8% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 317,2 (M+H).

Esquema 12.5



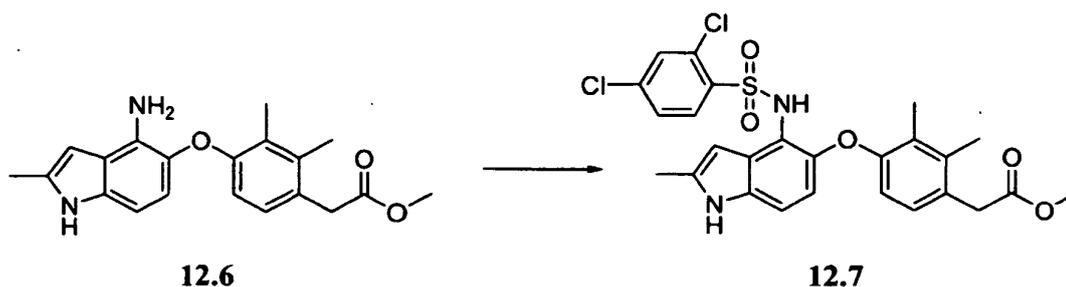
Ácido 2-(2,3-dimetil-4-(2-metil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (12.5). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió ácido 2-(4-(4-amino-2-nitrofenoxi)-2,3-dimetilfenil)acético (0,723 g, 2,29 mmol) en DMSO (18 ml) y se añadió acetona (0,503 ml, 6,86 mmol). Se trató la reacción con terc-butóxido de potasio (0,770 g, 6,86 mmol) y se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se diluyó la reacción con agua y se añadió ácido cítrico hasta pH 4. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 9% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (neg.) m/z: 353,2(M-H).

Esquema 12.6



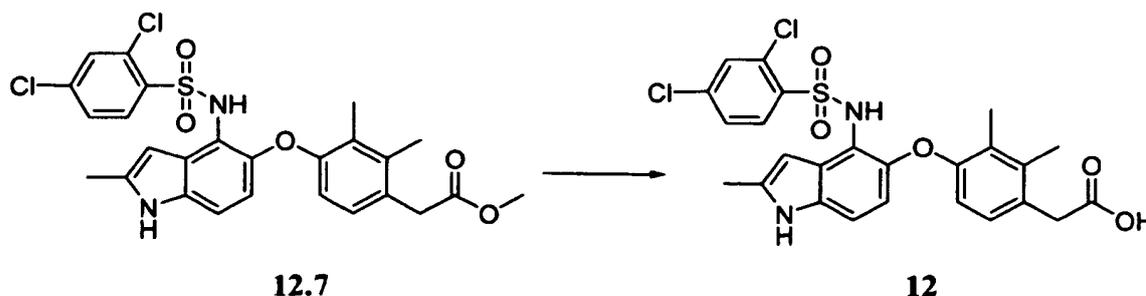
2-(4-(4-Amino-2-nitro-1H-indol-5-iloxi)-2,3-dimetilfenil)acetato de metilo (12.6). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se suspendió ácido 2-(2,3-dimetil-4-(2-metil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)fenil)acético (0,335 g, 0,946 mmol) en metanol y se añadió cloruro de estaño dihidratado (1,71 g, 7,57 mmol). Se calentó la reacción hasta 60°C durante 16 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> (ac.) al 10%. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (3x), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con acetato de etilo a del 20% al 80% en hexanos, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 339,2 (M+H).

Esquema 12.7



2-(4-(4-(2,4-Diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-2,3-dimetilfenil)acetato de metilo (12.7). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(4-(4-amino-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-2,3-dimetilfenil)acetato de metilo (0,114 g, 0,337 mmol) en diclorometano (1,2 ml) y se añadió piridina (0,027 ml, 0,337 mmol) seguido por cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,83 g, 0,337 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 72 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl (ac.) saturado. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con acetato de etilo a del 20% al 60% en hexanos, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 547,2 (M+H).

Esquema 12.8

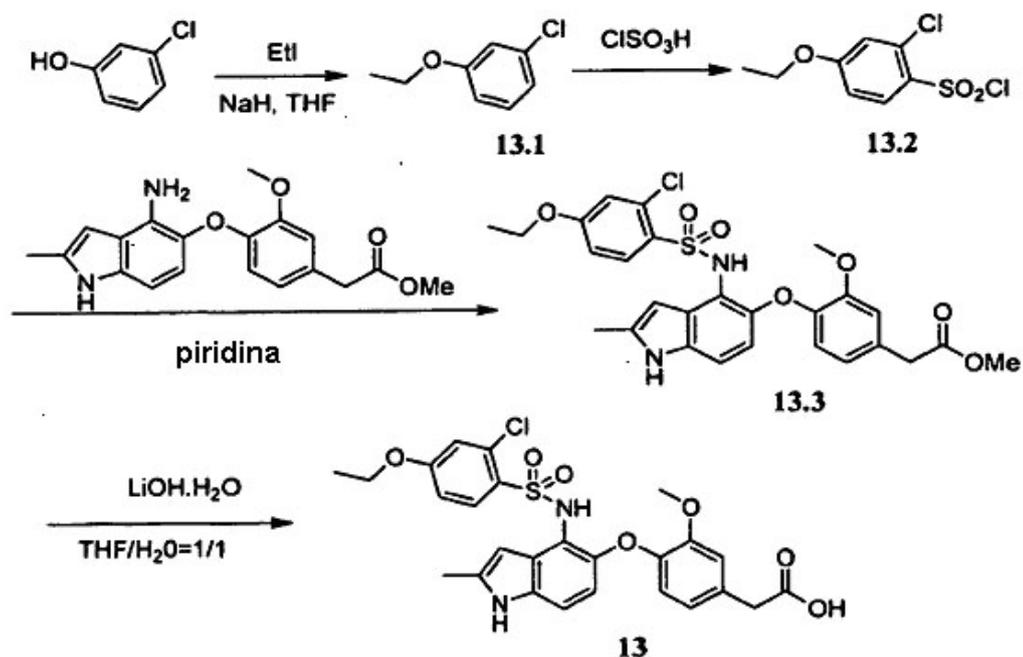


Ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-2,3-dimetilfenil)acético (12). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-2,3-dimetilfenil)acetato de metilo (0,194 g, 0,354 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y se añadió LiOH (ac.) 1 N. Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se diluyó la reacción con agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y se hizo ácida la fase acuosa con ácido cítrico hasta pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 8% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (neg.) m/z: 531,1 (M-H).  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (s, 1H); 9,75 (s, 1H); 7,53 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,48 (d, J=2,0 Hz, 1H); 7,20 (dd, J=8,5 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,07 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,72 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 6,27 (d, J=8,4 Hz, 1H); 6,13 (s, 1H); 5,99 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,92 (s, 3H).

### Ejemplo 13

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(2-ciano-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (13).

Esquema 13



1-Cloro-3-etoxibenceno (13.1). A una disolución de NaH al 60% (0,373 g, 9,34 mmol) en THF (20 ml), se le añadió gota a gota fenol (1 g, 7,78 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. y luego se añadió yoduro de etilo (1,27 g, 8,17 mmol). Se agitó la disolución durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera saturada, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 13.1 como un aceite incoloro.

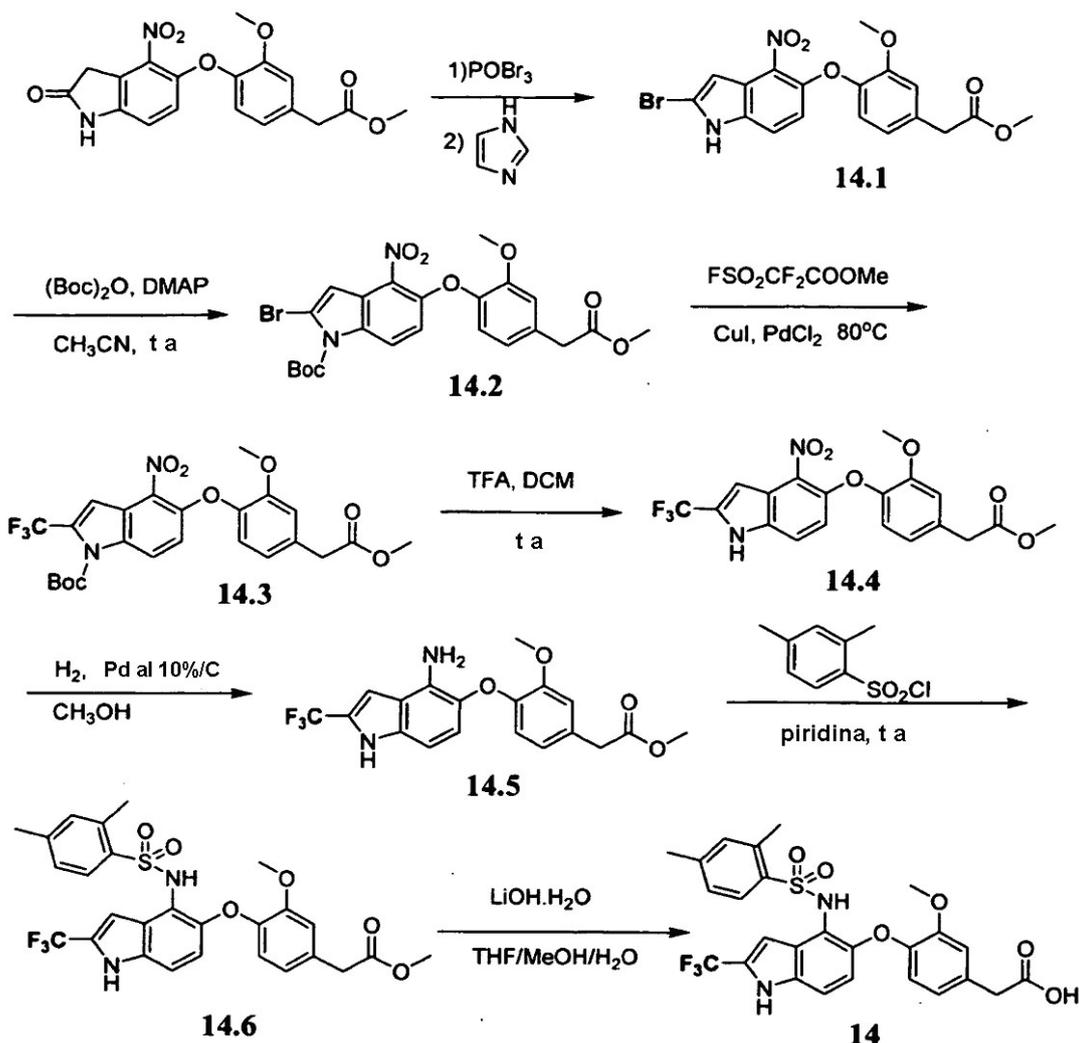
1-Cloro-3-etoxibenceno (13.2). A una disolución de 13.1 (2,32 g, 14,82 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (30 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió gota a gota  $\text{ClSO}_3\text{H}$  (4,32 g, 37,04 mmol). Se hizo volver lentamente la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución en agua helada y se extrajo dos veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera saturada, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 13.2 como un sólido de color blanco.

Ácido 2-(4-(2-ciano-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (13). Se sintetizó el compuesto del título a partir de 13.2 según los métodos descritos en el ejemplo 1 (véanse los esquemas 1.4 y 1.5). EM ESI (pos.)  $m/z$ : 545,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H); 7,68 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,0 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,66 (m, 2H); 6,25 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 3,95 (q,  $J=7,3$  Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,30 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H).

#### Ejemplo 14

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2,4-dimetilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (14).

Esquema 14



2-(4-(2-Bromo-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (14.1). A una disolución de 2-(3-metoxi-4-(4-nitro-2-oxoindolin-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (0,177 g, 0,476 mmol) en DCE (10 ml), se le añadió gota a gota tribromuro de fosforilo (0,273 g, 0,952 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 90°C durante 1 h y luego se añadió imidazol (0,049 g, 0,714 mmol) y se calentó durante otras 2 h. Se extinguió la reacción con hielo, se ajustó el pH a 8 y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. EM ESI (pos.) m/z: 435,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-Bromo-5-(2-metoxi-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi)-4-nitro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (14.2). Se trató una disolución de 14.1 (0,155 g, 0,356 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) con dicarbonato de di-terc-butilo (0,082 g, 0,374 mmol) y DMAP (0,002 g, 0,018 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se diluyó el residuo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. EM ESI (pos.) m/z: 535,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5-(2-Metoxi-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi)-4-nitro-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (14.3). A DMF desgasificada (8 ml), se le añadió 14.2 (0,085 g, 0,158 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,303 g, 1,58 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0,011 g, 0,063 mmol) seguido por CuI (0,12 g, 0,63 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 h y luego se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo el compuesto 14.3 como un sólido de color blanco. EM ESI (pos.) m/z: 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5-(2-Metoxi-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi)-4-nitro-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (14.4). A una disolución de 14.3 (0,028 g, 0,053 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente. EM ESI (pos.) m/z: 425,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(4-(4-Amino-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (14.5). A una disolución de 14.4 (0,020 g, 0,047 mmol) en metanol (2 ml), se le añadió Pd al 10%/C (0,006 g, 0,005 mmol). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente tras la filtración proporcionando un residuo.

EM ESI (pos.) m/z: 395,1 (M+H)<sup>+</sup>.

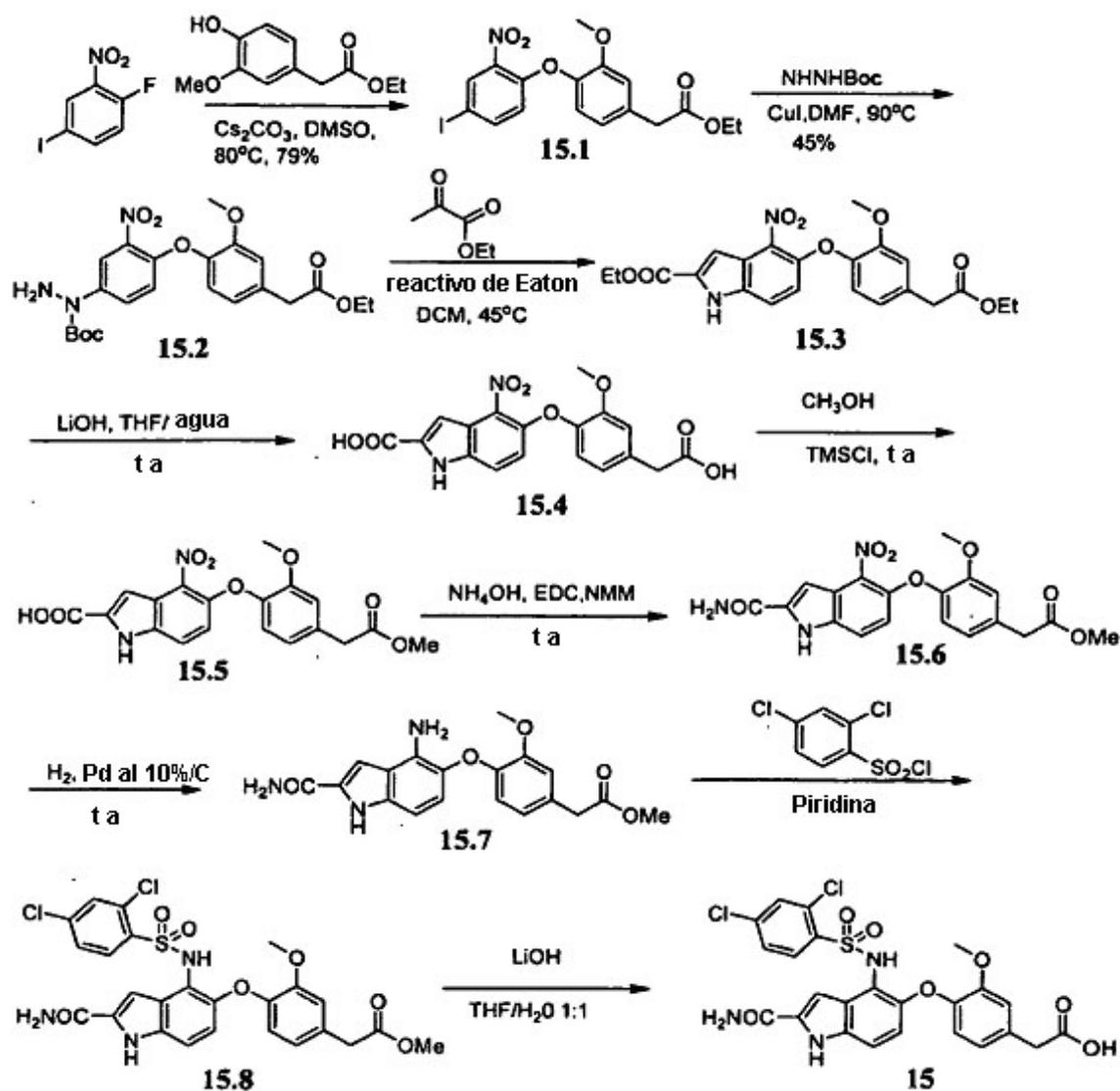
2-(4-(4-(2,4-Dimetilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (14.6). Se agitó la mezcla de 14.5 (0,018 g, 0,046 mmol) y sulfonilcloruro de arilo (0,010 g, 0,048 mmol) en piridina (0,5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente proporcionando un residuo. EM ESI (pos.) m/z: 563,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ácido 2-(4-(4-(2,4-dimetilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (14). A una disolución de 14.6 (0,020 g, 0,047 mmol) en una mezcla de THF/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O (0,5 ml, razón=2/2/1), se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,010 g, 0,220 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se cromatografió la disolución usando HPLC proporcionando 14 como un sólido de color blanco. EM ESI (pos.) m/z: 549,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1H); 7,57 (d, J= 7,2 Hz, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,11 (d, J= 7,2 Hz, 1H); 6,86 (m, 3H); 6,71 (d, J= 9,2 Hz, 1H); 6,64 (d, J= 8 Hz, 1H); 6,34 (d, J= 8 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

### Ejemplo 15

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(2-carbamoi-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (15).

Esquema 15



2-(4-(4-yodo-2-nitrofenoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (15.1). A una disolución de 1-fluoro-4-yodo-2-nitrobenzeno (9,13 g, 34,20 mmol) y 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (7,19 g, 34,20 mmol) en DMSO (100 ml), se le añadió CsCO<sub>3</sub> (12,26 g, 37,62 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 100°C durante 2 h. Se diluyó

la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando un sólido de color blanco. Se usó el residuo sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/z: 458,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 2-(4-(4-Yodo-2-nitro-4-(1-terc-butilcarboxifenoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (15.2). Se cargó una botella secada en horno con 15.1 (2 g, 4,51 mmol), carbazato de terc-butilo (0,72 g, 5,42 mmol), CuI (0,064 g, 0,34 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,06 g, 6,31 mmol). Se evacuó la botella y se rellenoó con nitrógeno. Se añadió DMF anhidra (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. y luego se calentó a 65°C durante 1 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/z: 479,2 (M+18)<sup>+</sup>.

10 5-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-metoxifenoxi)-4-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (15.3). A una disolución de 15.2 (1,71 g, 3,71 mmol) y 2-oxopropanoato de etilo (0,45 g, 3,89 mmol) en DCM (20 ml), se añadió gota a gota reactivo de Eaton (5,5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. y luego se calentó a 45°C durante 5 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo proporcionó 15.3 como un sólido de color amarillo. EM ESI (pos.) m/z: 443,2 (M+1)<sup>+</sup>.

15 Ácido 5-(4-(carboximetil)-2-metoxifenoxi)-4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (15.4). A una disolución de 15.3 (0,62 g, 1,40 mmol) en una mezcla de THF/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O (10 ml, razón=2/2/1), se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (1,17 g, 28 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la reacción con HCl 1 N hasta pH = 2, se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó la fase orgánica combinada con salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/z: 387,1 (M+H)<sup>+</sup>.

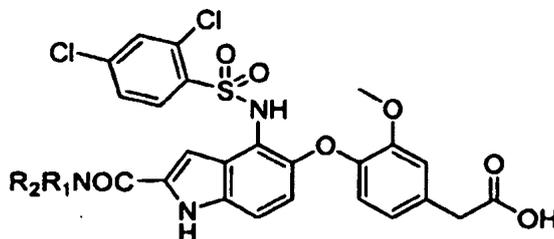
20 Ácido 5-(2-metoxi-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi)-4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (15.5). A una disolución de 15.4 (0,37 g, 0,96 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (10 ml), se le añadió TMSCl (0,1 g, 0,92 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente proporcionando un residuo, que se usó sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/z: 401,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 2-(4-(2-Carbamoil-4-nitro-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (15.6). Se agitó la mezcla de 15.5 (0,383 g, 0,959 mmol), EDC (0,552 g, 2,877 mmol) y HOBT (0,324 g, 2,40 mmol) a temperatura ambiente durante 10 min., luego se añadió hidróxido de amonio al 28% (0,60 g, 4,795 mmol) a la disolución y se agitó durante otras 2 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 0.6 como un sólido de color amarillo. EM ESI (pos.) m/z: 400,1 (M+1)<sup>+</sup>.

30 Ácido 2-(4-(2-carbamoil-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (15). Se sintetizó el compuesto del título a partir de 15.6 según los métodos descritos en el ejemplo 14 (desde 14.4 hasta 14). EM ESI (pos.) m/z: 564,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,4 (s, 1H); 7,69 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,22 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 6,58 (d, J= 8 Hz, 1H); 6,20 (d, J= 8 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,64 (s, 2H).

### Ejemplos 16 y 17

Se prepararon los compuestos 16 y 17 a partir del compuesto 15.5 usando metilamina y dimetilamina, respectivamente, en lugar de NH<sub>4</sub>OH según los métodos descritos en el ejemplo 15.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
16	H	Me
17	Me	Me

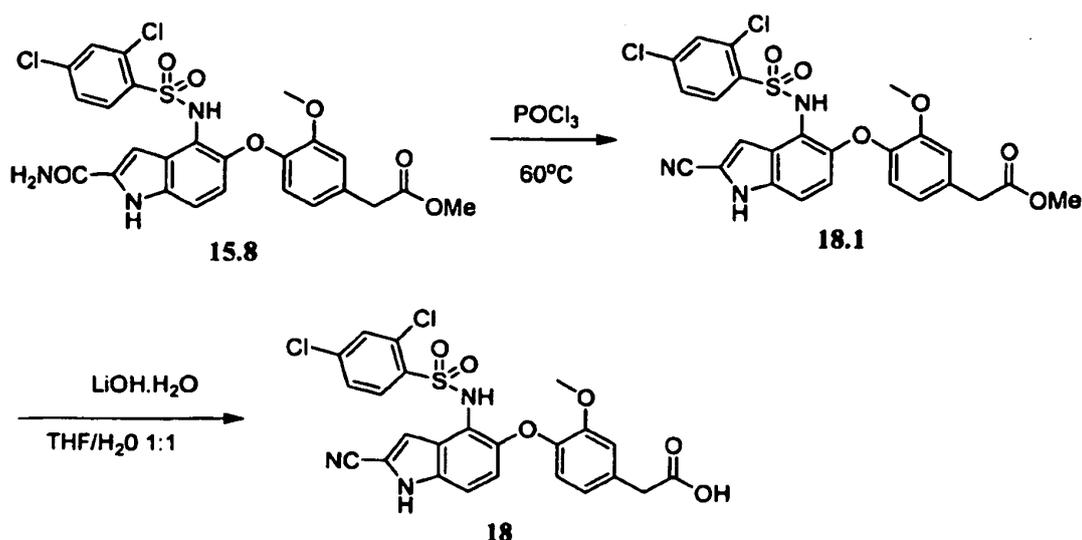
40 Compuesto 16. EM ESI (pos.) m/z: 578,0 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (MeOD) δ 7,68 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,20 (d, J= 8 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,63 (m, 2H); 6,21 (d, J= 8,2 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 2,97 (s, 3H).

Compuesto 17. EM ESI (pos.) m/z: 592,0 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CD<sub>3</sub>CN) δ 9,84 (s, 1H); 7,68 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,22 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,26 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,65 (m, 2H); 6,41 (d, J= 8 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,18 (s, 6H).

### Ejemplo 18

- 5 Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(2-ciano-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (18)

Esquema 18



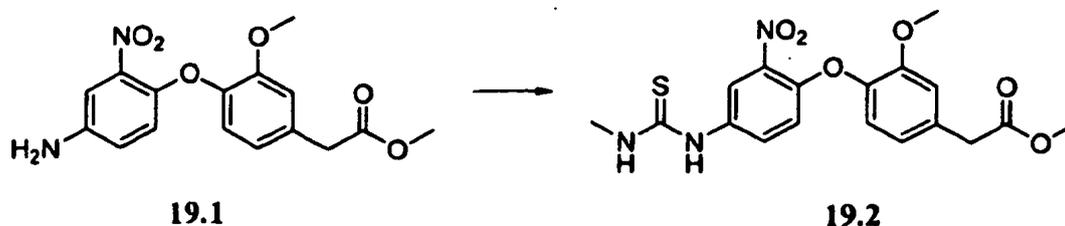
- 10 2-(4-(2-Ciano-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (18.1). Se calentó la mezcla de 15.8 (0,031 g, 0,054 mmol) y POCl<sub>3</sub> (0,5 ml) a 60°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 18.1 como un sólido de color amarillo pálido. EM ESI (pos.) m/z: 560,1 (M+1)<sup>+</sup>.

- 15 Ácido 2-(4-(2-ciano-4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (18). Se sintetizó el compuesto del título a partir de 18.1 según los métodos descritos en el ejemplo 14 (desde 14.6 hasta 14). EM ESI (pos.) m/z: 546,0 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (s, 1H); 7,67 (m, 3H); 7,16 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 6,63 (d, J= 8 Hz, 1H); 6,25 (d, J= 8 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,61 (s, 2H).

### Ejemplo 19

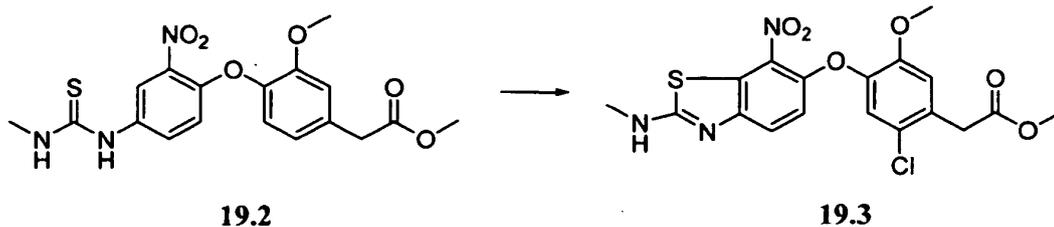
- 20 Este ejemplo ilustra la preparación ácido 2-(2-cloro-4-(7-(2,4-dimetilfenilsulfonamido)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-5-metoxifenil)acético (19).

Esquema 19.1



- 25 2-(4-(2-amino-4-(3-metilthiureido)fenoxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (19.2). Se disolvió el compuesto 19.1 (1,5 g, 4,7 mol) en etanol (20 ml), se añadió isotiocianato-metano (1,35 g, 18,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo al 60% en hexano) proporcionó 19.2. CL-EM ESI (pos.) m/z: 406,1 (M+H).

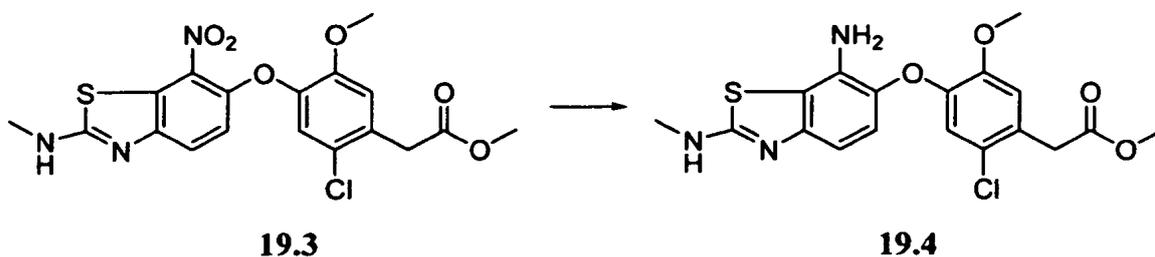
Esquema 19.2



2-(2-cloro-5-metoxi-4-(2-(metilamino)-7-nitrobenzo[d]tiazol-6-iloxi)fenil)acetato de metilo (19.3). Se disolvió el compuesto 19.2 (400 mg, 0,988 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió gota a gota dicloruro de sulfurilo (373 mg, 2,5 mmol). Tras 1 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La HPLC del residuo proporcionó 19.3.

5

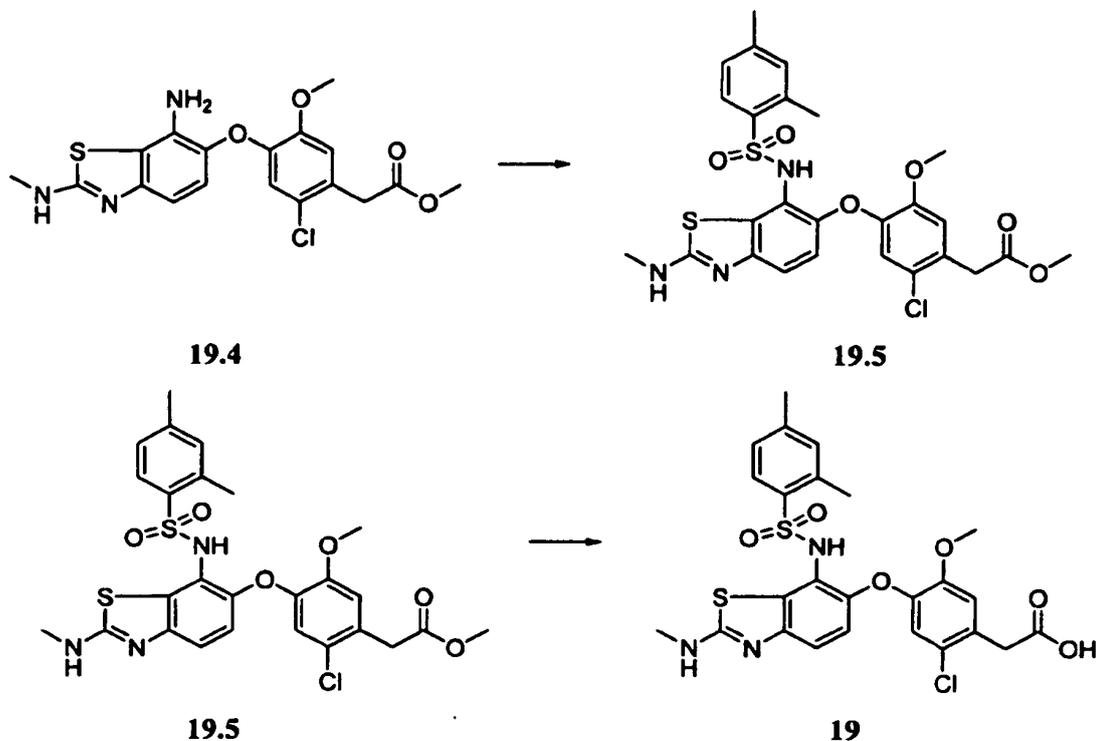
Esquema 19.3



2-(4-(7-amino-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-2-cloro-5-metoxifenil)acetato de metilo (19.4). Se disolvió el compuesto 19.3 (230 mg, 0,53 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió Pd al 10%/C (56 mg, 0,053 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h bajo  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró el residuo a presión reducida proporcionando 19.4.

10

Esquema 19.4



Ácido 2-(2-cloro-4-(7-(2,4-dimetilfenilsulfonamido)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-5-metoxifenil)acético (19). Se preparó el compuesto del título a partir de 19.4 según los métodos descritos en el ejemplo 11. EM ESI (pos.) m/z: 562,1 (M+H).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,25 (s, J = 8,8 Hz, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,99-7,03 (m, 2H); 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,44- 6,55 (m, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,17 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

15

**Ejemplo 20**

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (20).

Esquema 20.1

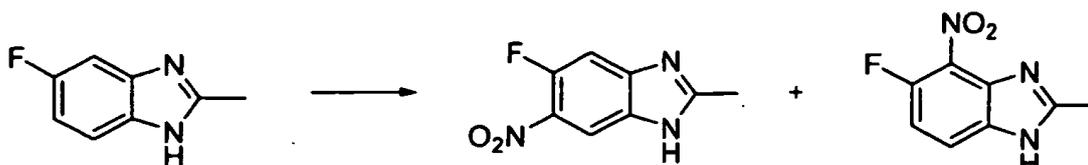
**20.1**

5

5-Fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (20.1). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se suspendió 4-fluorobenceno-1,2-diamina (5,00 g, 39,6 mmol) en EtOH (220 ml) y se añadió HCl 5 M (160 ml). Se calentó la reacción hasta 50°C y se añadió 2,4-pentanodiona (8,14 ml, 7,93 mmol) y se calentó la reacción hasta reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó la reacción con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) y se extrajo con diclorometano. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con diclorometano adicional (2x). Entonces se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se trituró el sólido resultante con diclorometano proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43-7,19 (ma, 2H); 6,92 (sa, 1H); 2,44 (s, 3H).

10

Esquema 20.2

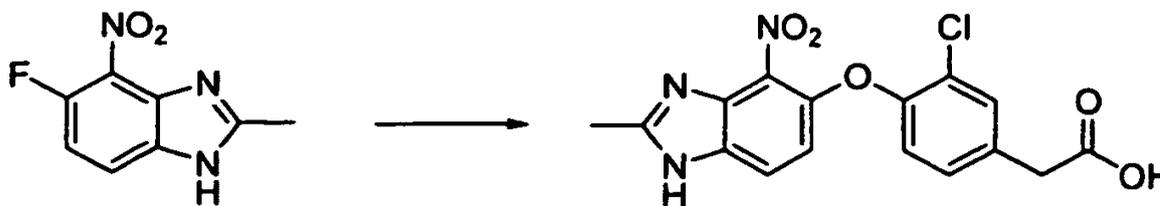
**20.1****20.2a****20.2b**

15

5-Fluoro-2-metil-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol (20.2a) y 5-fluoro-2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol (20.2b). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 5-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (5,21 g, 34,7 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido nítrico (25 ml) y se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. Se vertió la reacción sobre hielo y se neutralizó con NaOH 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con MeOH al 10% en diclorometano proporcionando tras filtración 1,00 g de 5-fluoro-2-metil-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol. Se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con MeOH a del 2% al 7% en diclorometano, proporcionando 5-fluoro-2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol. LC-EM ESI (pos.) m/z: 196,0 (M+H).

20

Esquema 20.3

**20.2b****20.3**

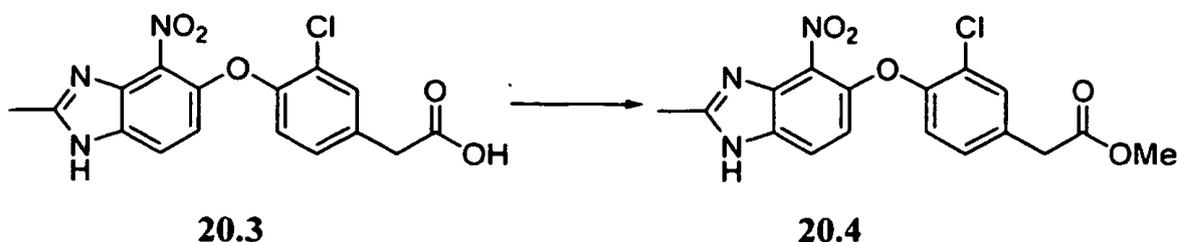
25

Ácido 2-(3-cloro-4-(2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (20.3). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se trató 5-fluoro-2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol (0,233 g, 1,19 mmol) con fluoruro de potasio soportado en Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,583 g, al 40% en peso), ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético (0,223 g, 1,19 mmol) y 18-corona-6 (0,031 g, 0,119 mmol) en DMSO (1 ml). Se calentó la reacción hasta 80°C durante 20 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua y se añadió HCl 1 N hasta pH 5. Se extrajo la reacción con acetato de etilo (3x). Se

30

combinaron los compuestos orgánicos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 10% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 362,0 (M+H).

Esquema 20.4



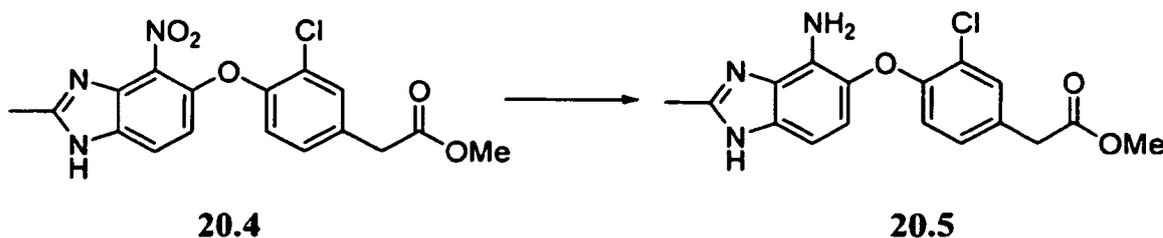
5

2-(3-Cloro-4-(2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (20.4). Bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió ácido 2-(3-cloro-4-(2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (0,331, 0,915 mmol) en metanol y se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 gotas). Se calentó la reacción hasta reflujo durante 2,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) saturado y acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional (2x). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 3% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 376,0 (M+H).

10

15

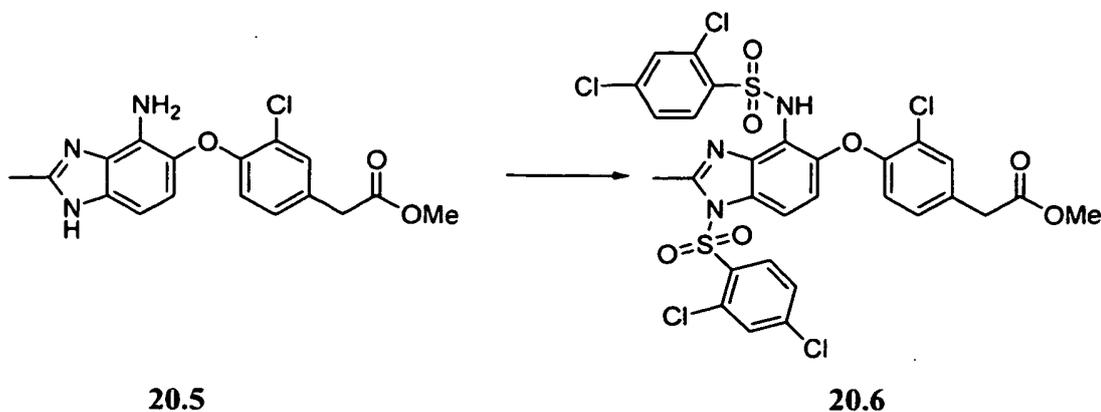
Esquema 20.5



20

2-(4-(4-Amino-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (20.5). Bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió 2-(3-cloro-4-(2-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (0,226 g, 0,601 mmol) en acetato de etilo y se añadió cloruro de estaño dihidratado (0,543 g, 2,41 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) al 10%. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío, y se aisló el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 346,0 (M+H).

Esquema 20.6

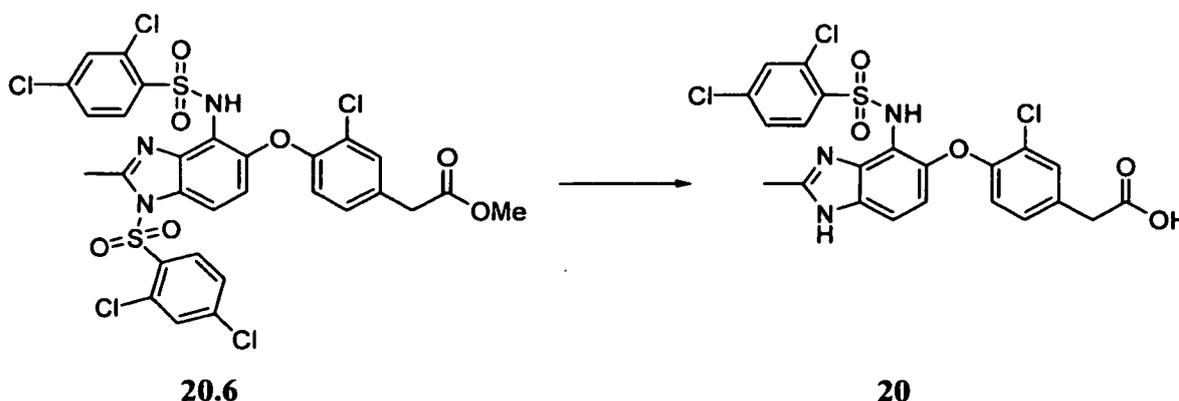


25

2-(3-Cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1-(2,4-diclorofenilsulfonyl)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-

5 iloxi)fenil)acetato de metilo (20.6). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(4-(4-amino-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (0,171 g, 0,495 mmol) en piridina (1,5 ml) y se añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,267 g, 1,09 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con acetato de etilo a del 0% al 50% en hexanos, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 763,7 (M+H).

Esquema 20.7

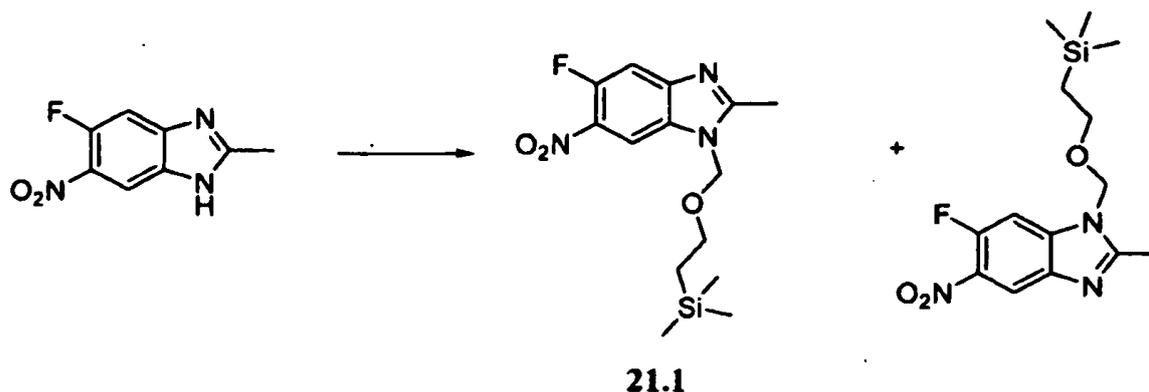


10 Ácido 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (20). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (0,097 g, 0,127 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se añadió LiOH 1 N (1,5 ml). Se agitó la reacción a 50°C durante 3 h. Se diluyó la reacción con agua, se hizo ácida con HCl 1 N hasta pH 4, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 541,9 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,46 (sa, 1H); 7,31-7,22 (m, 3H); 6,94 (d, J=7,6 Hz, 1H); 6,46 (sa, 1H); 6,29 (sa, 1H) 3,51 (s, 2H); 2,48 (s, 3H).

#### **Ejemplo 21** (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (21).

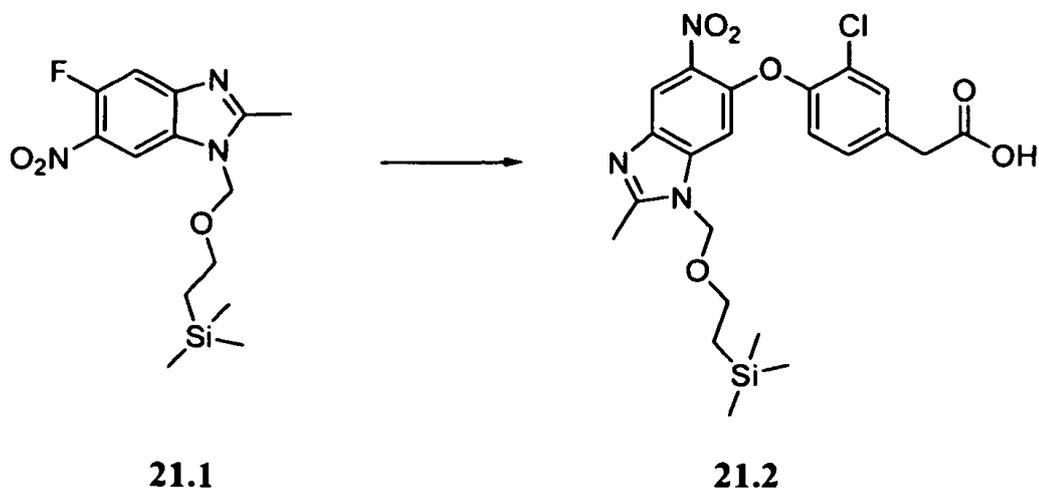
Esquema 21.1



20 5-Fluoro-2-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol y 6-fluoro-2-metil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (21.1). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se suspendió 5-fluoro-2-metil-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol (0,491 g, 2,52 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 65%, 0,063 g, 2,64 mmol) y se permitió que la reacción se agitara durante 15 min. a 0°C. Se trató la reacción con (0,578 ml, 3,28 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl (ac.) saturado. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con acetato de etilo a del 20% al 80% en hexanos, proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (d, J=6,7 Hz, 1H); 8,23 (d, J=6,3 Hz, 1H); 7,53 (d, J=11,3 Hz, 1H); 7,29 (m, 1H); 5,53 (s, 2H); 5,49 (s, 2H); 3,61-3,55 (m, 4H); 2,72 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 0,98-0,93 (m, 4H); 0,00 (s, 18H). No se separaron los isómeros y procedió a la secuencia como una mezcla

hasta la desprotección que luego generó un único compuesto.

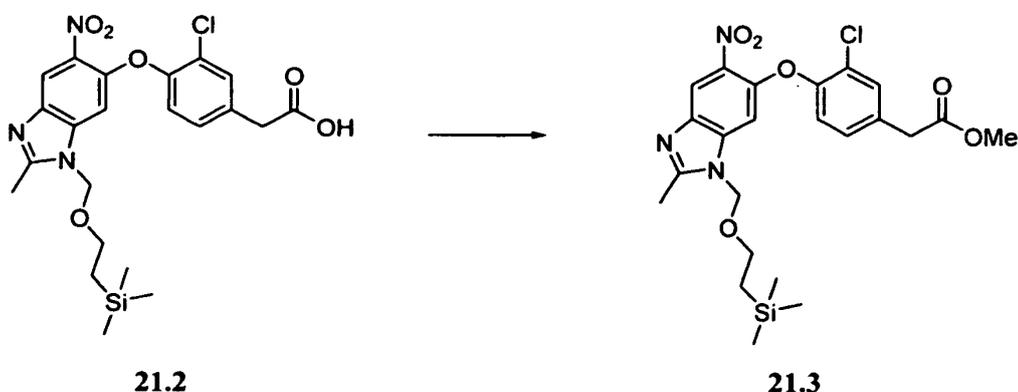
Esquema 21.2



5 Ácido 2-(3-cloro-4-(2-metil-6-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético. (21.2). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se suspendió ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético (0,191 g, 1,02 mmol) en DMSO (4 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,303 g, 2,55 mmol). Se añadió 5-fluoro-2-metil-6-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (0,303 g, 0,931 mmol) y se calentó la reacción hasta 80°C durante la noche. Se diluyó la reacción con dietil éter y ácido cítrico (ac.) al 20%. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con dietil éter adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 492,1 (M+H).

10

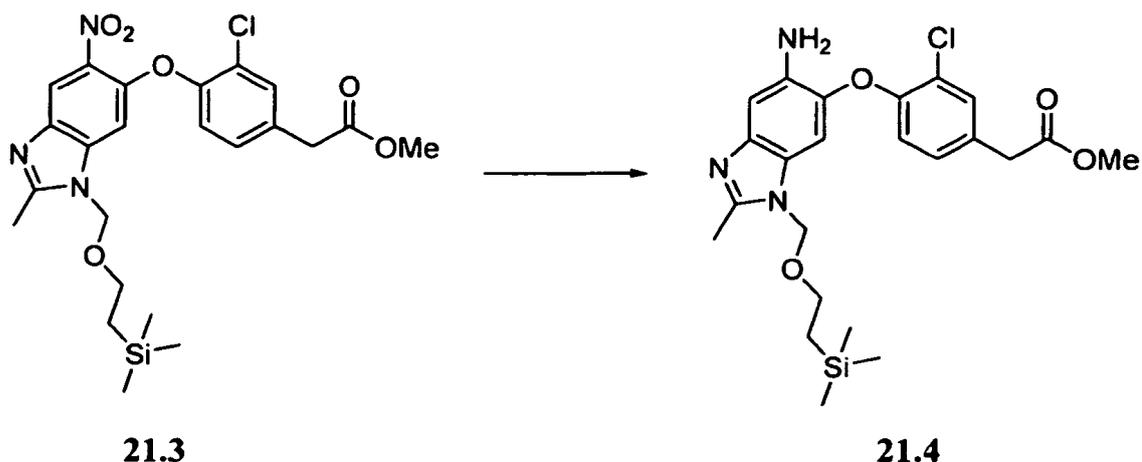
Esquema 21.3



15 2-(3-Cloro-4-(2-metil-6-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (21.3). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió ácido 2-(3-cloro-4-(2-metil-6-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (0,376 g, 0,764 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió carbonato de cesio (0,274 g, 0,841 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió yodometano (0,052 ml, 0,841 mmol) y se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la reacción con dietil éter y se lavó con agua. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con dietil éter adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con isopropanol a del 10% al 30% en hexanos, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 506,0 (M+H).

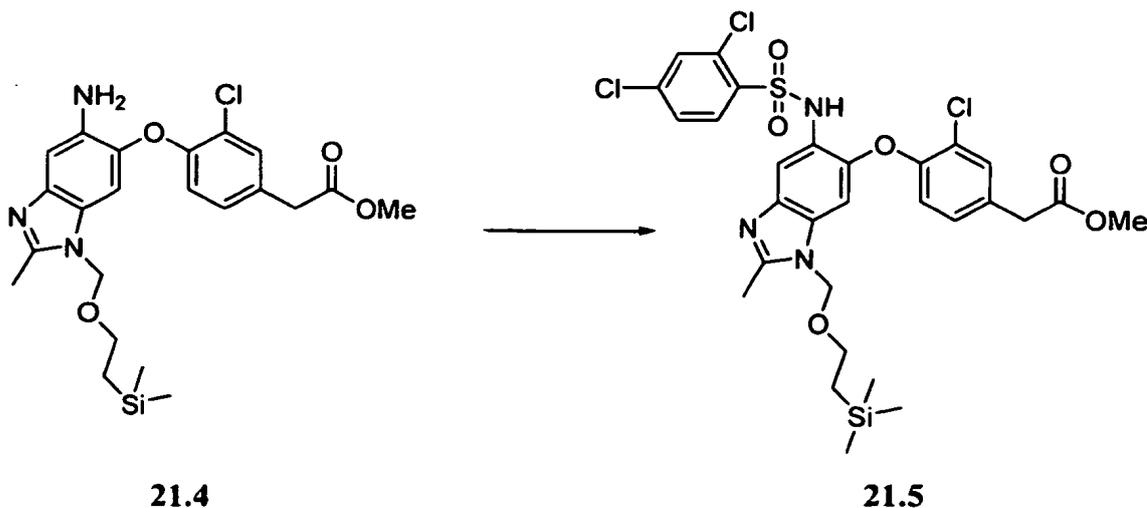
20

Esquema 21.4



5 2-(4-(6-Amino-2-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (21.4). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(3-cloro-4-(2-metil-6-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (0,220 g, 0,435 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y se añadió cloruro de estaño dihidratado (0,392 g, 0,174 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se diluyó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) al 10% y acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 476,0 (M+H).

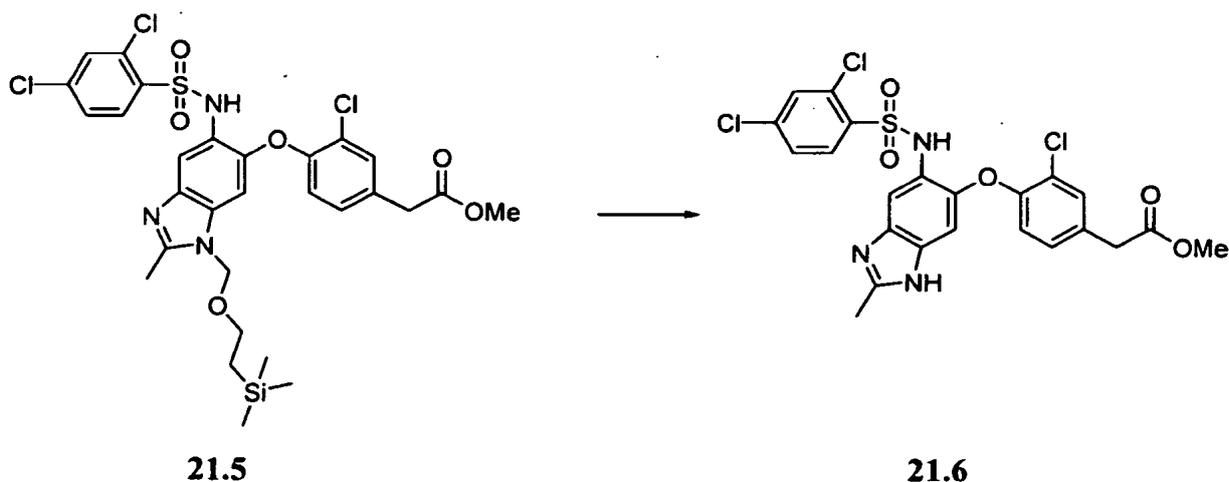
Esquema 21.5



10 2-(3-Cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (21.5). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(4-(6-amino-2-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (0,191 g, 0,401 mmol) en piridina (4 ml) y se añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,108 g, 0,441 mmol). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la reacción a vacío y se repartió el aceite resultante entre acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl (ac.) saturado. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 2% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 685,9 (M+H).

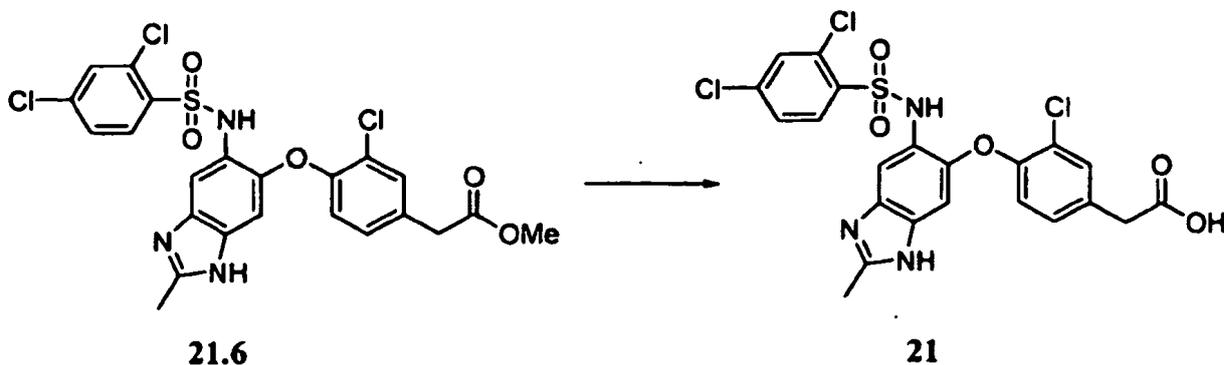
20

Esquema 21.6



5 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (21.6). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (0,245 g, 0,358 mmol) en diclorometano (4,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) y se permitió que la reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con metanol a del 0% al 7% en diclorometano, proporcionó el compuesto del título. CL-EM ESI (pos.) m/z: 555,8 (M+H).

Esquema 21.7

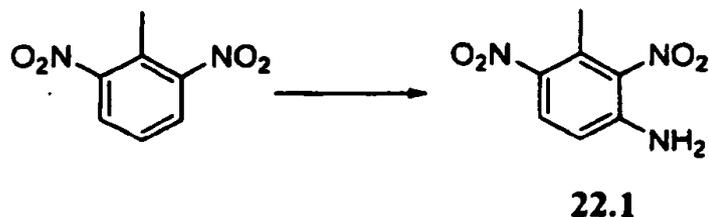


10 15 Ácido 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acético (21). Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-(3-cloro-4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (0,138 g, 0,248 mmol) en THF (2,5 ml) y se añadió LiOH 1 N (2,5 ml). Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se llevó la reacción hasta pH 5 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla de acetato de etilo/hexanos y se recogió el producto mediante filtración. CL-EM ESI (pos.) m/z: 541,9 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H); 7,10 (d, J=8,2 Hz, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,57 (d, J=8,3 Hz, 1H); 3,59 (s, 2H); 2,61 (s, 3H).

**Ejemplo 22**

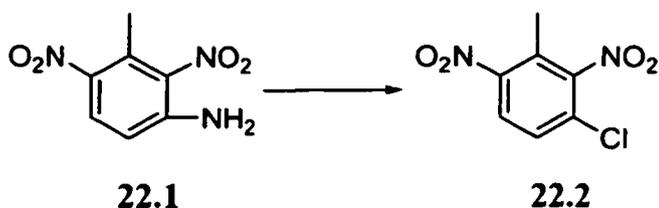
20 Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indazol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (22).

Esquema 22.1



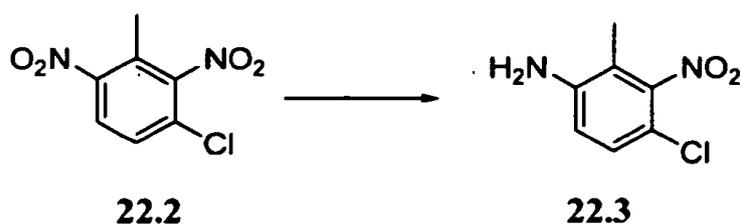
2,4-Dinitro-3-metilanilina (22.1). Se agitó una mezcla de 2,6-dinitrotolueno (28 g, 0,15 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (28 g, 0,15 mol) en etanol (700 ml) hasta que se disolvió completamente. Se añadió una disolución de hidróxido de potasio 2 N en metanol (275 ml) todo a una vez y se permitió que se agitara la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se añadió una disolución de cloruro de amonio (36 g) en agua (175 ml) y se agitó la mezcla durante una hora adicional. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo (300 ml) y salmuera saturada (250 ml). Se separó la fase de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (acetato de etilo/hexano (2:1)) proporcionó el producto deseado.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H); 6,73 (d,  $J=9,4$  Hz, 1H); 5,50 (sa, 2H); 2,59 (s, 3H).

Esquema 22.2



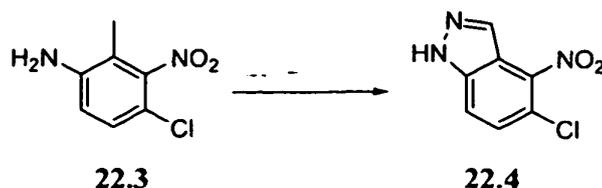
3-Cloro-2,6-dinitrotolueno (22.2). A una mezcla agitada de cloruro de cobre (II) (1,56 g, 11,5 mmol) y acetonitrilo seco a 60-65°C se le añadió nitrito de t-butilo (1,72 ml, 14,4 mmol) en una porción. Entonces se añadió gradualmente 2,4-dinitro-3-metilanilina (1,89 g, 9,5 mmol) a esta mezcla. Se agitó la mezcla a 65°C durante unos 15 min. adicionales, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre dietil éter (100 ml) y disolución acuosa de HCl 6 N (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (dietil éter) proporcionó el producto como un sólido de color amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,9 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H); 7,61 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H); 2,51 (s, 3H).

Esquema 22.3



4-Cloro-2-metil-3-nitroanilina (22.3). Se calentó una mezcla de 3-cloro-2,6-dinitrotolueno (2,46 g, 9,5 mmol), ciclohexeno (10 ml) y paladio al 10% sobre carbón vegetal (0,6 g) en etanol (50 ml) a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y luego se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en dietil éter y se filtró a través de una columna pequeña de sílice. La evaporación del éter proporcionó el producto como un sólido de color naranja.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 6,72 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 3,80 (sa, 2H); 2,11 (s, 3H).

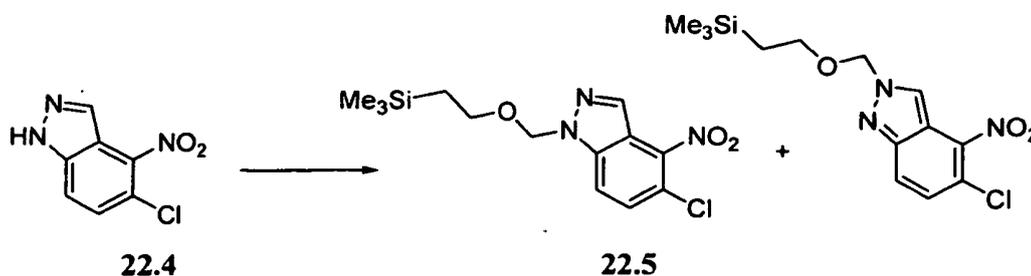
Esquema 22.4



4-Nitro-5-cloroindazol (22.4). A 4-cloro-2-metil-3-nitroanilina (1,63 g, 8,8 mmol) disuelta en ácido acético (75 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución acuosa de nitrito de sodio 2 M (4,4 ml). Entonces se diluyó la suspensión con ácido acético (100 ml) y luego se calentó a reflujo durante 4 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Entonces se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). Entonces se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna del residuo (hexano/acetato de etilo (2:1) proporcionó el producto deseado.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H); 7,95 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H); 7,68 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H).

5

Esquema 22.5



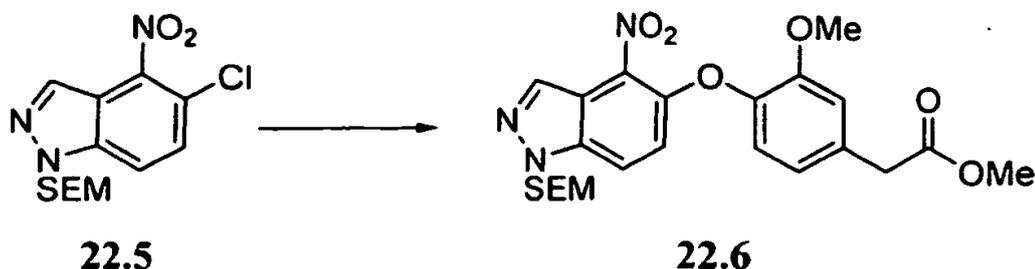
5-Cloro-4-nitro-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-indazol (22.5). Se disolvió 4-nitro-5-cloroindazol (0,185 g, 0,94 mmol) en DMF y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) (38 mg, 0,95 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (165 ml, 0,94 mmol). Tras 10 min. se extinguió la mezcla con agua y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Se separaron los dos isómeros del producto mediante cromatografía en columna proporcionando el compuesto del título y su isómero 2-SEM.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H); 7,80 (d,  $J=8,85$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J=8,85$  Hz, 1H); 5,81 (s, 2H); 3,58 (t,  $J=8,3$  Hz, 2H); 0,93 (t,  $J=8,3$  Hz, 2H); 0,0 (s, 9H).

15

5-Cloro-4-nitro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H); 7,95 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H); 7,44 (d,  $J=9,0$ , 1H); 5,77 (s, 2H); 3,69 (t,  $J=8,2$ , 2H); 1,0 (t,  $J=8,2$ , 2H); 0,0 (s, 9H).

20

Esquema 22.6

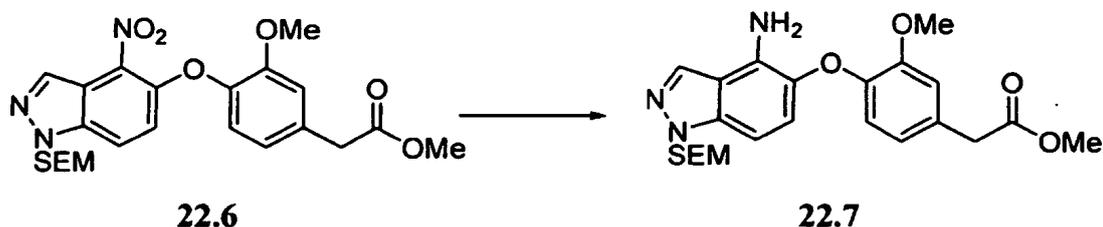


2-(3-Metoxi-4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (22.6). A 3-metoxi-4-hidroxifenilacetato de metilo (0,062 g, 0,32 mmol) en THF seco (5 ml) bajo nitrógeno se le añadió hexametildisilazida sódica (disolución 1 M en THF) (312  $\mu\text{l}$ , 0,31 mmol). Tras 10 min. agitándose a temperatura ambiente, se añadió 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (93 mg, 0,28 mmol) en 5 ml de THF. Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 5 días. Tras ese tiempo, se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Se aisló el producto deseado mediante cromatografía (acetato de etilo al 10%/hexano).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H); 7,70 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H); 7,05 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,84 (dd,  $J=1,5, 8,0$  Hz, 1H); 5,75 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,57 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H); 0,0 (s, 9H).

25

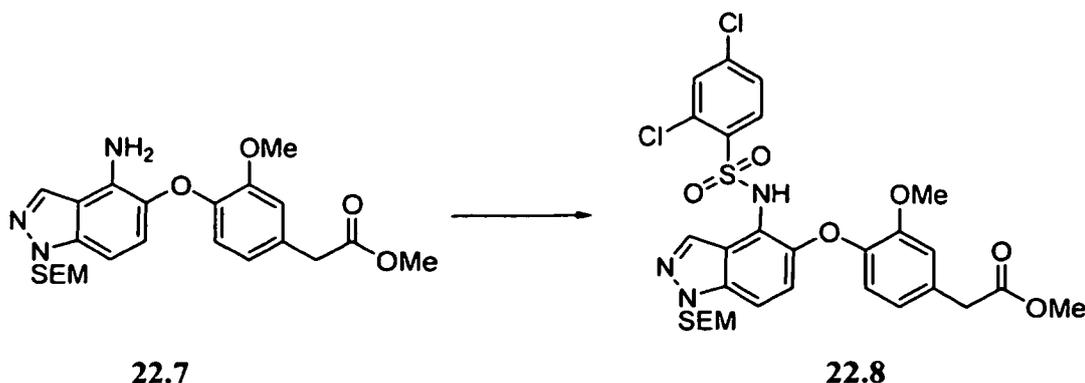
30

Esquema 22.7



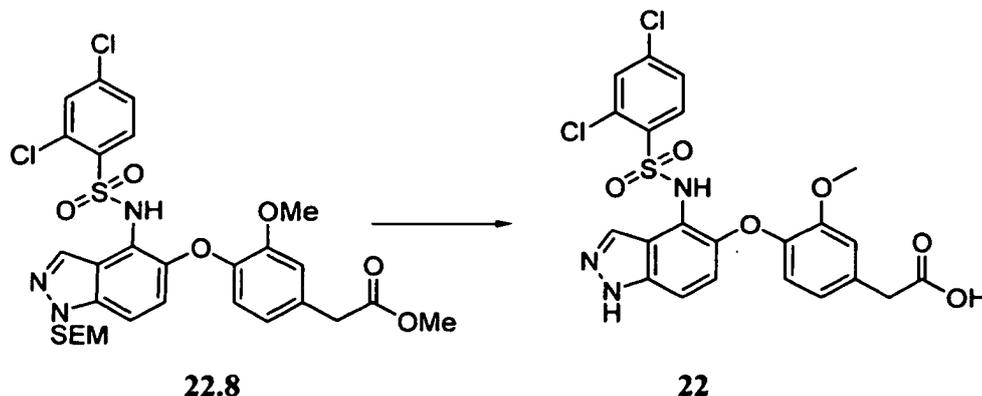
2-(4-(4-Amino-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (22.7). A una disolución de 2-(3-metoxi-4-(4-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (46 mg, 0,09 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono. Se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno durante 45 min. Tras ese tiempo, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando el producto como un sólido pálido. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H); 7,08 (d, J=8,8, 1H); 6,93 (d, J=1,8, 1H); 6,91 (d, J=8,8, 1H); 6,76 (dd, J=1,8, 8,2, 1H); 6,65 (d, J=8,2, 1H); 5,70 (s, 2H); 4,28 (sa, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,58 (m, 4H); 0,92 (t, J=8,2, 2H), 0,0 (s, 9H).

Esquema 22.8



2-(4-(4-(2,4-Diclorofenilsulfonamido)-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (22.8). A una disolución de 2-(4-(4-amino-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (42 mg, 0,092 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (25 mg, 0,1 mmol) y piridina (10 μl, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se diluyó la mezcla con diclorometano (20 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido (20 ml) y agua (20 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se aisló la sulfonamida deseada mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10%/hexano). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J=9 Hz, 1H); 7,19 (d, J=1,9 Hz, 1H); 7,15 (dd, J=1,9, 8,5 Hz, 1H); 6,90 (d, J=1,8 Hz, 1H); 6,88 (d, J=9 Hz, 1H); 6,60 (dd, J=1,8, 8,2 Hz, 1H); 6,35 (d, J=8,2 Hz, 1H); 5,68 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,57 (t, J=8,2 Hz, 2H); 0,89 (t, J=8,2 Hz, 2H), 0,0 (s, 9H).

Esquema 22.9



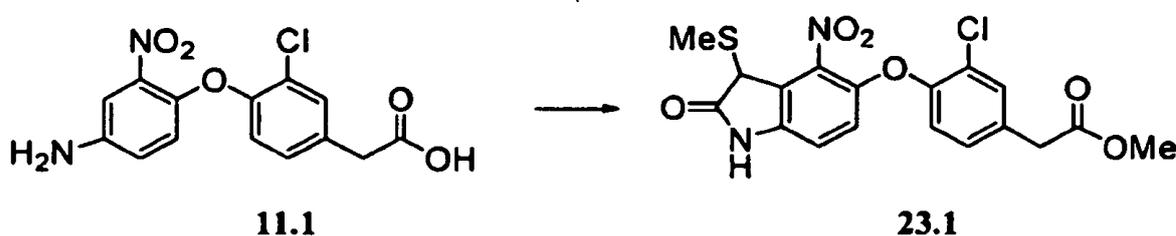
Ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1H-indazol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (22). A una disolución de 2-(4-(4-

(2,4-diclorofenilsulfonamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (45 mg, 0,06 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso 6 N (1 ml). Se calentó la disolución resultante a reflujo durante 3 h. Tras ese tiempo, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y se llevó el residuo a THF (3 ml) y se añadió un exceso de hidróxido de litio acuoso 2 N. Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. La cromatografía en columna del residuo (MeOH al 1-5%/DCM con AcOH 0,1%) proporcionó el producto como un sólido en crema. CL-EM ESI (pos.) m/e: 523 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz)(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,20 (s, 1H); 10,25 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,68 (d, J=8 Hz, 1H); 7,56 (s, 1H), 7,35 (m, 2H); 6,93 (s, 1H), 6,70 (d, J=9 Hz, 1H); 6,61 (d, J=8 Hz, 1H); 6,24 (d, J=9 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,55 (s, 2H).

### 10 Ejemplo 23

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-oxoindolin-5-iloxi)fenil)acetico (23).

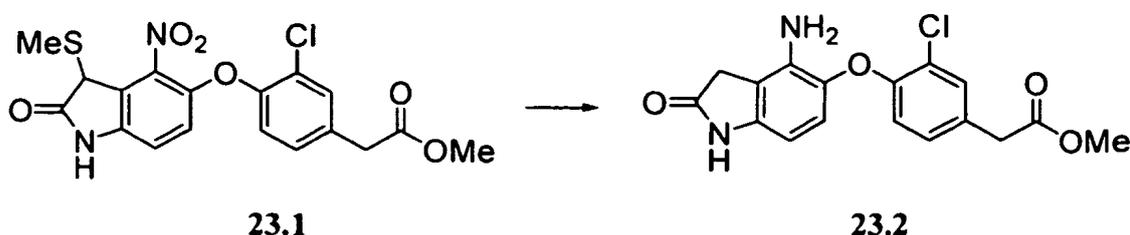
Esquema 23.1



15 2-(3-cloro-4-(3-(metil)io)-4-nitro-2-oxoindolin-5-iloxi)fenil)acetato de metilo (23.1). A una disolución de ácido 2-(4-(4-amino-2-nitrofenoxi)-3-clorofenil)acético (11.1) (3,22 g, 10 mmol) en benceno anhidro (40 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió lentamente una disolución 2 N de TMSCHN<sub>2</sub> en éter (10 ml, 20 mmol), se agitó a 25°C durante 1 h, se concentró proporcionando el éster metílico. Se redisolvió el éster metílico en DCM (30 ml) y se enfrió hasta -65°C. Se añadió gota a gota hipoclorito de t-butilo (1,14 ml, 10 mmol) en 5 ml de DCM a -65°C y se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Entonces se añadió gota a gota metilacetato de etilo (1,28 ml, 10 mmol) en 5 ml de DCM a -65°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió lentamente trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) a -65°C y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta 25°C eliminando el baño de enfriamiento. Se añadió una parte de 10 ml de agua y se separó la fase orgánica y se evaporó. Se redisolvió el residuo en 30 ml de etil éter, se trató con 5 ml de HCl acuoso 2 N y se agitó durante la noche a 25°C. Se filtró la suspensión resultante y se aclaró el filtrado con agua proporcionando el producto deseado (23.1). La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20% en hexanos como eluyente) proporcionó 23.1 como un sólido de color amarillo. EM ESI (pos.) m/e calc. para (M+H)<sup>+</sup> 423,0, hallado 423,1. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,98 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,27 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,11 (d, J=8,6 Hz, 1H); 7,06 (d, J=8,7, 1H); 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1H); 4,88 (s, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 1,92 (s, 3H).

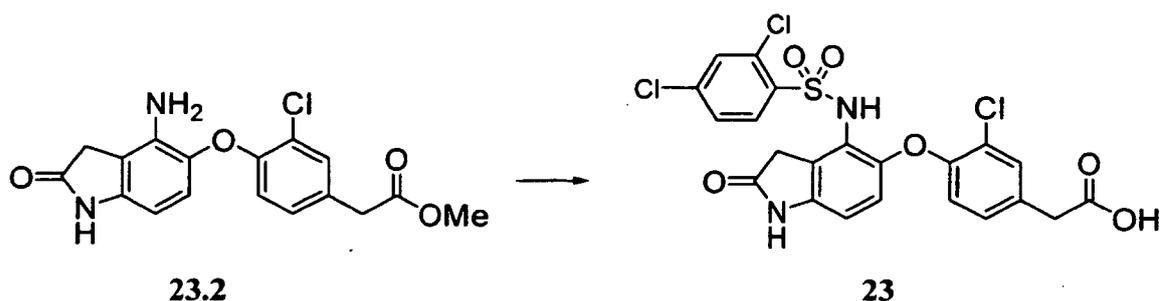
30

Esquema 23.2



35 2-(4-(4-Amino-2-oxoindolin-5-iloxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (23.2). A una disolución de W.1 (422 mg, 1 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) se le añadió níquel Raney (9 g, níquel Raney 2800, suspensión en agua), se agitó a 25°C durante 16 h. Se filtró la suspensión, se aclaró con EtOH, se concentró proporcionando 23.2 como un sólido de color marrón. EM ESI (pos.) m/e calc. para (M+H)<sup>+</sup> 347,1, hallado 347,1.

Esquema 23.3

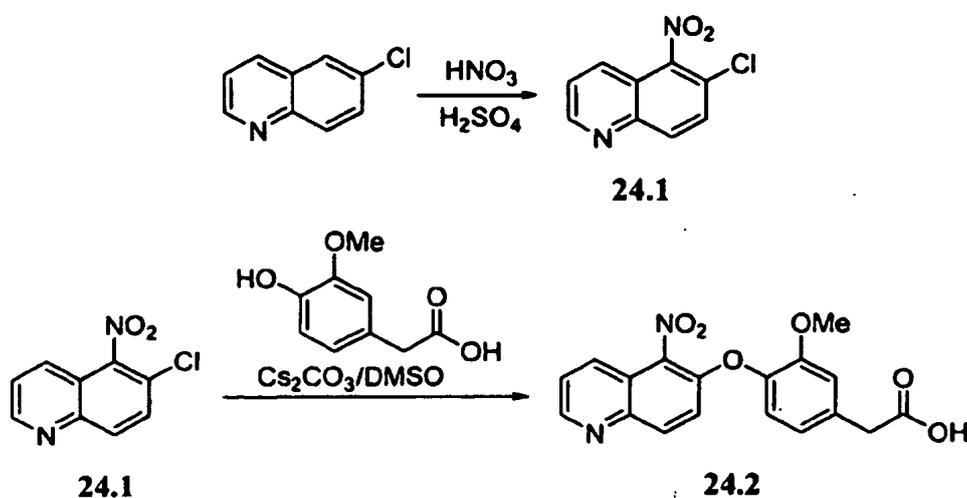


Ácido 2-(3-cloro-4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-oxoindolin-5-iloxi)fenil)acético (23). Se agitaron 23.2 (35 mg, 0,1 mmol) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (52 mg, 0,21 mmol) en piridina (0,5 ml) a 25°C durante 4 h. Se cargó directamente la mezcla de reacción a una columna Redisep rellena previamente y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gradiente, EtOAc al 0-100% en hexanos) proporcionando la sulfonamida, que luego se hidrolizó en MeOH/THF/agua (0,3 ml cada uno) con LiOH (7 mg, 0,3 mmol) a 25°C durante 2 h. La HPLC de fase inversa (C18, ACN al 10-90% en agua con TFA al 0,1% como eluyente) de la mezcla de reacción proporcionó 23 como un sólido de color amarillo. EM ESI (pos.) m/e calc. para (M+H)<sup>+</sup> 543,01, hallado 543,0. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,45 (s, 1H); 10,47 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 7,73 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,34 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,04 (d, J=7,8, 1H); 6,71 (d, J=8,3 Hz, 1H); 6,54 (d, J=8,1 Hz, 1H); 6,43 (d, J=8,3 Hz, 1H); 3,57 (s, 2H); 3,56 (s, 2H).

#### Ejemplo 24

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(5-(4-clorofenilsulfonamido)quinolin-6-iloxi)-3-metoxifenil)acético (24).

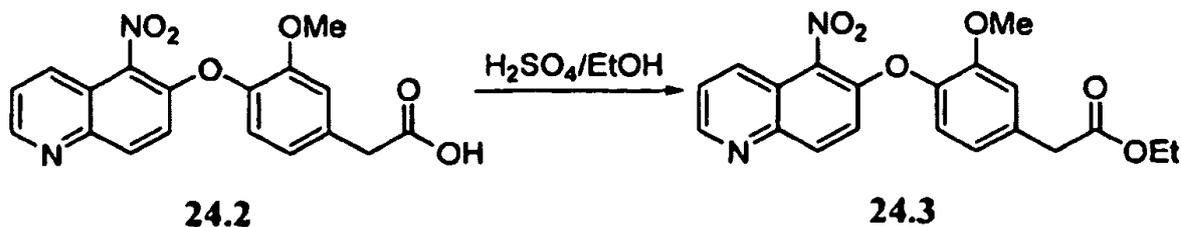
Esquema 24.1



6-Cloro-5-nitroquinolina (24.1). Se añadió HNO<sub>3</sub> (al 90%, 7 ml) a 6-cloro-quinolina (4,45 g) en ácido sulfúrico concentrado (21 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en hielo y se recogió el producto sólido (24.1) mediante filtración, se lavó con agua y se secó. EM ESI (pos.) m/z: 209,0 (M+H).

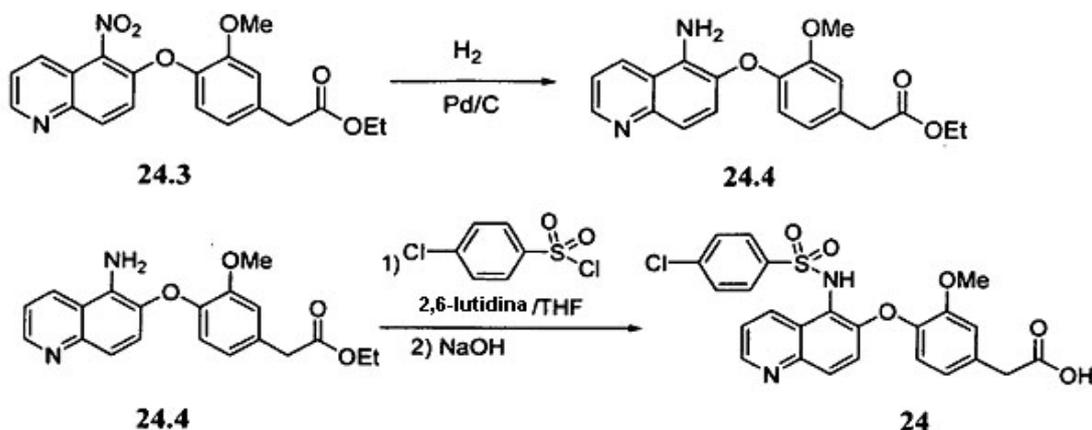
Ácido 2-(3-metoxi-4-(5-nitroquinolin-6-iloxi)fenil)acético (24.2). Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,5 g, 47,5 mmol) a (24.1) (3 g, 14,4 mmol) y ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (2,63 g, 14,4 mmol) en DMSO (30 ml) a temperatura ambiente. Entonces se agitó la mezcla a 80°C durante 4 h. Tras enfriar, se trató la mezcla de reacción con agua (50 ml), HCl 3 N (35 ml) y EtOAc (100 ml). El producto fue insoluble en EtOAc, pero permaneció en la fase orgánica. Por tanto, se lavó la fase orgánica con agua 4 veces para eliminar todas las sales y se separó la fase orgánica, se concentró y se secó a vacío proporcionando 24.2. EM ESI (pos.) m/z: 355,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (dd, 1H); 8,24 (m, 2H); 7,77 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,65 (s, 2H).

Esquema 24.2



- 5 2-(3-Metoxi-4-(5-nitroquinolin-6-iloxy)fenil)acetato de etilo (24.3). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,32 ml, 11,3 mmol) a 24.2 (4 g, 11,3 mmol) en EtOH. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 15 h. Tras enfriar, se evaporó EtOH a vacío y se trató el residuo con EtOAc (100 ml). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado para neutralizar el ácido. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró proporcionando 24.3. EM ESI (pos.) m/z: 383,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (dd, 1H); 8,24 (m, 2H); 7,77 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 4,13 (q, 2H); 3,73 (s, 5H); 1,23 (t, 3H).

Esquema 24.3



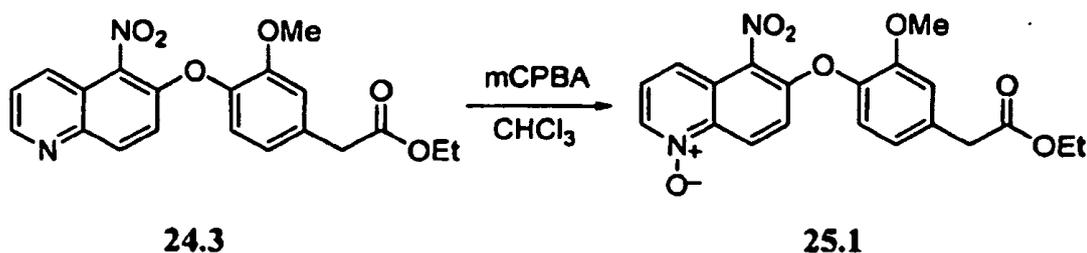
- 10 2-(4-(5-Aminoquinolin-6-iloxy)-3-metoxifenil)acetato de etilo (24.4). Se añadió Pd/C (30 mg) a 24.3 (310 mg) en EtOH (10 ml). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío proporcionando 24.4. EM ESI (pos.) m/z: 353,1 (M+H).

- 15 Ácido 2-(4-(5-(4-clorofenilsulfonamido)quinolin-6-iloxy)-3-metoxifenil)acético (24). A 24.4 (36 mg, 0,1 mmol) y 2,6-lutidina (0,024 ml, 0,2 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (26 mg, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche. Tras enfriar, se añadieron agua (1 ml) y NaOH 10 N (0,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron HCl 3 N (1,7 ml) y EtOAc a la mezcla y se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo proporcionó 24. EM ESI (pos.) m/z: 499,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (sa, 1H); 8,82 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,71 (d, 2H); 7,61 (dd, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,03 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,79 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,58 (s, 2H).

## 20 Ejemplo 25

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(5-(4-clorofenilsulfonamido)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-iloxy)-3-metoxifenil)acético (25).

Esquema 25.1

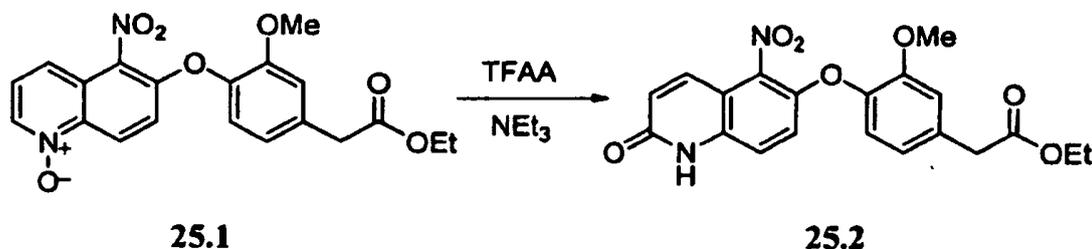


- 25 2-(3-Metoxi-4-(5-nitro-1N-óxido-quinolin-6-iloxy)fenil)acetato de etilo (25.1). Se añadió mCPBA (al 70-75%, 1,5 g,

~5,9 mmol) a 24.3 (1,5 g, 3,9 mmol) en cloroformo (12 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado tres veces. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró proporcionando 25.1. EM ESI (pos.) m/z: 399,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (d, 1H); 8,64 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 4,13 (q, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 1,23 (t, 3H).

5

Esquema 25.2

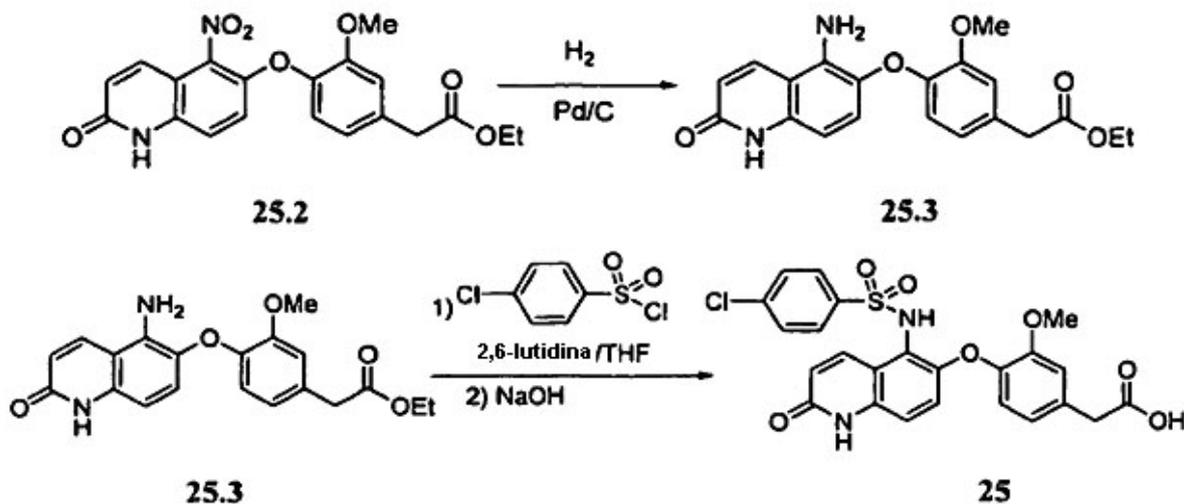


2-(3-Metoxi-4-(5-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-iloxi)fenil)acetato de etilo (25.2). Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,41 ml, 17,1 mmol) a (25.1) (680 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (0,72 ml, 5,13 mmol) en THF a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 6 h. Se trató la mezcla con agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo proporcionó 25.2. EM ESI (pos.) m/z: 399,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,2 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,89 (dd, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,12 (q, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 1,22 (s, 3H).

10

15

Esquema 25.2



2-(4-(5-Amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-iloxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (25.3). Se añadió Pd/C (30 mg) a 25.2 (250 mg) en EtOH (15 ml). Se agitó la mezcla bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío proporcionando 25.3. EM ESI (pos.) m/z: 369,1 (M+H).

20

Ácido 2-(4-(5-(4-clorofenilsulfonamido)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-iloxi)-3-metoxifenil)acético (25). A 25.3 (25 mg, 0,068 mmol) y 2,6-lutidina (0,033 ml, 0,28 mmol) en THF (0,1 ml) se le añadió cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (30 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche. Tras enfriar, se añadieron agua (0,1 ml) y NaOH 10 N (0,1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron HCl 3 N (0,35 ml) y EtOAc a la mezcla y se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo proporcionó 25. EM ESI (pos.) m/z: 544,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,32 (s, 1H); 11,74 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,16 (d, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,72 (m, 2H); 6,56 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,54 (s, 2H).

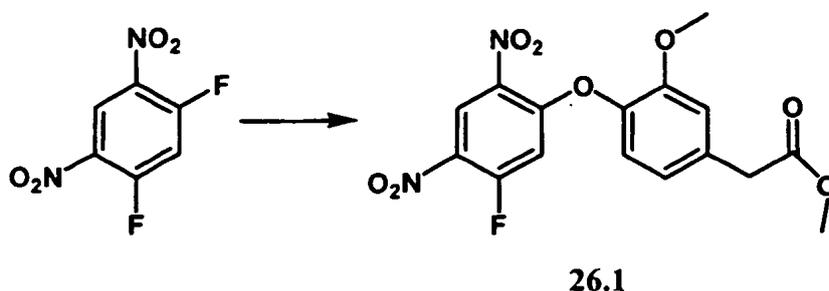
25

### Ejemplo 26

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (26).

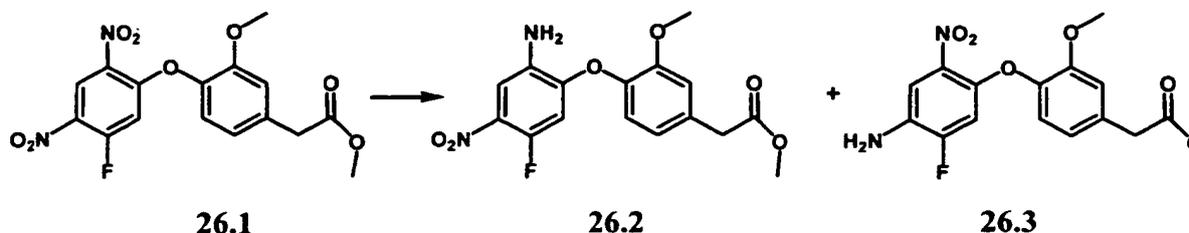
30

Esquema 26.1



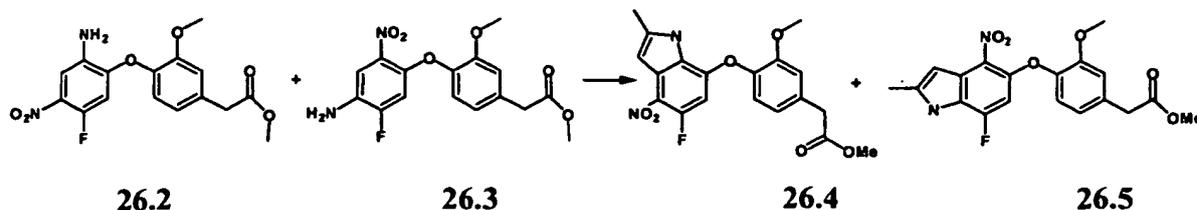
26.1. A una disolución de 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzoceno (2,04 g, 10 mmol) y homovanillato de metilo (1,96 g, 10 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 30 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,07 g, 15 mmol). Tras su reacción, se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se filtró la reacción a través de gel de sílice (aproximadamente 15 g), se aclaró con éter y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) con acetato de etilo al 0-20% en hexano proporcionando 26.1 como un sólido de color amarillo pálido. EM-ESI (pos.) m/z: 381 (M+H)<sup>+</sup>

Esquema 26.2



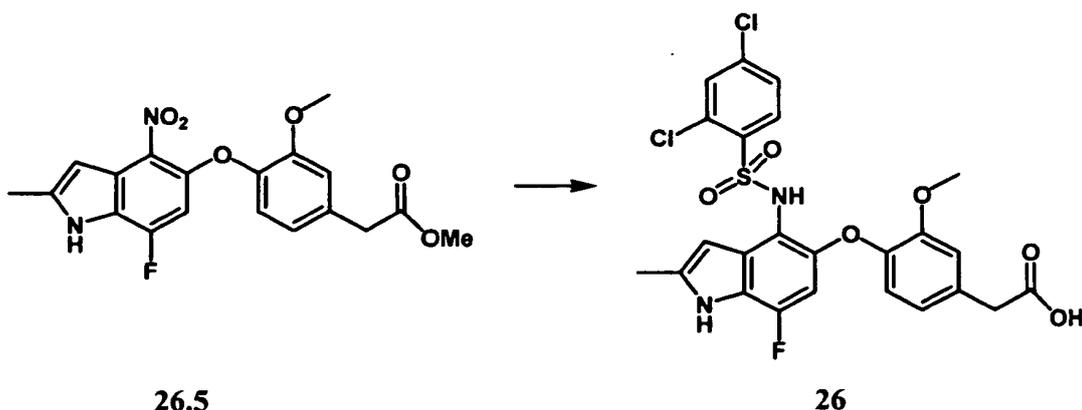
26.2/26.3. A una disolución de 26.1 (3,5 g, 9,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió hidrosulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, g, 28,1 mmol) pre-disuelta en agua (10 ml). Se agitó la reacción durante 14 h y se vertió la mezcla en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y salmuera saturada (20 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente lento de DCM al 0-100% en hexano) proporcionando 26.2 como la primera fracción (aproximadamente mezcla 1:1 con 26.3) y 26.3 como la segunda fracción mezclada con la primera fracción (razón de 26.2/26.3: 1:5). Ambos compuestos proporcionaron EM-ESI (pos.) m/z: 351 (M+H)<sup>+</sup>.

Esquema 26.3



26.4/26.5. A una disolución de 26.2 y 26.3 (razón 1:1) en THF (20 ml) se le añadió LiOH acuoso (3 ml, 1,0 M). Tras 12 h, se neutralizó la reacción con ácido cítrico (al 10%, 3 ml), se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se extrajo con salmuera saturada (10 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío completamente. Se disolvió el ácido obtenido de esta manera en DMSO (ml) se enfrió con un baño de hielo, y a esto se le añadió rápidamente acetona (0,37 g, 6,3 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,71 g, 6,3 mmol) en una porción. La reacción se volvió inmediatamente de color morado oscuro y se continuó con buena agitación a 25°C durante 1 h mientras que la reacción estuvo abierta al aire. Se neutralizó la reacción con HCl acuoso al 10% (6 ml), se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se extrajo con agua (20 ml, 3 veces) y salmuera saturada (10 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en una columna pequeña de gel de sílice y se eluyó con hexano al 30-100%/acetato de etilo. Se concentraron las fracciones que contenían el ácido deseado y se disolvieron en metanol (10 ml) que contenía clorotrimetilsilano (2 ml). Tras permanecer la disolución ácida durante la noche a temperatura ambiente, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10-70% en hexano) proporcionando 26.4 y 26.5. Ambos compuestos proporcionaron EM-ESI (pos.) m/z: 389 (M+H)<sup>+</sup>.

Esquema 26.4

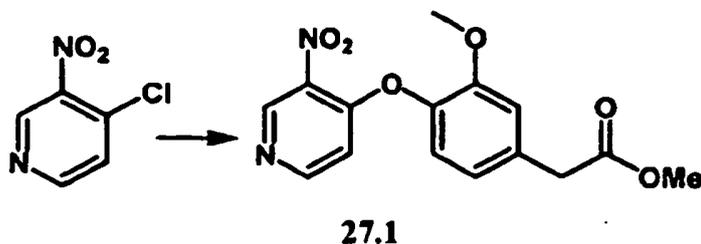


Ácido 2-(4-(4-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (26). Una suspensión de 26.5 y paladio sobre carbono y metanol se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante 2 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se aclaró con metanol y se concentró. Se disolvió el residuo en piridina y se añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y se agitó la reacción durante la noche. Entonces se secó por soplado y se añadieron THF y LiOH acuoso. Tras 2 h adicionales, se sopló la reacción mediante nitrógeno hasta casi la sequedad y al residuo se le añadieron DMSO y TFA. La HPLC de fase inversa de la disolución homogénea resultante proporcionó 27. CL-EM ESI (neg.) m/z: 553,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 7,69 (d, 1 H); 7,10 (m, 2 H); 6,86 (d, 1 H); 6,63 (s, 1 H); 6,58 (dd, 1 H), 6,23 (d, 1 H); 6,18 (d, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 3,57 (s, 3 H); 2,48 (s, 3 H).

#### Ejemplo 27 (Referencia)

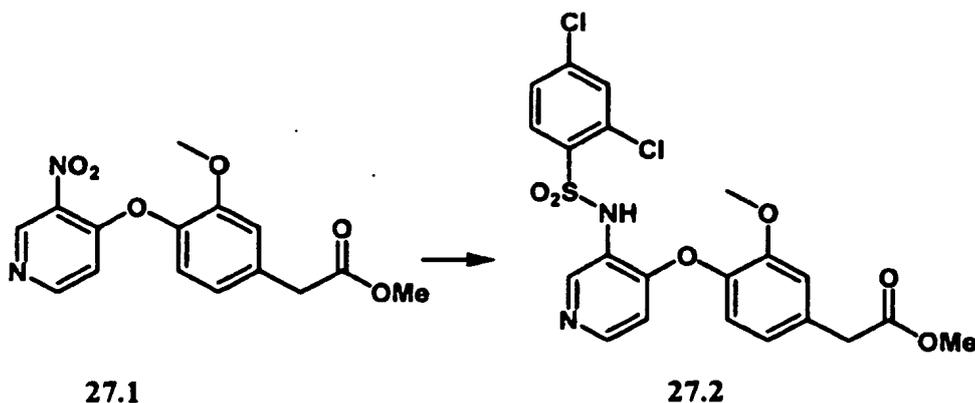
Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-H-pirazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (27).

Esquema 27.1



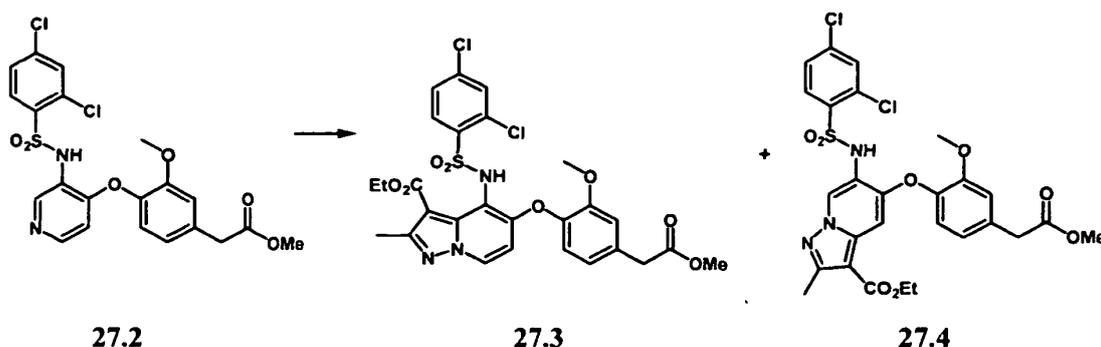
27.1. A una disolución de 4-cloro-3-nitropiridina (1,59 g, 10 mmol) y homovanillato de metilo (1,96 g, 10 mmol) en DMF (anhidra, 50 ml) se le añadió carbonato de cesio (20 mmol). Una vez agitada la reacción durante 12 h a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con DCM (100 ml) se filtró a través de gel de sílice (aproximadamente 25 g), se aclaró con acetato de etilo y se concentró proporcionando 27.1. EM-ESI (pos.) m/z: 319 (M+H)<sup>+</sup>.

Esquema 27.2



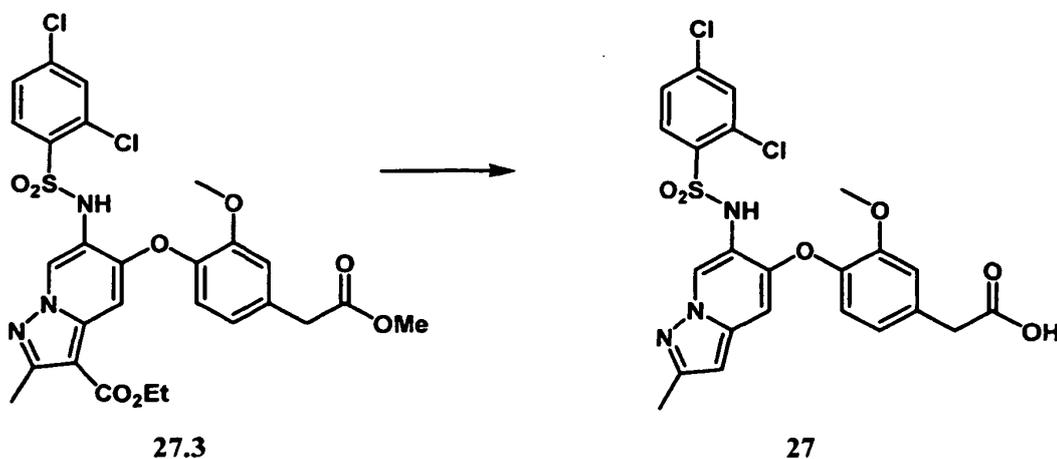
27.2. Una suspensión de 27.1 (10 mmol) y paladio sobre carbono (al 10%, 200 mg), metanol (25 ml) se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante 2 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se aclaró con metanol y se concentró. Se disolvió el residuo en piridina (10 ml) y se añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (1,5 equiv.) y se agitó la reacción durante la noche a 60°C. Se evaporó el disolvente y se cargó el residuo a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 50-100% en hexano proporcionando 27.2. EM-ESI (pos.) m/z: 497 (M+H).

Esquema 27.3



27.3/27.4. A una disolución a 0°C de 27.2 (165 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió sulfato de O-aminomesitileno (0,45 mmol) en DCM (2 ml) a lo largo de 5 min. (gotas lentas). Entonces se calentó la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 h. Se concentró la reacción y al residuo se le añadió propionato de etilo; (1,0 mmol), carbonato de potasio (como polvo, anhidro (2 mmol) y DMF (anhidra, 2 mmol). Se abrió la reacción al aire y se agitó a lo largo de 20 h. Entonces se diluyó la mezcla con DCM (5 ml), se filtró a través de gel de sílice, se aclaró con acetato de etilo y se concentró. Se cargó el residuo a una columna de gel de sílice y se eluyó con (acetato de etilo al 0-50% en hexano) proporcionando 27.3 como primera fracción y 27.4 como segunda fracción. Ambos productos proporcionaron idénticos EM-ESI (pos.) m/z: 622 (M+H).

Esquema 27.5

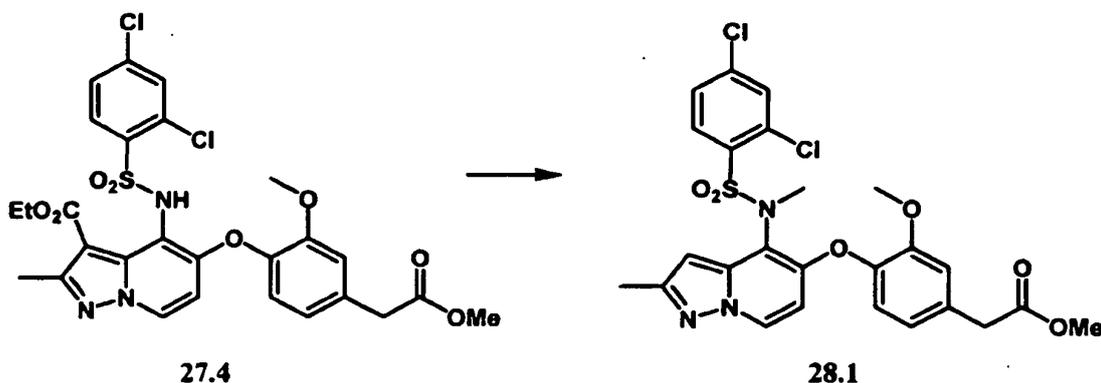


Ácido 2-(4-(6-(2,4-diclorofenilsulfonamido)-2-metil-H-pirazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (27). Se suspendió 27.3 (29 mg) en ácido sulfúrico al 50% (2 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 12 h. Entonces se neutralizó cuidadosamente la reacción hasta pH 4-5, en primer lugar con carbonato de sodio, luego con fosfato de potasio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 ml cada uno, 3 veces) y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La HPLC de fase inversa del residuo proporcionó 27. CL-EM ESI (neg.) m/z: 536,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79 (s, 1 H); 8,08 (d, 1 H); 7,58 (s, 1 H); 7,48 (d, 1 H); 7,38 (dd, 1 H); 6,98 (d, 1 H); 6,91 (d, 1 H); 6,36 (s, 1 H); 6,01 (s, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,71 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).

#### **Ejemplo 28** (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-2-metil-H-pirazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (28).

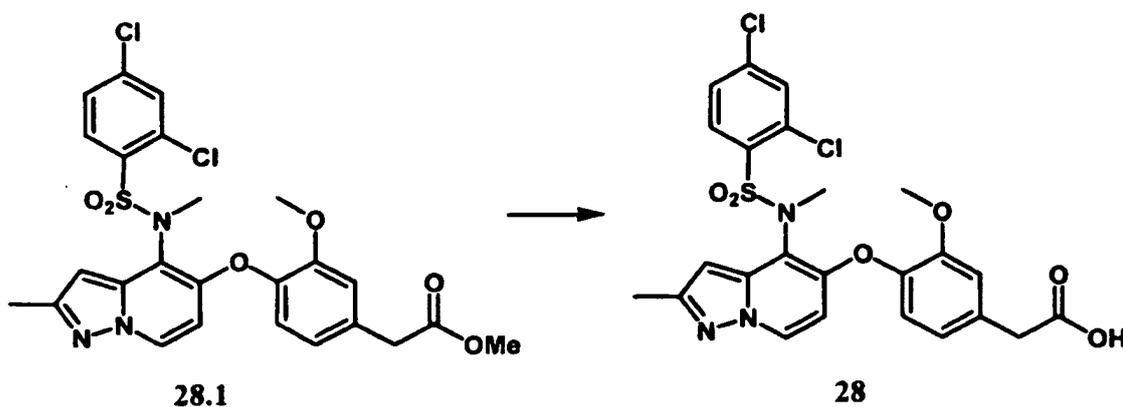
Esquema 28.1



28.1. 27.4 (110 mg) se suspendió en ácido sulfúrico al 50% (2 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 20 h. Entonces se neutralizó cuidadosamente la reacción hasta pH 4-5, en primer lugar con carbonato de sodio, luego con fosfato de potasio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 ml cada uno, 3 veces) y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se redisolvió el residuo en metanol (1 ml) y DCM (3 ml) y se trató con TMSCHN<sub>2</sub> (2,0 M) hasta que permaneció de color amarillo (aproximadamente 1 ml). Se evaporó la mezcla de reacción y se cargó el residuo a una columna de gel de sílice y se eluyó con (acetato de etilo al 50-100% en hexano) proporcionando 28.1, junto con productos secundarios. EM-ESI (pos.) m/z: 566 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Esquema 28.2



Ácido 2-(4-(4-(2,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-2-metil-H-pirazolo[1,5-a]piridin-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (28). Se trató una disolución de 28.1 (8 mg) en THF (1 ml) con LiOH acuoso (1,0 M, 0,2 ml). Tras 5 h a 25°C, se disipó la mayoría del disolvente con nitrógeno y al residuo se le añadió DMSO (3 ml) y TFA (0,1 ml). La HPLC de fase inversa de la disolución homogénea resultante proporcionó el 29. CL-EM ESI (neg.) m/z: 550,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (d, 1 H); 7,83 (d, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 7,18 (dd, 1 H); 6,84 (d, 1 H); 6,76 (dd, 1 H); 6,44 (d, 1 H); 6,35 (s, 1 H); 5,95 (d, 1 H); 3,63 (s, 3 H); 3,54 (s, 2 H); 3,51 (s, 3 H); 2,41 (s, 3 H).

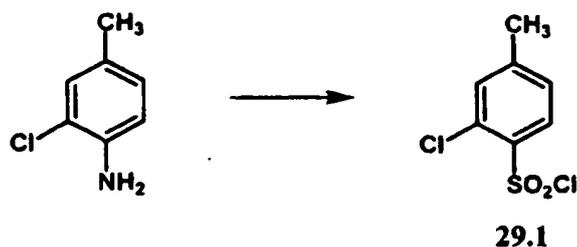
15

### Ejemplo 29

Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(4-(4-(2-cloro-N,4-dimetilfenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (29).

20

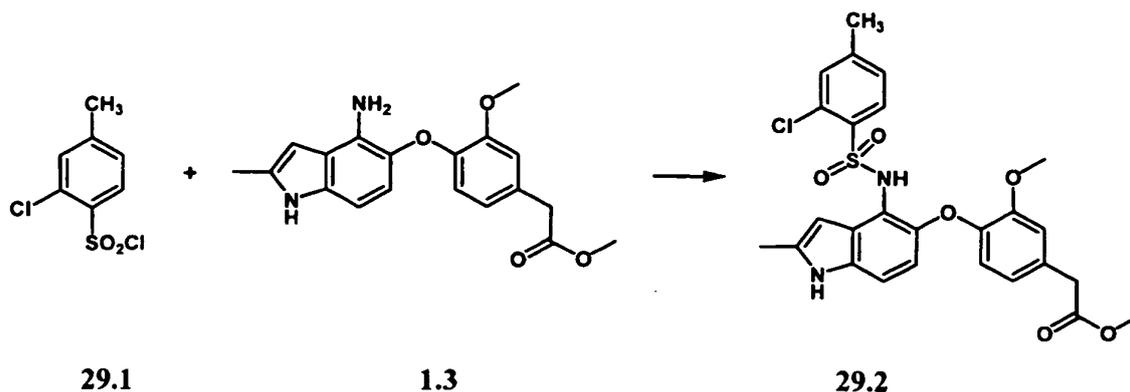
Esquema 29.1



29.1. A una disolución de 2-cloro-4-metilaniolina (20 mmol) en acetonitrilo (160 ml) a 0°C se le añadió secuencialmente ácido acético (16 ml), HCl acuoso concentrado (8 ml) y NaNO<sub>2</sub> (1,66 g en 3 ml de H<sub>2</sub>O). Tras 15 min., se sopló dióxido de azufre a la reacción (justo por encima de la superficie) durante 30 min. mientras se mantuvo la reacción a 0°C todo el tiempo. Se recogió un total de 35 g de dióxido de azufre. Se añadió CuCl<sub>2</sub> (3,4 g, 25 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó gradualmente la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 12 h. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con éter (200 ml), se lavó con agua muy fría (30 ml, dos veces) y salmuera. Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano al 0-20%/acetato de etilo proporcionando 29.1. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, 1 H); 7,35 (s, 1 H); 7,30 (d, 1 H); 2,49 (s, 3 H).

10

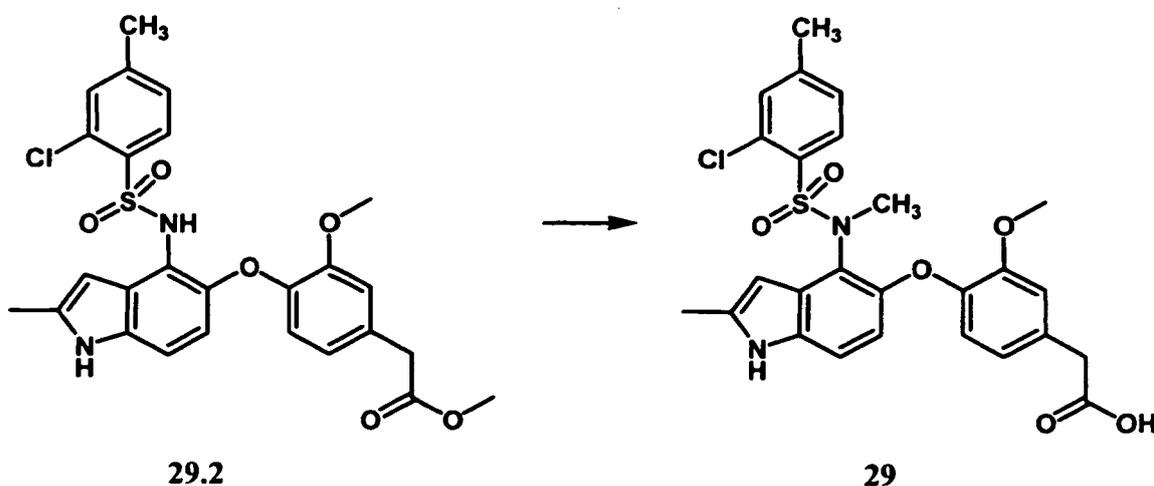
Esquema 29.2



29.2. Se disolvió una disolución de 1.3 (32 mg, 0,10 mmol) en piridina (0,5 ml) y se añadió 29.1 (50 mg) y se agitó la reacción durante la noche. Entonces se secó por soplado y se cargó el residuo en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano al 20-100%/acetato de etilo proporcionando 29.2. EM-ESI (pos.) m/z: 529,1 (M+H).

15

Esquema 29.3



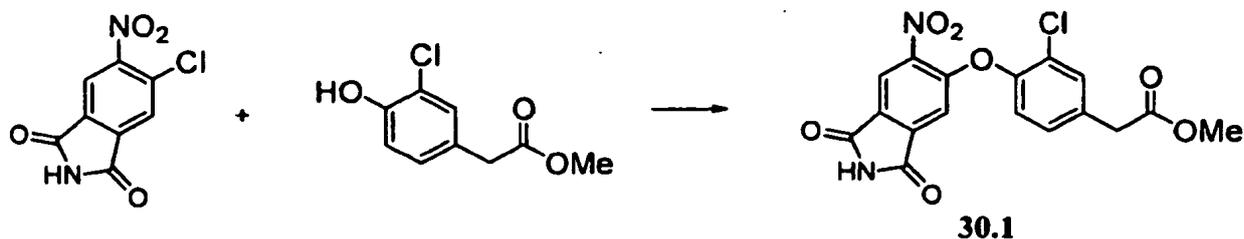
Ácido 2-(4-(4-(2-cloro-N,4-dimetilfenilsulfonamido)-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-3-metoxifenil)acético (29). A una disolución de 29.2 (10 mg) en metanol (0,2 ml) y DCM (1,0 ml) se le añadió TMSCHN<sub>2</sub> (2,0 M) hasta que permaneció de un color amarillo (aproximadamente 0,1 ml). Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en THF (1 ml). Se añadió a la disolución LiOH acuoso (1,0 M, 0,2 ml). Tras 5 h a 25°C, se disipó la mayoría del disolvente con nitrógeno y al residuo se le añadió DMSO (3 ml) y TFA (0,1 ml). La HPLC de fase inversa de la disolución homogénea resultante proporcionó 29. CL-EM ESI (neg.) m/z: 527,0 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1 H); 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,36 (s, 1 H); 7,12 (m, 2 H); 6,95 (s, 1 H); 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 6,36 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,25 (d, 8,6 Hz, 1 H); 6,00 (s, 1 H); 3,67 (s, 3 H); 3,53 (s, 2 H); 3,41 (s, 3 H); 2,36 (s, 3 H); 2,31 (s, 3 H).

25

### **Ejemplo 30** (Referencia)

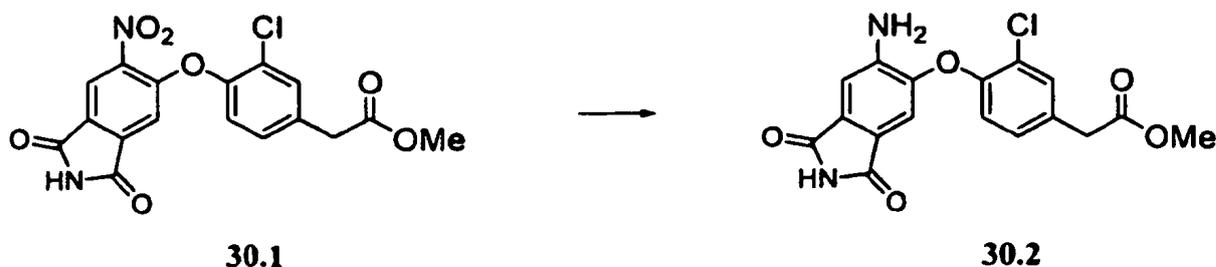
Este ejemplo ilustra la preparación de ácido 2-(3-cloro-4-(6-(4-clorofenilsulfonamido)-1,3-dioxoisindolin-5-iloxi)fenil)acético (30).

Esquema 30.1



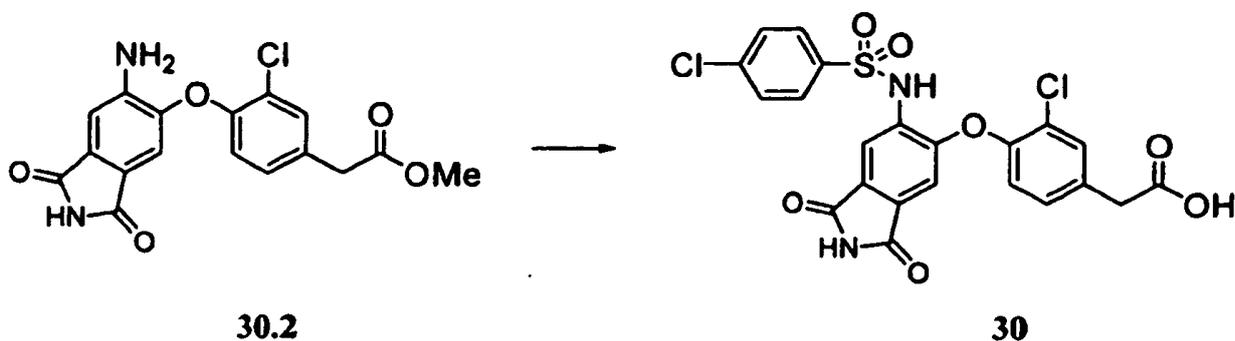
2-(3-Cloro-4-(6-nitro-1,3-dioxoisindolin-5-iloxy)fenil)acetato de metilo (30.1). Se permitió que se agitara una mezcla de 4-cloro-5-nitroftalimida (1,05 g, 4,4 mmol), 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (821 mg, 4,4 mmol) y carbonato de potasio (1,34 g, 9,7 mmol) en 10 ml de DMSO a 25°C durante 22 h. Tras la finalización, se añadió la mezcla a 50 ml de agua. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 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 purificó el producto en bruto mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando EtOAc al 20%/hexano como eluyente proporcionando 2-(3-cloro-4-(6-nitro-1,3-dioxoisindolin-5-iloxy)fenil)acetato de metilo (30.1). EM ESI (pos.) m/e calc. para (M+H)<sup>+</sup> 391,0, hallado 391,0.

Esquema 30.2



2-(4-(6-Amino-1,3-dioxoisindolin-5-iloxy)-3-clorofenil)acetato de metilo (30.2). A una disolución de 30.1 (162 mg, 0,42 mmol) en 10 ml de EtOAc se le añadió SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (469 mg, 2,1 mmol). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en 20 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 lavó el extracto de EtOAc con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío proporcionando 30.2. EM ESI (pos.) m/e calc. para (M+H)<sup>+</sup> 361,1, hallado 361,0.

Esquema 30.3



Ácido 2-(3-cloro-4-(6-(4-clorofenilsulfonamido)-1,3-dioxoisindolin-5-iloxy)fenil)acético (30). Se agitaron el compuesto 30.2 (25 mg, 0,07 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (30 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (0,5 ml) con 2,6-lutidina (0,25 ml, 0,21 mmol) a 25°C durante 14 h. Se cargó la mezcla de reacción directamente en una columna de gel de sílice y se purificó usando EtOAc al 20%/hexano como eluyente proporcionando 2-(3-cloro-4-(6-(4-clorofenilsulfonamido)-1,3-dioxoisindolin-5-iloxy)fenil)acetato de metilo y un compuesto en el que coincidía su CL-EM con una bis-sulfonamida. Se hidrolizaron ambos acetatos en MeOH/THF/agua (0,3 ml cada uno) con LiOH·H<sub>2</sub>O (6 mg, 0,14 mmol) a 25°C durante 2 h proporcionando el mismo producto deseado (30). Se acidificaron las mezclas de reacción hasta pH ~ 3 y se extrajeron con diclorometano proporcionando el compuesto 30 como un sólido de color amarillo pálido. EM ESI (pos.) m/e calc. para (M+H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup> 539,0, hallado 539,0. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,46 (s a, 1H); 10,42 (s, 1H); 7,79 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,64 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, J=1,9 Hz, 1H); 7,24 (dd, J=1,9,

8,3 Hz, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,81 (d, J=8,2 Hz, 1H); 3,64 (s, 2H).

**Ejemplo 31**

5 Puede evaluarse la modulación de CRTH2, DP y/o uno o más de otros receptores de PGD<sub>2</sub> por los compuestos de prueba mediante diversos 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, los niveles de transcripción y similares. Pueden usarse polipéptidos de CRTH2 que se producen de manera natural o recombinantes, polipéptidos de DP 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 química 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.

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.

Los siguientes protocolos muestran a modo de ejemplo ensayos en los que se someten a prueba a los compuestos.

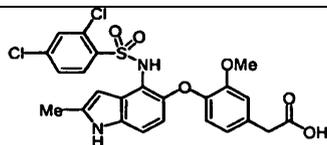
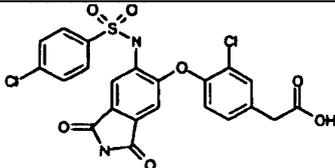
*Ensayo de unión a CRTH2 humano*

20 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 Corp., Carlsbad, CA), generando el plásmido de expresión de CRTH2, pHLT124. Se transfectó el plásmido en células 293, que expresan normalmente CRTH2, usando reactivos Lipofectamine™ (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). 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 <sup>3</sup>H-PGD<sub>2</sub> 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 <sup>3</sup>H-PGD<sub>2</sub> 1 nM (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) y 30 nM de PGD<sub>2</sub> sin etiquetar (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI) 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.

35 Los 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 CRTH2 descrito anteriormente.

TABLA I

Ejemplo	ESTRUCTURA	CI <sub>50</sub> observada en el ensayo de unión a CRTH2*	CI <sub>50</sub> observada en el ensayo de unión a DP*
1		++++	+++++
30		+++	++
* Intervalos para los valores de CI <sub>50</sub> observados son tal como sigue:			

+	$CI_{50} \geq 15 \mu\text{M}$
++	$15 \mu\text{M} > CI_{50} \geq 1,0 \mu\text{M}$
+++	$1,0 \mu\text{M} > CI_{50} \geq 0,1 \mu\text{M}$
++++	$0,1 \mu\text{M} > CI_{50} \geq 0,01 \mu\text{M}$
+++++	$CI_{50} < 0,01 \mu\text{M}$

#### *Ensayo de unión a DP humano*

5 Se generó ADNc de DP humano de longitud completa mediante PCR usando ADN genómico humano como molde y se clonó posteriormente en pCDNA3.1(+) para generar un plásmido de expresión de DP. Se transfectó el plásmido en células 293 para generar una línea de células que tiene una sobreexpresión estable de DP humano, denominadas células 293(128), esencialmente tal como se describió anteriormente para CRTH2. Se realizaron ensayos de unión de  $^3\text{H-PGD}_2$  usando células 293(128) tal como se describió anteriormente para CRTH2 excepto porque cada ensayo contenía 350.000 células y  $^3\text{H-PGD}_2$  2 nM y  $\text{PGD}_2$  0 nM sin etiquetar.

10 Los compuestos de la invención a modo de ejemplo presentaron valores de  $CI_{50}$  tal como se muestran en la tabla I en el ensayo de unión a DP descrito anteriormente.

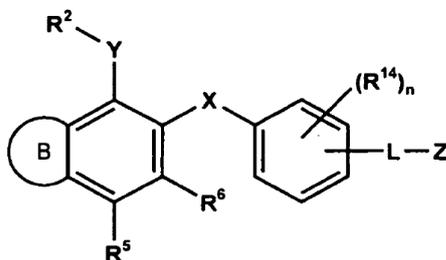
#### *Ensayos de AMP cíclico sobre la función de DP humano*

15 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  $\mu\text{l}$  de la muestra de PRP anterior con el compuesto de prueba y  $\text{PGD}_2$  (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 de suero reducido GIBCO OPTI-MEM I (Invitrogen). Tras 20 min. de incubación a 37°C, se añaden 20  $\mu\text{l}$  de tampón de lisis del kit a cada pocillo de la mezcla y se incuba entonces la placa a temperatura ambiente durante 10 min. con agitación moderada y a 37°C durante 10 min. Tras la lisis de las células, se transfieren entonces 60  $\mu\text{l}$  del lisado celular junto con 30  $\mu\text{l}$  del conjugado de AMPc-AP diluido y 60  $\mu\text{l}$  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  $\mu\text{l}$  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  $\text{PGD}_2$  en plasma humano.

30

## REIVINDICACIONES

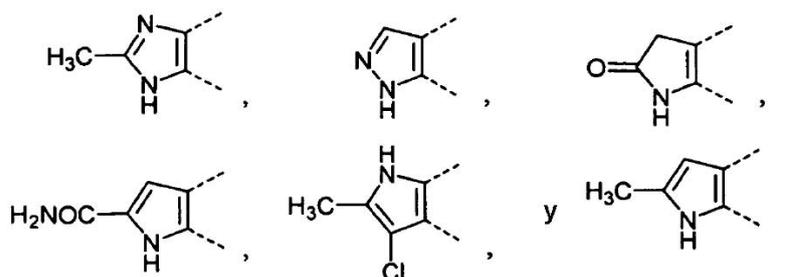
1. Compuesto que tiene la fórmula II:



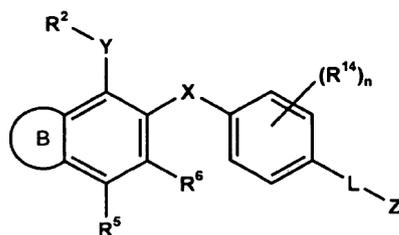
II

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 5 B es un anillo de 5 miembros condensado que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; opcionalmente, B está sustituido con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, oxo, -OR', -CONR'R'', -N(R'')C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CN, arilo o heteroarilo;
- X es un enlace divalente seleccionado de -O-, -S(O)<sub>k</sub>-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -C(O)-, -NR<sup>8</sup>- y -C(NR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>-;
- 10 Y es un enlace divalente seleccionado de -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NMe-, -C(O)NH-, -NH-, -NHCO<sub>2</sub>- y -NHC(O)-NMe-;
- Z es -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o heteroarilo;
- L es un enlace divalente seleccionado de metileno, etileno, clorometileno, hidroximetileno y metilmetileno;
- 15 R<sup>2</sup> es un anillo de benceno que no está sustituido o está sustituido con halógeno, -OR' o -R', en el que R' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 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', -N(R'')S(O)<sub>k</sub>R' o -N(R'')C(O)OR';
- 20 R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente 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)NR'R'', -S(O)<sub>m</sub>R' o -S(O)<sub>k</sub>NR'R'';
- R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR' o -NR'R'';
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilo;
- 25 cada R<sup>14</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), -OR', -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R' o arilo;
- R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR' o -NR'R'';
- 30 cada R', R'' y R''' es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- el subíndice k es 0, 1 ó 2;
- el subíndice m es 0, 1, 2 ó 3; y
- el subíndice n es 0, 1, 2, 3 ó 4.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es aromático.
- 35 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B no es aromático.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B se selecciona del grupo que consiste en

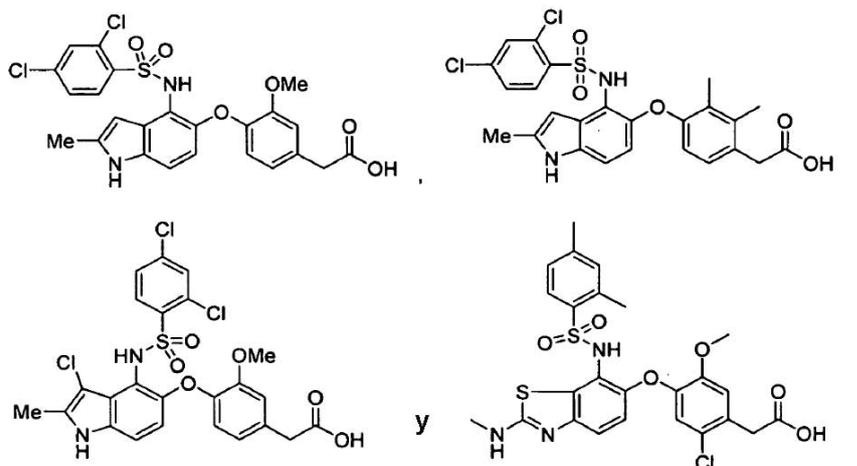


5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es -O- o -S(O)<sub>k</sub>-.
6. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIb:



IIb.

- 5 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el subíndice n es 0, 1 ó 2.
8. Compuesto según la reivindicación 7, seleccionado del grupo que consiste en:



9. Composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1 ó 5.
- 10 10. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, eccema, 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
11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, eccema, 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.
- 20
12. 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>.

- 5 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, eccema, 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.
- 10 14. Compuesto para su uso o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que dicho compuesto se administra por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica.
- 15 15. Compuesto para su uso o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que dicho compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 20 16. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 15, en el que dicho segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un corticosteroide, un análogo de corticosteroide, un antihistamínico, un agonista β<sub>2</sub>, cromolina y un antagonista de leucotrieno.
- 25 17. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 16, en el que dicho segundo agente terapéutico es útil para tratar asma, rinitis alérgica, eccema, 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.
- 30 18. 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, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto según la reivindicación 1.
19. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la modulación de CRTH2 y/o uno o más otros receptores de PGD<sub>2</sub>, que comprende poner en contacto una proteína de CRTH2 y/o una o más otras proteínas de receptores de PGD<sub>2</sub> con un compuesto según la reivindicación 1.
20. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, en el que dicho compuesto modula CRTH2 o DP.
21. Compuesto para su uso según la reivindicación 20, en el que dicho compuesto es un antagonista de CRTH2 o un antagonista de DP.

FIGURA 1

Esquema A

