

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 963**

51 Int. Cl.:

C07C 317/14	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07C 317/22	(2006.01)	
C07C 317/36	(2006.01)	
C07D 213/71	(2006.01)	
C07D 295/26	(2006.01)	
A61K 31/435	(2006.01)	
A61K 31/185	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2009 E 09751894 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2346819**

54 Título: **Acidos naftilacéticos**

30 Prioridad:

17.11.2008 US 115133 P
01.07.2009 US 222182 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, LI;
FIROOZNIA, FARIBORZ;
GILLESPIE, PAUL;
HE, YUN;
LIN, TAI-AN;
MERTZ, ERIC;
SO, SUNG-SAU;
YUN, HONGYING y
ZHANG, ZHENSHAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 408 963 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

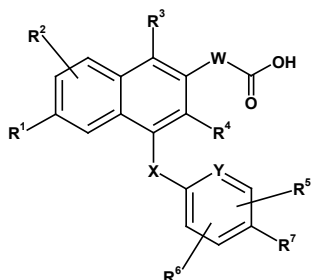
Ácidos naftilacéticos.

- 5 La presente invención se refiere a nuevos ácidos naftalen-2-il-acéticos sustituidos, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como antagonistas o agonistas parciales del CRTH2.

La prostaglandina D₂ (PGD₂) es el principal prostanoide producido en los mastocitos activados y se considera que interviene en la patogénesis de enfermedades alérgicas, por ejemplo el asma alérgica y la dermatitis atópica. La molécula quimioatrayente homóloga de receptor, expresada en células “helper T” de tipo 2 (CRTH2), es uno de los receptores de la prostaglandina D₂ y se expresa en las células efectoras que intervienen en la inflamación alérgica, por ejemplo en las células de “helper T” de tipo 2 (Th2), en los eosinófilos y en los basófilos (Nagata y col., FEBS Lett. 459, 195-199, 1999). Se ha demostrado que median la quimiotaxis estimulada por PGD₂ de las células Th2, los eosinófilos y los basófilos (Hirai y col., J. Exp. Med. 193, 255-261, 2001). Además, el CRTH2 media en el estallido respiratorio y la desgranulación de los eosinófilos (Gervais y col., J. Allergy Clin. Immunol. 108, 982-988, 2001), induce la producción de citoquinas proinflamatorias en las células Th2 (Xue y col., J. Immunol. 175, 6531-6536) e intensifica la liberación de histamina en los basófilos (Yoshimura-Uchiyama y col., Clin. Exp. Allergy 34, 1283-1290). Ya se sabe que las variantes de secuencia del gen que codifica a la CRTH2, que influyen de forma diferencial en la estabilidad de su mRNA, están asociadas con el asma (Huang y col., Hum. Mol. Genet. 13, 2691-2697, 2004). La severidad de la dermatitis atópica se ha relacionado también con los números elevados de células T en circulación, que expresan el CRTH2 (Cosmi y col., Eur. J. Immunol. 30, 2972-2979, 2000). Estos hallazgos sugieren que el CRTH2 desempeña un rol proinflamatorio en enfermedades alérgicas. Por consiguiente, los antagonistas o agonistas parciales del CRTH2 son útiles para tratar trastornos tales como el asma, inflamación alérgica, COPD, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

- 25 La EP 1 939 175 describe sulfonamidas que tienen actividad antagonística del receptor PGD₂.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



- 30 y a sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la descripción detallada y en las reivindicaciones. La presente invención se refiere además a métodos de obtención y uso de los compuestos de la fórmula I así como a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Los compuestos de la fórmula I son antagonistas o agonistas parciales del receptor CRTH2 y pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados con dicho receptor, por ejemplo el asma.

A menos que se indique otra cosa, los términos y frases específicos que siguen, que se emplean en la descripción y en las reivindicaciones, tienen los significados siguientes:

- 40 El término “resto” indica un átomo o un grupo de átomos unidos químicamente, que está unido a otro átomo o molécula con uno o más enlaces químicos, de este modo pasa a formar parte de dicha molécula. Por ejemplo, las variables R¹-R⁷ de la fórmula I indican restos que están unidos a la estructura central de la fórmula I mediante un enlace covalente.
- 45 En cuanto a un resto concreto que tenga uno o más átomos de hidrógeno, el término “sustituido” indica el hecho de que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de dicho resto se ha reemplazado por otro sustituyente o resto. Por ejemplo, el término “alquilo inferior sustituido por halógeno” indica que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo inferior (que se define a continuación) se han reemplazado por uno o más restos halógeno (p.ej. trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, clorometilo, etc.).

- 50 El término “opcionalmente sustituido” indica que uno o más átomos de hidrógeno de un resto (que tenga uno o más átomos de hidrógeno) pueden reemplazarse, aunque no necesariamente, por otro sustituyente.

El término “alquilo” indica un resto hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En formas de ejecución concretas, el alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

5 El término “alquilo inferior” indica un resto alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. En formas de ejecución concretas, el alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono y en otras formas de ejecución particulares, el alquilo inferior tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

10 El término “cicloalquilo inferior” indica un resto anillo hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, que están unidos entre sí forman una estructura de anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15 El término “alcoxi inferior” indica un resto -O-R, en el que R es alquilo inferior ya definido previamente. Los ejemplos de restos alcoxi inferior incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

El término “(alcoxi inferior)-carbonilo” indica un resto -C(O)-O-R, en el que R es alquilo inferior ya definido previamente. Los ejemplos de restos (alcoxi inferior)-carbonilo incluyen al metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

20 El término “heteroátomo” indica un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término “heterocicloalquilo inferior” indica un resto anillo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, que están unidos entre sí para formar una estructura de anillo, en dicho anillo uno, dos o tres átomos son heteroátomos, mientras que los demás átomos son átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicloalquilo inferior incluyen al piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

25 El término “alquilamino inferior” indica un resto -N(R)(H), en el que R es alquilo inferior ya definido previamente. Un ejemplo de alquilamino inferior es el metilamino.

30 El término “di(alquilo inferior)-amino” indica un resto -N(R)(R'), en el que R y R' son alquilo inferior ya definido previamente. Un ejemplo de di(alquilo inferior)-amino es el dimetilamino.

El término “alquilsulfonilo inferior” indican un resto -S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior ya definido previamente. Los ejemplos de alquilsulfonilo inferior incluyen al metilsulfonilo y etilsulfonilo.

35 El término “halógeno” indica un resto de flúor, cloro, bromo o yodo.

A menos que se indique otra cosa, el término “hidrógeno” o “hidro” indica el resto de un átomo de hidrógeno (-H) y no H₂.

40 A menos que se indique otra cosa, el término “un compuesto de la fórmula” o “un compuesto de fórmula” o “compuestos de la fórmula” o “compuestos de fórmula” indica cualquier compuesto elegido entre el grupo de compuestos definidos mediante dicha fórmula (incluida cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos, a menos que se explice otra cosa).

45 El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres y que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales pueden formarse con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia con el ácido clorhídrico y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, N-acetilcisteína y similares. Además, las sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o de una base orgánica a los ácidos libres. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, de litio, amónica, cálcica, magnésica y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias, terciarias, de aminas sustituidas, incluyendo a las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo las sales de la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etil-piperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares.

60 Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes además en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables (es decir, los ésteres de metilo y etilo de los ácidos de la fórmula I que vayan a utilizarse como profármacos). Los compuestos de la presente invención pueden estar además solvatados, es decir, hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o puede tener lugar, es decir, ser una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I que inicialmente era anhidro (hidratación).

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o en la sucesión de los enlaces entre sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren por el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los diastereómeros son estereoisómeros que tienen una configuración opuesta en uno o en más centros quirales, pero no son enantiómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles uno de otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de la luz polarizada, en tal caso podrá ser dextrógira o levógira (es decir, los isómeros serán (+) e (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de enantiómero individual o en forma de mezcla de tales enantiómeros. Un mezcla que contenga partes iguales de los enantiómeros se llama "mezcla racémica".

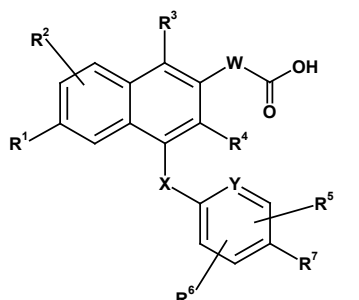
La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz ya es conocida por los expertos. La cantidad o dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios márgenes y puede determinarse de una manera ya conocida en la técnica. Tal dosificación deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular, incluyendo el o los compuestos concretos administrados, la vía de administración, el estado patológico a tratar, así como el paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos, que pesen aproximadamente 70 kg, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 5.000 mg, de 1 mg a 1.000 mg o de 1 mg a 100 mg, aunque los límites inferior y superior podrán rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse de una sola vez o dividirse en varias subdosis, o en el caso de la administración parenteral, podrá aplicarse en forma de infusión continua.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se emplea para indicar cualquier material compatible con la administración farmacéutica, incluyendo a los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y demás materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica. Excepto en el caso, en el que un medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla la utilización de los mismos para las composiciones de la invención. Además pueden incorporarse a las composiciones compuestos activos suplementarios.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la obtención de las presentes composiciones pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos; por consiguiente, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones recubiertas entéricamente o protegidas de otros modos (p.ej. unión a resinas de intercambio iónico o empaquetado en vesículas de lípidos-proteínas), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo puede elegirse entre varios aceites, incluidos los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, p.ej. el aceite de cacahuete, aceite de soja, aceites minerales, aceite de sésamo y similares. Los vehículos líquidos preferidos son el agua, la solución salina isotónica, la dextrosa acuosa y los glicoles, en especial para soluciones inyectables deberán ser isotónicos con la sangre. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa constan de soluciones acuosas estériles del o de los ingredientes activos, que se preparan disolviendo el o los ingredientes activos sólidos en agua para formar una solución acuosa y después esterilizando la solución. Los excipientes farmacéuticos idóneos incluyen el almidón, la celulosa, el talco, la glucosa, la lactosa, el talco, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la creta, la sílice, el estearato magnésico, el estearato sódico, el monoestearato de glicerina, el cloruro sódico, la leche desnatada en polvo, la glicerina, el propilenglicol, el agua, el etanol y similares. Se pueden incorporar a las composiciones los aditivos farmacéuticos convencionales, como son los conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los vehículos farmacéuticos idóneos y su formulación se describen en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, coordinado por E.W. Martin. En cualquier caso, tales composiciones contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo adecuado para poder fabricar una forma de dosificación apropiada que pueda administrarse correctamente al paciente receptor.

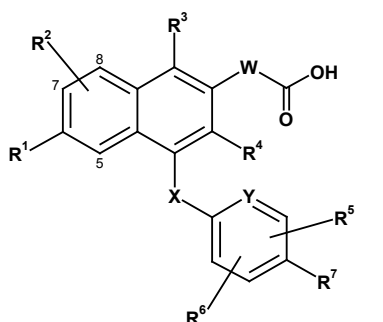
En la puesta en práctica del método de la presente invención, se administra una cantidad eficaz de los compuestos de esta invención o de una combinación de compuestos de esta invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, por cualquier método usual y aceptable ya conocido en la técnica, a título individual o en combinación. Los compuestos o composiciones pueden administrarse, pues, por vía oral (p.ej. en la cavidad bucal), sublingual, parenteral (p.ej. intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (p. ej. con supositorios o lavativas), transdermal (p.ej. electroporación de la piel) o por inhalación (p.ej. con un aerosol) y en una forma de dosificación sólida, líquida o gaseosa, incluidas las tabletas y las suspensiones. La administración puede realizarse con una forma de dosificación unitaria en terapia continua o en terapia monodosis, a discreción. La composición terapéutica puede presentarse también en forma de emulsión o dispersión en aceite, en combinación con una sal lipófila, por ejemplo la sal del ácido pamoico, o en forma de composición biodegradable de liberación sostenida para el caso de la administración subcutánea o intramuscular.

En detalle, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I

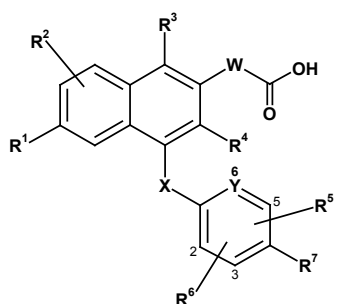


y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 W es CH₂, CH₂-CH₂, C(H)(CH₃), CH₂-C(H)(CH₃) o C(H)(CH₃)-CH₂;
X se elige entre el grupo formado por:
(1) O, (2) N(H), (3) N(CH₃), (4) S, (5) S(O) y (6) S(O)₂;
Y es carbono o nitrógeno;
R¹ se elige entre el grupo formado por:
10 (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo opcionalmente sustituido por flúor, (4) alcoxi inferior opcionalmente sustituido por flúor, (5) ciano y (6) alquilsulfonilo inferior;
R² es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior;
R³ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo;
R⁴ se elige entre el grupo formado por:
15 (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo inferior opcionalmente sustituido por flúor, (4) cicloalquilo inferior y (5) etenilo;
R⁵ y R⁶, con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por:
(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo inferior, (4) ciano y (5) cicloalquilo inferior;
R⁷ es ciano o S(O)₂-R⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por:
20 (1) alquilo inferior, (2) cicloalquilo inferior, (3) fenilo opcionalmente sustituido por (a) halógeno, (b) alquilo inferior opcionalmente sustituido por flúor, o (c) alcoxi inferior; (4) alquilamino inferior, (5) di(alquilo inferior)-amino, (6) heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior o (alcoxi inferior)-carbonilo y (7) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.
- 25 A menos que se indique otra cosa, el resto R² de la fórmula I (o de cualquier otra fórmula del subgrupo de la fórmula I) está unido a un átomo de carbono de la estructura del núcleo naftaleno en la posición 5, 7 ó 8 en lugar de un átomo de hidrógeno que en los demás casos está unido a dicho átomo de carbono (y cuando está ausente se sustituye por R²), dichas posiciones se indican del modo siguiente:



- 30 En una forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o una fórmula perteneciente a un subgrupo de la fórmula I (y a las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que R² está unido a la estructura del núcleo naftaleno por la posición 5 ó 7 (dichas posiciones son las que se han marcado previamente).
- 35 A menos que se indique otra cosa, los restos R⁵ y R⁶ (con independencia entre sí) están unidos a uno de los átomos de carbono del anillo que contiene Y de la fórmula I (o de una fórmula perteneciente a un subgrupo de la fórmula I) en las posiciones 2, 3, 5 ó 6 en lugar de un átomo de hidrógeno que en los demás casos está unido a dicho átomo de carbono (y está ausente cuando está sustituido por R⁵ o R⁶), dichas posiciones se indican a continuación, con la condición de que R⁵ y R⁶ no estén unidos simultáneamente al mismo átomo de carbono y no estén unidos a Y,
- 40 cuando Y es un nitrógeno:



Por lo tanto, a menos que se indique otra cosa, en referencia a la fórmula I o un subgrupo de la fórmula I, las expresiones “Y es carbono o nitrógeno” o “Y es carbono” o “Y es nitrógeno” indican que cuando Y es carbono, está unido a un átomo de hidrógeno, R⁵ o R⁶; y cuando Y es nitrógeno, no está unido a un átomo de hidrógeno, R⁵ o R⁶.

En una forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o una fórmula del subgrupo de la fórmula I (y a las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que por lo menos uno de R⁵ o R⁶ está unido a un átomo de carbono del anillo que contiene a Y en la posición 2 (dicha posición 2 es la que se ha indicado previamente).

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o una fórmula del subgrupo de la fórmula I (y a las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que por lo menos uno de R⁵ o R⁶ está unido a un átomo de carbono del anillo que contiene a Y en la posición 2 ó 6 cuando Y es carbono (dichas posiciones 2 y 6 son las indicadas previamente).

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o una fórmula del subgrupo de la fórmula I (y a las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que R⁵ y R⁶ están unidos a átomos de carbono del anillo que contiene a Y en las posiciones 2 y 6, cuando Y es carbono (dichas posiciones 2 y 6 son las indicadas previamente).

A menos que se indique otra cosa, el grupo de la fórmula I y cualquier subgrupo del mismo abarca todos los estereoisómeros posibles (es decir, los enantiómeros (R), los enantiómeros (S), diastereómeros) así como las mezclas racémicas y escalémicas de los mismos.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂-C(H)₂.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es O.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es N(H).

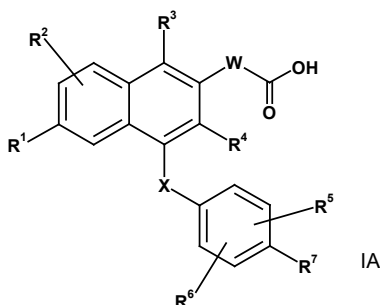
En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es S, S(O) o S(O)₂.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es S.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es S(O).

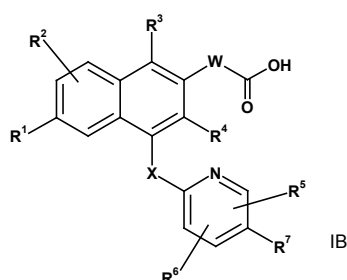
En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es S(O)₂.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Y es un carbono representado en la siguiente fórmula IA (un subgrupo de la fórmula I):



en la que W, X y R¹-R⁷ tienen los significados definidos para la fórmula I.

- 5 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Y es nitrógeno representado en la siguiente fórmula IB (un subgrupo de la fórmula I):



en la que W, X y R¹-R⁷ tienen los significados definidos para la fórmula I.

- 10 En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o metilsulfonilo.

- 15 En otra forma de ejecución la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es halógeno, metilo o metoxi.

En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es halógeno.

- 20 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es cloro o flúor.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es cloro.

- 25 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es flúor.

- 30 En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² es hidrógeno.

En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² es flúor.

- 35 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² es cloro.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² es metilo.

- 40 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² es metoxi.

- 45 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es flúor y R² es hidrógeno.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^3 es hidrógeno, flúor o metilo.

5 En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^3 es hidrógeno.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^3 es flúor.

10 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^3 es metilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, etenilo o ciclopropilo.

15 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^4 es hidrógeno, flúor o metilo.

20 En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^4 es hidrógeno.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^4 es flúor.

25 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^4 es metilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 , con independencia entre sí, se eligen entre el grupo formado por: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo inferior y (4) ciano.

30 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 , con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por: (1) hidrógeno, (2) flúor, (3) cloro, (4) metilo, (5) etilo, (6) ciclopropilo y (7) ciano.

35 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 , con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por: (1) hidrógeno, (2) flúor, (3) cloro, (4) metilo y (5) ciano.

40 En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que por lo menos uno de R^5 o R^6 es hidrógeno.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

45 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que por lo menos uno de R^5 o R^6 es hidrógeno y el otro es flúor, cloro o bromo.

50 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que por lo menos uno de R^5 o R^6 es hidrógeno y el otro es metilo.

55 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 no son ambos ciano.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que por lo menos uno de R^5 o R^6 es hidrógeno y el otro es ciano.

60 En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 son ambos halógeno.

65 En otra forma de ejecución la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

(1) metilo, (2) etilo, (3) propilo, (4) isopropilo, (5) butilo, (6) sec-butilo, (7) tert-butilo, (8) ciclopropilo, (9) ciclobutilo, (10) ciclopentilo, (11) ciclohexilo, (12) fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, metilo o metoxi, (13) dimetilamino, (14) dietilamino, (15) pirrolidin-1-ilo, (16) morfolin-4-ilo, (17) piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido por halógeno, (18) piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido por metilo y (19) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

(1) metilo, (2) etilo, (3) propilo, (4) isopropilo, (5) butilo, (6) ciclopropilo, (7) ciclobutilo, (8) ciclopentilo, (9) dimetilamino, (10) dietilamino, (11) pirrolidin-1-ilo, (12) morfolin-4-ilo, (13) 4,4-difluor-piperidin-1-ilo, (14) 4-metil-piperazin-1-ilo y (15) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

(1) metilo, (2) etilo, (3) propilo, (4) isopropilo, (5) butilo, (6) ciclopropilo, (7) ciclopentilo, (8) dimetilamino, (9) dietilamino, (10) pirrolidin-1-ilo, (11) morfolin-4-ilo, (12) 4,4-difluor-piperidin-1-ilo, (13) 4-metil-piperazin-1-ilo y (14) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

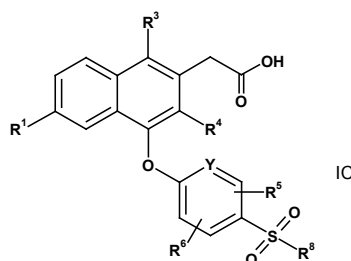
(1) metilo, (2) etilo, (3) isopropilo, (4) butilo, (5) dimetilamino, (6) dietilamino, (7) pirrolidin-1-ilo, (8) 4-metil-piperazin-1-ilo y (9) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

(1) etilo, (2) propilo, (3) isopropilo, (4) ciclopropilo, (5) butilo y (6) ciclopentilo.

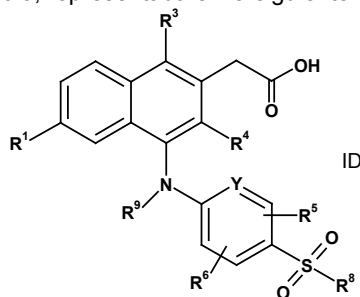
En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 es etilo.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es $C(H)_2$, X es O, R^2 es hidrógeno y R^7 es $S(O)_2-R^8$, representada en la siguiente fórmula IC (un subgrupo de la fórmula I):



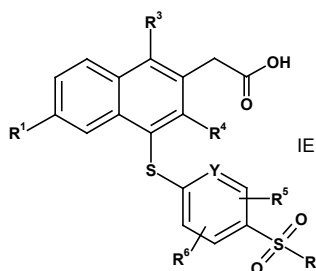
en la que Y, R^1 , R^3-R^6 y R^8 tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es hidrógeno y R^7 es $S(O)_2-R^8$, W es $C(H)_2$ y X es $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o metilo, representada en la siguiente fórmula ID (un subgrupo de la fórmula I):



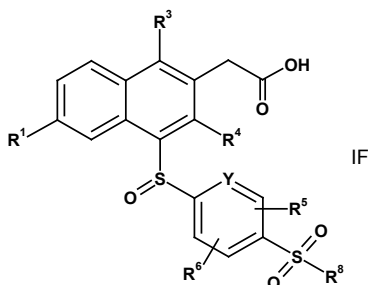
en la que Y, R^1 , R^3-R^6 y R^8 tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂, X es S, R² es hidrógeno y R⁷ es S(O)₂-R⁸, representada en la siguiente fórmula IE (un subgrupo de la fórmula I):



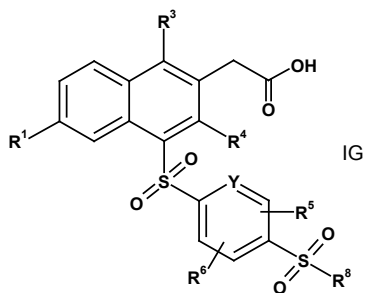
5 en la que Y, R¹, R³-R⁶ y R⁸ tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂, X es S(O), R² es hidrógeno y R⁷ es S(O)₂-R⁸, representada en la siguiente fórmula IF (un subgrupo de la fórmula I):



10 en la que Y, R¹, R³-R⁶ y R⁸ tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂, X es S(O)₂, R² es hidrógeno y R⁷ es S(O)₂-R⁸, representada en la siguiente fórmula IG (un subgrupo de la fórmula I):



en la que Y, R¹, R³-R⁶ y R⁸ tienen los significados definidos para la fórmula I.

En una forma más específica de ejecución, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I elegido entre el grupo formado por:

- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;
- 25 ácido [6-fluor-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- 30 ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(5-etanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;

- ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluormetil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-trifluormetil-naftalen-2-il]-acético;
 5 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluormetoxi-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-trifluormetoxi-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-7-fluor-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-5-fluor-naftalen-2-il]-acético;
 10 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6,7-dimetoxi-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 15 ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 20 ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 25 ácido [4-(2,5-difluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(3-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-etanosulfonil-3-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(3-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 30 ácido [4-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-[4-(butano-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-cloro-4-etanosulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 35 ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-5-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-ciclopentanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-[4-(4-fluor-bencenosulfonil)-fenoxi]-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-bencenosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(tolueno-4-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 40 ácido [6-fluor-4-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-fenoxi]-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 45 ácido [4-(5-etanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-dietilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 50 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-[4-(4,4-difluor-piperidina-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-ciano-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 55 ácido [6-cloro-4-(4-ciano-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [1,6-difluor-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético;
 60 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico;
 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 65 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfonil)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-2-il]-acético;

- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético;
 5 ácido [6-bromo-4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
 10 ácido [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
 ácido [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético y
 cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

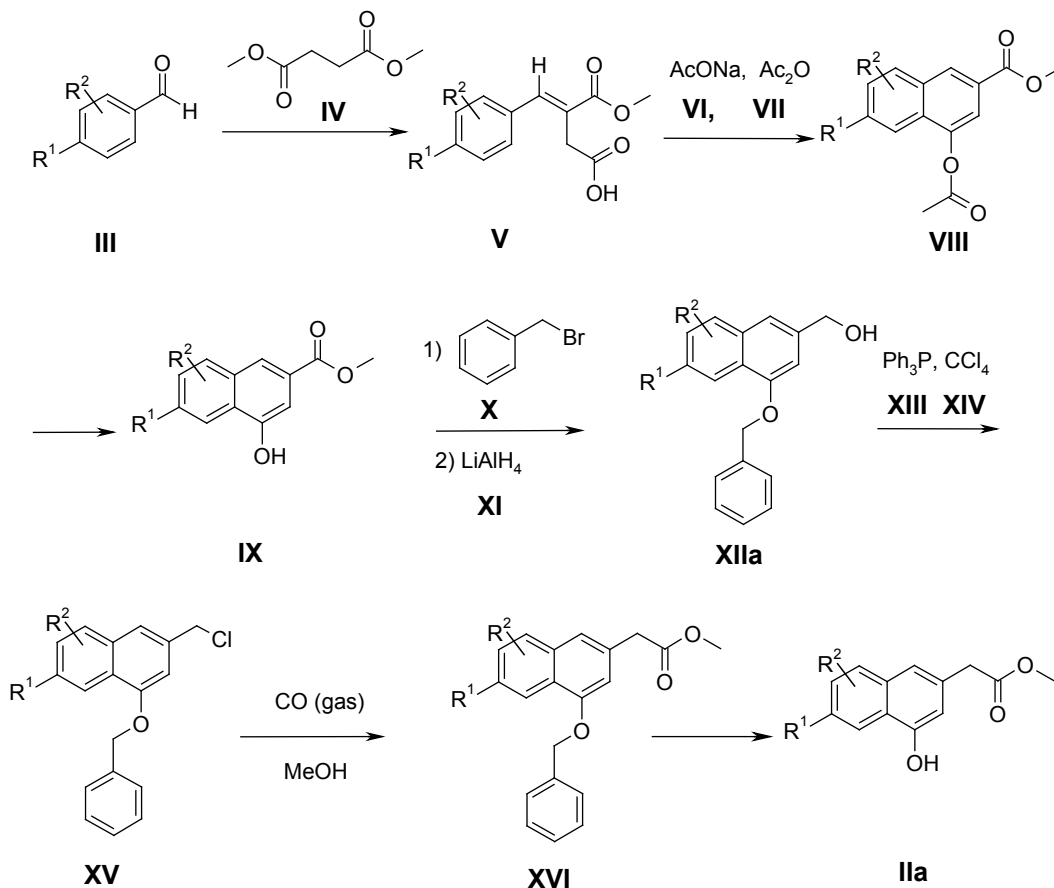
- En otra forma más específica de ejecución, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I elegido
 15 entre el grupo formado por:

- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 20 ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-(4-etanosulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-[4-(butano-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 25 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético
 ácido [4-(4-dietilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
 30 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético
 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético.

Síntesis general de compuestos según la invención

- Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por cualquier método convencional. Los procesos
 35 idóneos para la síntesis de estos compuestos se describen en los ejemplos. En general, los compuestos de la
 fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los esquemas que se describen a continuación. A menos que se indique
 otra cosa, las variables W, X, Y y de R¹ a R⁸ tienen los significados definidos antes para el grupo de la fórmula I.

Esquema 1



Los compuestos intermedios clave de la fórmula IIa pueden obtenerse con arreglo al esquema 1. En este proceso, por una reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos III y el succinato de dimetilo (IV) se obtienen los ácidos insaturados V, que después se someten a ciclación en presencia de acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII), obteniéndose los compuestos VIII. Después se convierten los derivados naphataleno VIII en los correspondientes análogos hidroxilo IX por una reacción de desacetilación. El tratamiento de los derivados hidroxilo IX con bromuro de bencilo (X) y la posterior reducción con hidruro de litio y aluminio (XI) permiten obtener los alcoholes XIIa. Después se convierten los compuestos XIIa en los correspondientes compuestos intermedios clorados XV por tratamiento con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV). La conversión de los cloruros XV en los ésteres metílicos XVI puede realizarse por una reacción de carbonilación catalizada con paladio en metanol. Por hidrogenólisis de los compuestos XVI se obtienen los compuestos intermedios IIa.

En el primer paso indicado en el esquema 1, se obtienen los ácidos insaturados V por condensación entre los benzaldehídos III y succinato de dimetilo (IV). La reacción puede efectuarse en presencia de una base del tipo metóxido sódico, metóxido de litio, tert-butoxido sódico, hidruro sódico o tert-butoxido potásico, en un disolvente orgánico, por ejemplo el metanol, tert-butanol, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C durante varias horas (referencia: Dian, Y.L. y col., Tetrahedron Lett. 32, 5255, 1991).

La ciclación de los ácidos insaturados V, para obtener los derivados naphataleno VIII, puede realizarse por tratamiento de los ácidos insaturados V con acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) a una temperatura entre temperatura ambiente y 140°C durante 0,5 - 12 horas (referencias: Boger, D.L. y col., J. Org. Chem. 61, 4894-4912, 1996; Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004).

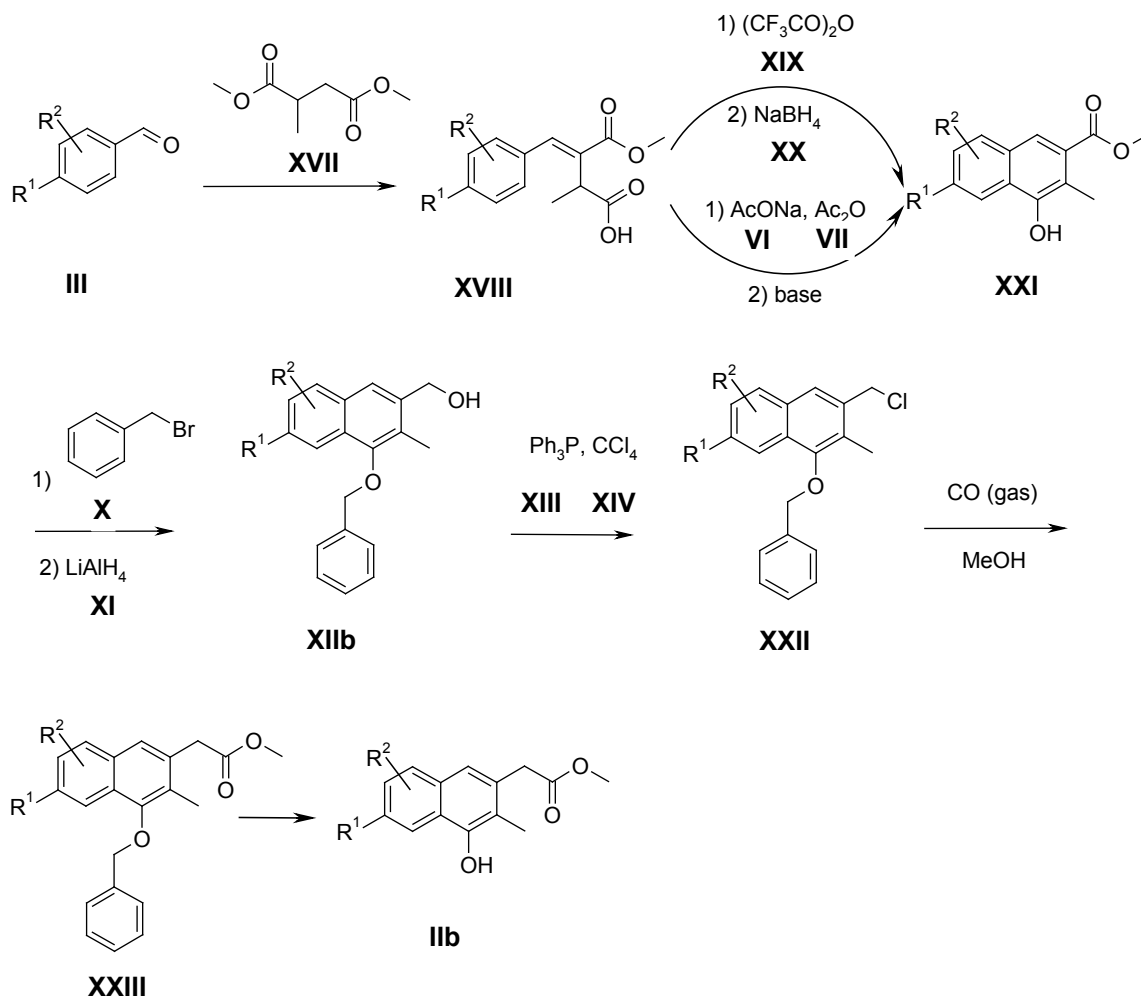
Los derivados acetato VIII pueden convertirse en los correspondientes compuestos hidroxilo IX en presencia de una base, por ejemplo metóxido sódico, tert-butoxido potásico, carbonato potásico o bicarbonato sódico, en un disolvente del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante un tiempo comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencia: Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004).

Por tratamiento de los compuestos hidroxilo IX con bromuro de bencilo (X) se obtienen los correspondiente éteres bencílicos. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de

cesio, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C durante varias horas.

- 5 Por reducción de los anteriores éteres bencílicos con hidruro de litio y aluminio (XI) se obtienen los alcoholes XIIa. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, éter de dietilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante varias horas (referencia: Chan, W.K. y col., J. Med. Chem. 39, 3756-3768, 1996).
- 10 Los compuestos intermedios XV pueden obtenerse por tratamiento de los alcoholes XIIa con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV) en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tolueno, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).
- 15 La conversión de los compuestos intermedios XV en los ésteres metílicos XVI puede realizarse por una reacción de carbonilación catalizada con paladio con una presión de 1 atmósfera de monóxido de carbono en metanol. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), el acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) o el tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), en presencia o ausencia de un ligando fosfina, por ejemplo la triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C durante un tiempo
- 20 comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).
- 25 Por hidrogenólisis de los éteres bencílicos XVI se obtienen los compuestos intermedios IIa. La reacción puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas. Nótese que la hidrogenólisis de los éteres bencílicos XVI, en los que R^1 es Cl o Br, puede proporcionar el compuesto IIa, en el que R^1 se haya reducido a H, si las hidrogenaciones se realizan en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno durante un período de reacción prolongado.

Esquema 2



Los compuestos intermedios clave de la fórmula IIb pueden obtenerse con arreglo al esquema 2. En este proceso, la reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos III y el 2-metil-succinato de dimetilo (XVII) permite obtener los ácidos insaturados XVIII. Por ciclación de los ácidos insaturados XVIII empleando el anhídrido trifluoracético (XIX), y posterior reducción de los mismos se obtienen los compuestos XXI. Como alternativa, los compuestos XXI pueden obtenerse por tratamiento de los ácidos insaturados XVIII con acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) y posterior tratamiento con una base. Por tratamiento de los derivados hidroxilo XXI con bromuro de bencilo (X) y posterior reducción de los mismos se obtienen los alcoholes XIIb. Después se convierten los alcoholes XIIb en los correspondientes cloruros XXII por tratamiento con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV). Los cloruros XXII pueden convertirse en los ésteres XXIII por una reacción de carbonilación catalizada con paladio en metanol. Por hidrogenólisis de los compuestos XXIII se obtienen los compuestos intermedios IIb.

En el primer paso representado en el esquema 2, los ácidos insaturados XVIII pueden obtenerse por una reacción de condensación entre los benzaldehídos III y el 2-metil-succinato de dimetilo (XVII). La reacción puede efectuarse en presencia de una base del tipo metóxido sódico, metóxido de litio, tert-butoxido sódico, hidruro sódico o tert-butoxido potásico, en un disolvente orgánico del tipo metanol, tert-butanol, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C durante varias horas (referencias: Liu, J. y col., Org. Lett. **4**, 3521-3524, 2002; Bloomer, J. L. y col., J. Org. Chem. **58**, 7906-7912, 1993).

Los derivados naphataleno XXI pueden obtenerse por una reacción de ciclación y después una reducción. La ciclación de los ácidos insaturados XVIII puede realizarse por tratamiento con anhídrido trifluoracético (XIX) y trietilamina en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahydrofurano o diclorometano, a temperatura ambiente. La posterior reducción con borhidruro sódico (XX) puede realizarse en un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente (referencia: Fuganti, C. y col., J. Chem. Res. (S) 638-639, 1998).

Como alternativa, los derivados nafataleno XXI pueden obtenerse de modo similar al descrito para los compuestos intermedios IX en el esquema 1. La ciclación de los ácidos insaturados XVIII puede realizarse por tratamiento con acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) a una temperatura entre temperatura ambiente y 140°C durante 0,5 - 12 horas. Los acetatos resultantes pueden convertirse en los correspondientes compuestos hidroxilo XXI por tratamiento con una base, por ejemplo metóxido sódico, tert-butóxido potásico, carbonato potásico o bicarbonato sódico, en un disolvente del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C, durante un período de tiempo comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencias: Boger, D.L. y col., J. Org. Chem. 61, 4894-4912, 1996; Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004).

10 Por tratamiento de los compuestos hidroxilo XXI con bromuro de bencilo (X) se obtienen los correspondientes éteres de bencilo. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo la acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C durante varias horas.

15 Por reducción de los grupos éster de los anteriores éteres de bencilo con hidruro de litio y aluminio (XI) se obtienen los alcoholes XIIb. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, éter de dietilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C, durante varias horas.

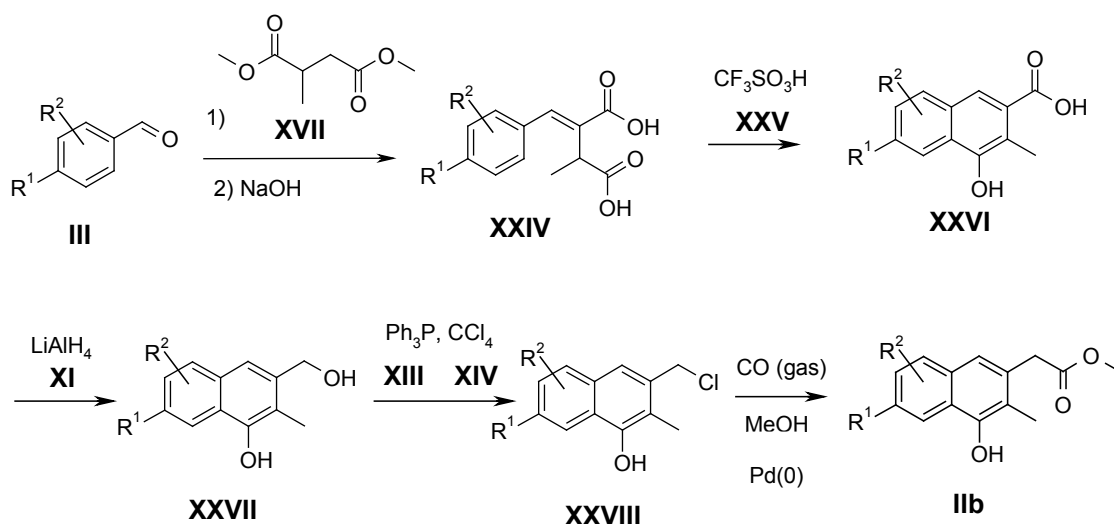
20 La reacción de los alcoholes XIIb con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV) puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).

25 La conversión de los cloruros XXII en los ésteres de metilo XXIII puede realizarse por una reacción de carbonilación catalizada con paladio, con una presión de 1 atmósfera de monóxido de carbono en metanol. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂), acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd(PPh₃)₄), o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), en presencia o ausencia de un ligando fosfina, por ejemplo la triciclohexilfosfina o la trifenilfosfina, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C, durante un tiempo comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).

Por hidrogenólisis de los éteres de bencilo XXIII se obtienen los compuestos intermedios IIb. La reacción puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón, con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

35

Esquema 3



40 Como alternativa, los compuestos intermedios hidroxilo IIb pueden obtenerse con arreglo al esquema 3.

En este proceso, por una reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos III y 2-metil-succinato de dimetilo (XVII) y posterior hidrólisis se obtienen los diácidos insaturados XXIV. Por ciclación de los diácidos insaturados XXIV y posterior reducción se obtienen los compuestos XXVII. Por tratamiento de los compuestos XXVII con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV) se obtienen los correspondientes cloruros XXVIII. Los cloruros XXVIII pueden convertirse en los ésteres metílicos IIb por una reacción de carbonilación catalizada con paladio.

45

En este proceso, la condensación de Stobbe puede realizarse en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, en un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno, a temperatura ambiente durante varias horas. Los diácidos insaturados XXIV pueden formarse por tratamiento de los productos de condensación con una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido sódico, en un disolvente orgánico del tipo tolueno, a una temperatura entre 5 temperatura ambiente y 100°C durante varias horas.

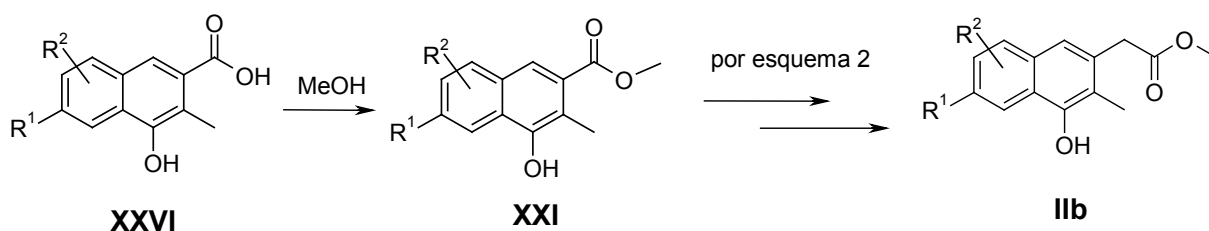
La ciclación de los diácidos XXIV puede realizarse por tratamiento de dichos diácidos con ácido trifluorometanosulfónico (XXV) a temperatura ambiente durante varias horas.

10 Por reducción de los grupos carboxilo de los compuestos intermedios XXVI con hidruro de litio y aluminio (XI) se obtienen los alcoholes XXVII. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte del tipo tetrahidrofurano, éter de dietilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante varias horas.

15 La reacción de los alcoholes XXVII con tetracloruro de carbono (XIV) en presencia de trifenilfosfina (XIII) puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas.

20 La conversión de los cloruros XXVIII en los compuestos intermedios IIb puede realizarse por una reacción de carbonilación, de modo similar al descrito en el esquema 1 para la obtención de los ésteres metílicos XVI.

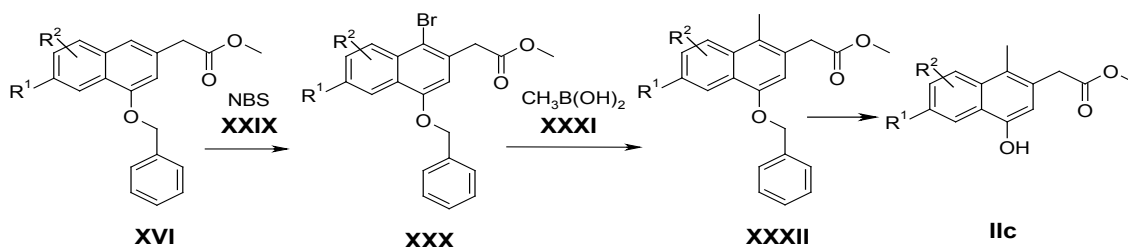
Esquema 4



25 Como alternativa, los compuestos intermedios IIb pueden obtenerse con arreglo al esquema 4 a partir de los compuestos ácido 4-hidroxi-naftaleno-carboxílico XXVI, que se describen en el anterior esquema 3. Por esterificación de los compuestos XXVI se obtiene el naftaleno-carboxilato de metilo XXI. La conversión de los XXI en los compuestos intermedios IIb puede tener lugar aplicando los métodos descritos en el esquema 2.

30 Los compuestos intermedios XXVI pueden convertirse fácilmente en los compuestos intermedios 4-hidroxi-naftaleno-carboxilato de metilo XXI en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de ácido sulfúrico concentrado y un exceso de metanol, a temperaturas entre temperatura ambiente y 80°C, durante varias horas. Como alternativa, la reacción de esterificación puede realizarse en presencia de cloruro de tionilo y un exceso de metanol, a temperaturas entre 65°C y 80°C, durante varias horas. Los compuestos XXI obtenidos pueden transformarse en los compuestos intermedios IIb aplicando el proceso descrito en el anterior esquema 2.

Esquema 5



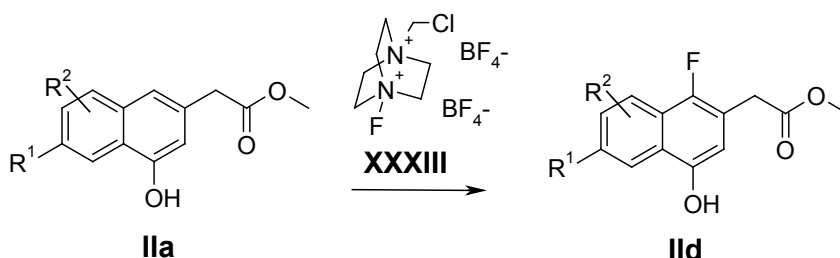
40 Los compuestos intermedios de la fórmula IIc pueden obtenerse con arreglo al esquema 5. En este proceso, por bromación de los compuestos intermedios XVI y posterior Reacción de condensación de Suzuki se obtienen los compuestos intermedios XXXII. Por hidrogenólisis de los compuestos intermedios XXXII se obtienen los compuestos intermedios hidroxilo IIc.

45 En este proceso, la bromación puede realizarse por tratamiento de los compuestos intermedios XVI con N-bromosuccinimida (NBS, XXIX) en un disolvente orgánico del tipo acetonitrilo, diclorometano, acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo o tetracloruro de carbono, a temperatura ambiente, durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y varias horas (referencia: Hidemitsu, U. y col., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 229, 2001).

Por la reacción de condensación de Suzuki de los compuestos intermedios XXX con ácido metilborónico (XXXI) se obtienen los compuestos XXXII. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) o tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), en presencia o ausencia de un ligando, por ejemplo la triciclohexilfosfina, trifenilfosfina o tri-2-tolilfosfina y una base del tipo tert-butoxido potásico, hidróxido sódico, fosfato potásico, carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 130°C y 180°C durante 15 - 30 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a temperatura elevada, por ejemplo 130°C, sin irradiación de microondas, durante un período de tiempo más largo (referencia: Wallace, D.J. y col., Tetrahedron Lett. 43, 6987-6990, 2002).

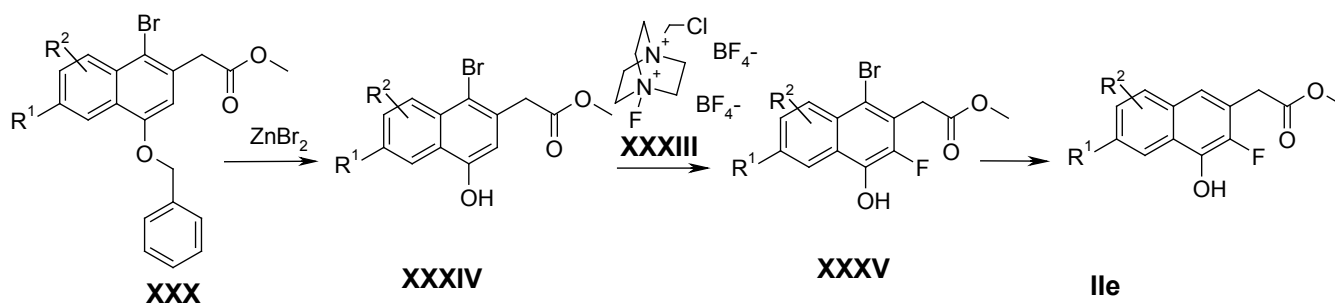
Por hidrogenólisis de los éteres bencílicos XXXII se obtienen los compuestos intermedios IIc. La reacción puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 6



Los compuestos intermedios de la fórmula IIId pueden obtenerse con arreglo al esquema 6. En este proceso, la reacción entre los compuestos IIa (obtenidos del modo descrito en el anterior esquema 1) y el reactivo fluorante Selectfluor® (Air Products and Chemicals, Inc.), conocido en general como compuesto XXXIII puede realizarse en un disolvente apropiado, por ejemplo acetonitrilo, metanol, N,N-dimetilformamida, ácido trifluoracético, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y 80°C, durante varias horas (referencia: Zupan, M. y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 68, 1655-1660, 1995).

Esquema 7



Los compuestos intermedios IIe pueden obtenerse con arreglo al esquema 7. Por desbencilación de los compuestos XXX y posterior reacción de fluoración se obtienen los compuestos intermedios XXXV. Por hidrogenólisis de compuestos XXXV se obtienen los compuestos intermedios IIe.

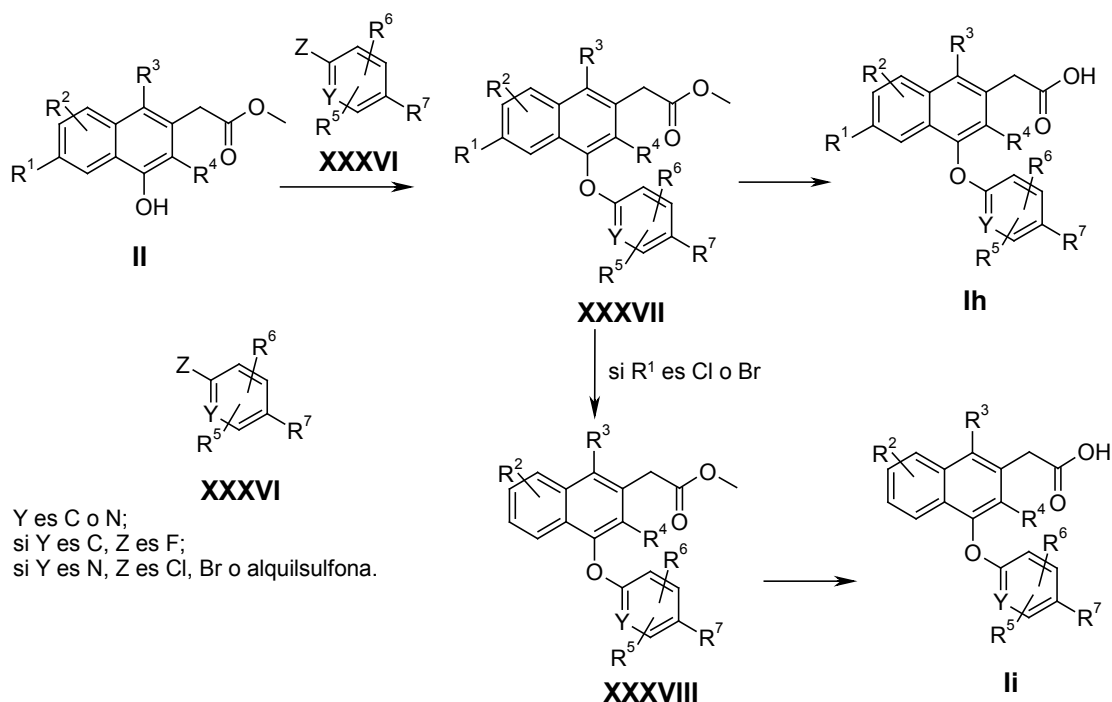
Por desbencilación de los compuestos XXX (obtenidos del modo descrito en el anterior esquema 5) se obtienen los compuestos intermedios hidroxilo XXXIV. Esta reacción puede realizarse por tratamiento de los éteres bencílicos XXX con bromuro de cinc en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Wu, G. y col., Synthesis 11, 1657-1660, 2003).

La conversión de los compuestos XXXIV en los derivados fluorados XXXV puede realizarse empleando el reactivo fluorante Selectfluor® (XXXIII) en un disolvente apropiado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, metanol, ácido trifluoracético, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y 80°C, durante varias horas (referencia: Zupan, M. y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 68, 1655-1660, 1995).

Por hidrogenólisis de los derivados XXXV sustituidos por bromo se obtienen los compuestos intermedios Iie. La reacción puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón, con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

5

Esquema 8



Los compuestos de interés de la fórmula Ii y Ii pueden obtenerse con arreglo al esquema 8. Por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo II y los derivados arilo XXXVI y posterior hidrólisis del éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ii. Por hidrogenólisis de los compuestos intermedios XXXVII, si R¹ es Cl o Br, y posterior hidrólisis del éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ii.

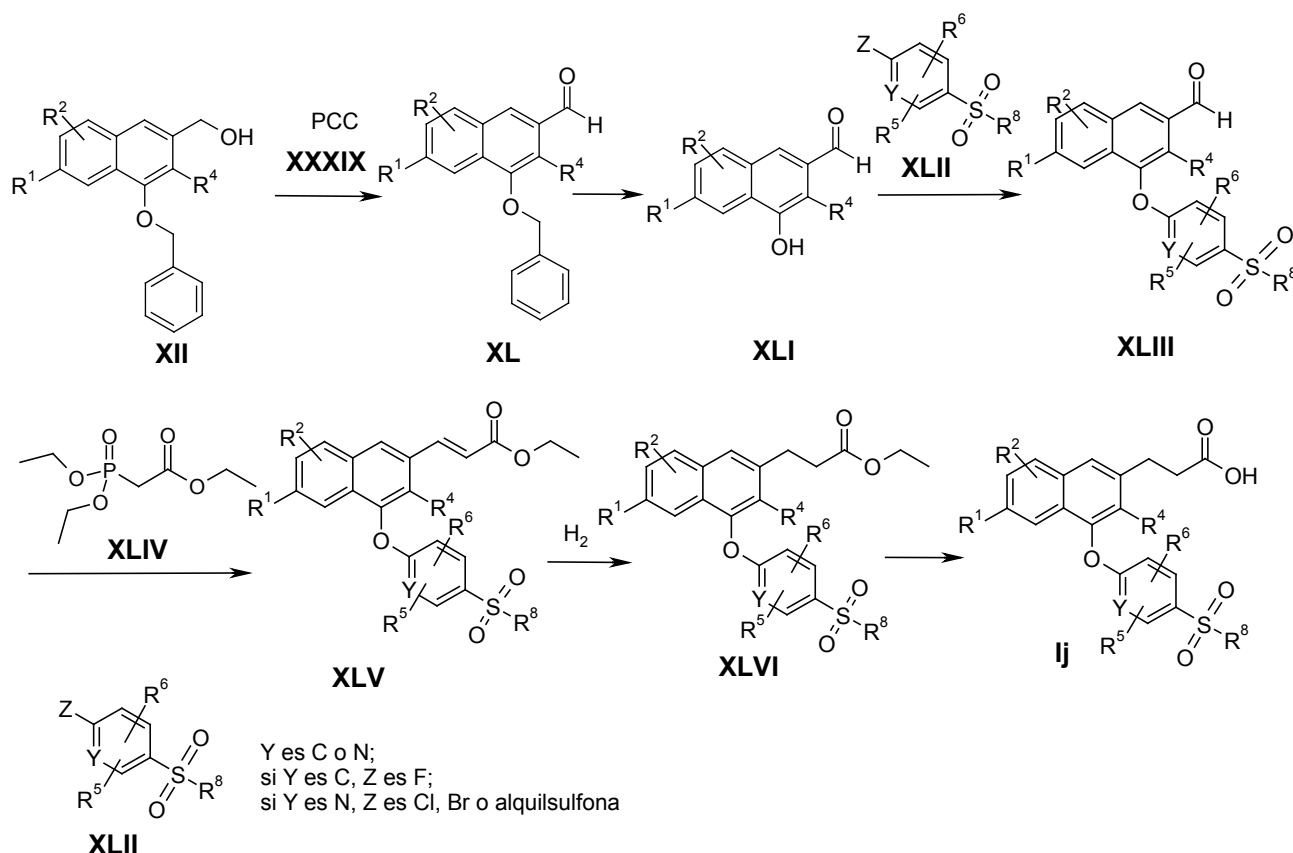
La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo II (que abarcan a los compuestos Iia, Iib, Iic, Iid y Iie de los esquemas 1-7) en los éteres XXXVII puede lograrse tratando los compuestos II y los derivados arilo XXXVI con una base del tipo carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a una temperatura elevada, sin irradiación de microondas durante un período de tiempo más prolongado.

Por hidrólisis de los ésteres metílicos XXXVII se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ii. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico, o hidróxido potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

La hidrogenólisis de los compuestos intermedios XXXVII puede realizarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

Por hidrólisis de los productos de la reacción de hidrogenólisis se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ii. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte del tipo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 9



Los compuestos de interés de la fórmula Ij pueden obtenerse con arreglo al esquema 9. Por oxidación de los alcoholes XII (que abarcan a los XIIa y XIIb de los esquemas 1 y 2) se obtienen los aldehídos XL. Por hidrogenólisis de los éteres bencílicos XL y posterior tratamiento de los naftoles resultantes XLI con los derivados arilo XLII se obtienen los compuestos intermedios éter XLIII. Se convierten los aldehídos XLIII en los alquenos XLV mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Por hidrogenación de los alquenos XLV y posterior hidrólisis del éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ij.

Los compuestos intermedios XII pueden oxidarse a aldehídos XL empleando el clorocromato de piridinio (PCC) (XXXIX). La reacción puede efectuarse en un disolvente adecuado, por ejemplo el diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Thibault, M.E. y col., J. Org. Chem. **68**, 8373-8378, 2003). Como alternativa, la conversión puede realizarse también empleando como oxidante el óxido de manganeso, dicromato de piridinio, peryodinano de Dess-Martin, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de hierro (III) monohidratado.

Por desbencilación de los compuestos XL se obtienen los compuestos intermedios hidroxilo XLI. La reacción puede realizarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo XLI en los compuestos éter XLIII puede realizarse por tratamiento de los compuestos XLI y compuestos XLII con una base del tipo carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o el sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre 100°C y 150°C, durante 30 - 60 minutos, por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede efectuarse a una temperatura elevada sin irradiación de microondas durante un período de tiempo más largo.

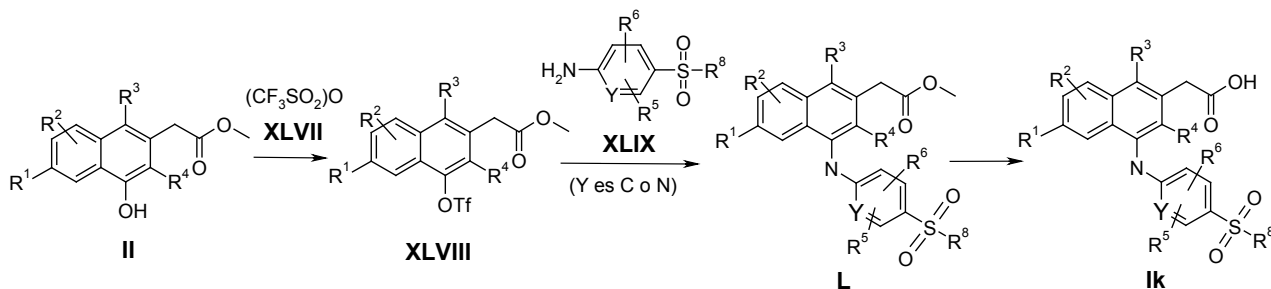
Los alquenos XLV pueden obtenerse por una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre los aldehídos XLIII y el fosfonoacetato de trietilo (XLIV). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etóxido sódico, tert-butoxido potásico, n-butil-litio, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, en un disolvente apropiado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, benceno, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de dietilo, etanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y 60°C durante varias horas (referencia: Chan, W.K. y col., J. Med. Chem. **39**, 3756-3768, 1996).

Por hidrogenación de los alquenos XLV se obtienen los compuestos intermedios XLVI. La reacción puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico, por ejemplo el acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

- 5 Por hidrólisis de los ésteres metílicos XLVI se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ij. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente orgánico del tipo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

10

Esquema 10



Los compuestos de interés de la fórmula **Ik** pueden obtenerse con arreglo al esquema 10. En este proceso, los compuestos hidroxilo **II** (que abarcan a los **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IId** y **Ile** de los esquemas 1-7) se tratan con anhídrido trifluorometanosulfónico (**XLVII**) para formar los triflatos **XLVIII**. Por reacción entre los triflatos **XLVIII** y los compuestos arilamina sustituida **XLIX** y posterior reacción de hidrólisis se obtienen compuestos de interés de la fórmula **Ik**.

15

Los compuestos hidroxilo **II** pueden convertirse en los triflatos **XLVIII** por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico (**XLVII**). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo la piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N,N*-dimetil-4-piridinamina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente apropiado, por ejemplo el diclorometano, cloroformo o acetonitrilo, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente, durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y varias horas (referencia: Chan, W.K. y col., *J. Med. Chem.* **39**, 3756-3768, 1996).

20

La reacción de los triflatos **XLVIII** con los compuestos aril-amina **XLIX** puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), o (tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) en combinación con un ligando fosfina, por ejemplo la triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno o di(tert-butil)(1,1'-bifenil-2-il)fosfina y una base, por ejemplo el carbonato de cesio, carbonato potásico, tert-butoxido sódico o fosfato potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tolueno o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 130°C y 180°C, durante 15 - 30 minutos, por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede efectuarse a una temperatura elevada, por ejemplo 130°C sin irradiación de microondas, durante un tiempo de reacción más prolongado (referencia: Uwe, S. y col., *Tetrahedron Lett.* **46**, 7111-7115, 2005).

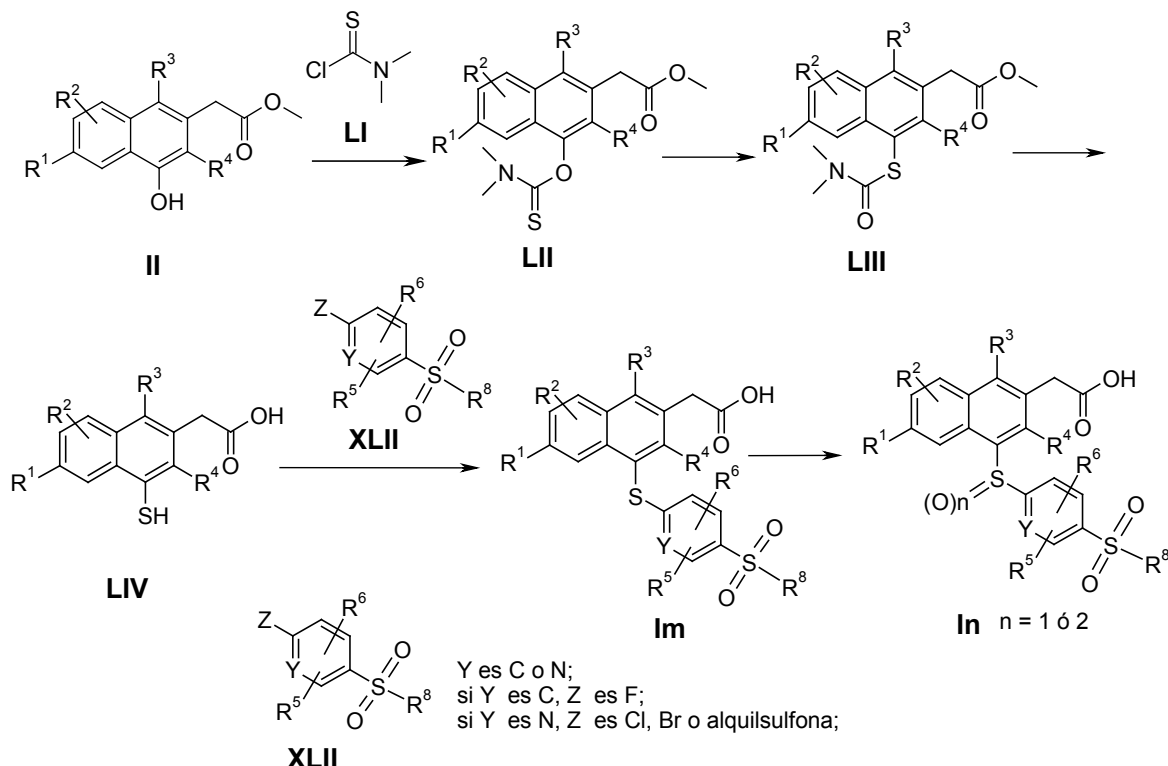
25

30

Por hidrólisis de los ésteres metílicos **L** se obtienen los compuestos de interés de la fórmula **Ik**. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente orgánico del tipo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

35

Esquema 11



Los compuestos de interés de la fórmula **Im** e **In** pueden obtenerse con arreglo al esquema 11. Por tratamiento de los compuestos intermedios **II** (que abarcan a los compuestos **Ila**, **Ilb**, **Ilc**, **Ild** y **Ile** de los esquemas 1-7) con cloruro de dimetiltiocarbamoilo (**LI**) se obtienen los compuestos dimetiltiocarbamoiloxi **LII**. Por reordenamiento de Newman-Kwart de los compuestos dimetiltiocarbamoiloxi **LII** se obtienen los compuestos intermedios **LIII**. Por hidrólisis de los compuestos **LIII** y posterior tratamiento con derivados arilo **XLII** se obtienen los compuestos sulfenilo **Im**. Por oxidación de **Im** se obtienen los compuestos sulfonilo **In**.

La conversión de los compuestos intermedios **II** en los compuestos dimetiltiocarbamoiloxi **LII** puede realizarse por tratamiento de los compuestos intermedios **II** con cloruro de dimetiltiocarbamoilo (**LI**) en presencia de una base, por ejemplo el carbonato potásico, hidróxido potásico, trietilamina o hidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C durante varias horas.

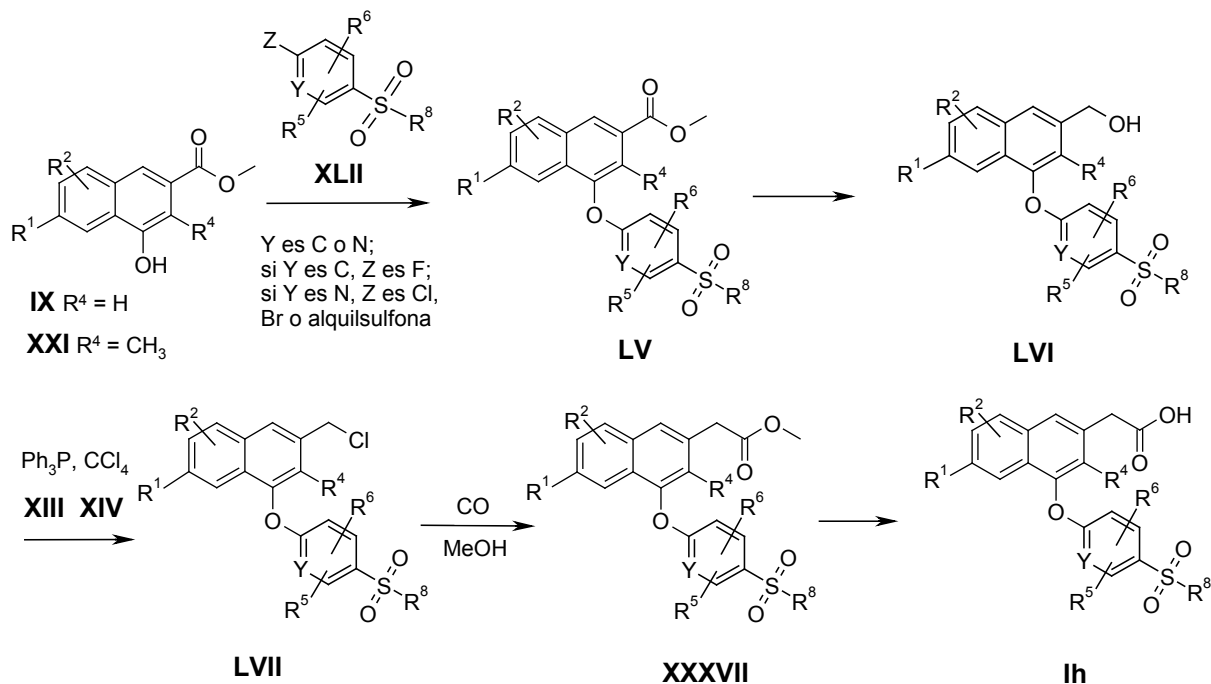
El reordenamiento de Newman-Kwart de los compuestos dimetiltiocarbamoiloxi **LII** puede realizarse calentando en presencia o ausencia de un disolvente orgánico, por ejemplo la N-metilpirrolidona, tetradecano, éter de difenilo o 1,1-dioxotiolano, a una temperatura entre 150°C y 300°C durante un tiempo comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencia: Moseley, J.D. y col., *Tetrahedron* **62**, 4685-4689, 2006).

Por hidrólisis de los compuestos **LIII** se pueden obtener los compuestos **LIV**. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico o metóxido sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60°C y 100°C durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y varias horas.

Los compuestos sulfonilo **Im** pueden obtenerse por reacción de los compuestos **LIV** con los derivados arilo **XLII**. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo sulfoxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos, por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede efectuarse también a una temperatura elevada, sin irradiación de microondas, durante un período de tiempo más largo.

La oxidación de los compuestos sulfenilo **Im** a los análogos sulfonilo o sulfonilo puede realizarse empleando un oxidante, por ejemplo el ácido m-cloroperoxisbenzoico (m-CPBA) o peróxido de hidrógeno, en un disolvente inerte del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano (o en una solución acuosa, si se emplea el peróxido de hidrógeno), a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 12



Como alternativa, los compuestos de interés de la fórmula 1h pueden obtenerse con arreglo al esquema 12. Por un
 5 reacción de sustitución entre los compuestos hidroxilo IX o XXI (obtenidos del modo descrito en el esquema 1 o
 esquema 2) y los derivados arilo XLII y posterior reducción se obtienen los alcoholes LVI. Después se transforman
 los alcoholes LVI en los correspondientes cloruros LVII por tratamiento con tetracloruro de carbono (XIV) y
 trifenilfosfina (XIII). La conversión de los cloruros LVII en los ésteres metílicos XXXVII puede realizarse por una
 10 reacción de carbonilación catalizada con paladio en metanol. Por hidrólisis del grupo éster de los ésteres metílicos
 XXXVII se obtienen los compuestos de interés de la fórmula 1h.

La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo IX o XXI en los derivados éter LV puede realizarse por trata-
 miento de los compuestos IX o XXI y compuestos XLII con una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato
 15 potásico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o sulfóxido
 de dimetilo, a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos por irradiación de microondas. Como
 alternativa, la reacción puede efectuarse a una temperatura elevada sin irradiación de microondas durante un
 período de tiempo más largo.

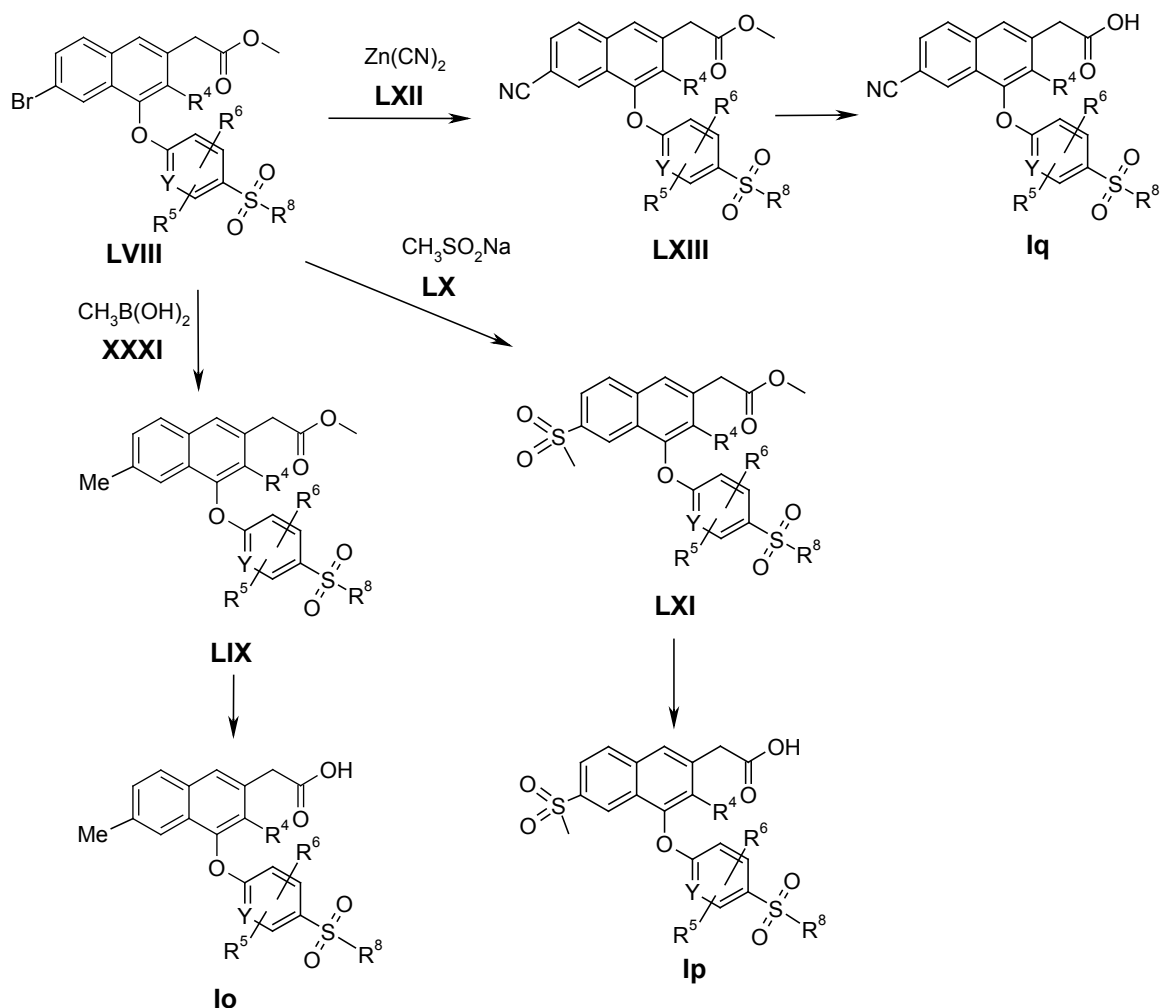
Los alcoholes LVI pueden formarse por tratamiento de los ésteres metílicos LV con hidruro de diisobutilaluminio en
 20 un disolvente orgánico, por ejemplo el tolueno, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente durante
 varias horas.

Los cloruros LVII pueden obtenerse por tratamiento de los alcoholes LVI con tetracloruro de carbono (XIV) y
 25 trifenilfosfina (XIII) en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tolueno, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetil-
 formamida o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas.

La conversión de los cloruros LVII en los ésteres metílicos XXXVII puede realizarse por una reacción de carbo-
 nilación catalizada con paladio con una atmósfera de monóxido de carbono en metanol, aplicando un método similar
 30 al descrito en el esquema 1 para la obtención de los ésteres metílicos XVI.

Del modo descrito en el anterior esquema 8, por hidrólisis de los ésteres metílicos XXXVII se obtienen los com-
 puestos de interés de la fórmula 1h. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por
 ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte del tipo 1,4-dioxano o
 tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 13



Los compuestos de interés Iq, Ilo y Iip pueden obtenerse con arreglo al esquema 13 partiendo de los naftilacetatos de metilo bromados LVIII. Por reacción de condensación de Suzuki entre los derivados bromados LVIII y ácido metilborónico (XXXI) y posterior hidrólisis del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ilo. Por reacción catalizada con yoduro de cobre (I) de los derivados bromados LVIII con metanosulfonato sódico (LX) y posterior hidrólisis del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Iip.

Por conversión de los derivados bromados LVIII en los derivados ciano LXIII y posterior hidrólisis del éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Iq.

Por reacción de condensación de Suzuki de los derivados bromados LVIII con ácido metilborónico (XXXI) se obtienen los derivados metilo LIX. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) y una base, por ejemplo el tert-butoxido potásico, fosfato potásico o carbonato sódico, en un disolvente inerte del tipo N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 130°C y 180°C durante 15 - 30 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a una temperatura elevada, por ejemplo 130°C, sin irradiación de microondas durante un tiempo de reacción más largo.

Los compuestos sulfonilo LXI pueden formarse mediante una reacción, catalizada con yoduro de cobre (I), de los derivados bromados LVIII con metanosulfonato sódico (LX). La reacción puede efectuarse en presencia del catalizador yoduro de cobre (I) y L-prolina en un polar disolvente, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o 1,4-dioxano, a 150°C durante 30 minutos, por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede efectuarse a una temperatura elevada, por ejemplo 110°C, sin irradiación de microondas durante un tiempo de reacción más largo.

10

10

10



20

obtienen los compuestos intermedios hidroxilo LXXVIII. Los derivados etilo It pueden obtenerse por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo LXXVIII y los derivados arilo XLII y posterior reacción de hidrólisis.

En el primer paso, la yodación puede realizarse por tratamiento de los compuestos intermedios IIa con N-yodo-succinimida (NIS, LXIV) en un disolvente orgánico, por ejemplo el cloroformo, acetonitrilo, diclorometano, acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o tetracloruro de carbono, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y varias horas.

Los acetatos LXVI pueden formarse por reacción de los compuestos intermedios LXV con anhídrido acético (VII). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente orgánico, por ejemplo la piridina, a temperatura ambiente durante varias horas.

Los compuestos intermedios LXVIII pueden generarse por una reacción de condensación entre los derivados yodados LXVI y trimetilsililacetileno (LXVII) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) y un catalizador de cobre (I), por ejemplo el yoduro de cobre (I). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente inerte del tipo tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o tolueno, a 150°C durante unos 6 minutos por irradiación de microondas (Baldwin, K.P. y col., Synlett 11, 853, 1993).

La eliminación del grupo trimetilsilanilo de los compuestos LXVIII para obtener los acetilenos LXIX puede efectuarse tratándolos con fluoruro potásico o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado, por ejemplo agua, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, metanol o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas. Como alternativa, puede utilizarse una base, por ejemplo el carbonato potásico o hidróxido potásico, para la eliminación del grupo trimetilsilanilo. La reacción puede efectuarse en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, tetrahidrofurano, agua o la mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.

Por reducción de los derivados acetileno LXIX se obtienen las olefinas LXXII. Esta reducción puede realizarse por tratamiento de los derivados acetileno LXIX con tricloruro de indio (LXX) y trietilsilano (LXXI) en presencia de trietilborano en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el acetonitrilo, tetrahidrofurano, hexano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -15°C y temperatura ambiente durante varias horas (Hayashi, N. y col., Org. Lett. 6, 4981-4983, 2004). Como alternativa, el difenilsilano puede utilizarse como fuente de hidruro (Hayashi, N. y col., Org. Lett. 7, 3093-3096, 2005).

Los compuestos LXXII pueden convertirse en los correspondiente compuestos hidroxilo LXXIII por tratamiento con una base, por ejemplo metóxido sódico, tert-butoxido potásico, carbonato potásico o bicarbonato sódico, en un disolvente del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante un tiempo comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencias: Boger, D.L. y col., J. Org. Chem. 61, 4894-4912, 1996; Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004).

La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo LXXIII en los éteres LXXIV puede realizarse tratando los compuestos intermedios hidroxilo LXXIII y los derivados arilo XLII con una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en presencia de yoduro potásico, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, acetona, sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a una temperatura elevada sin irradiación de microondas durante un período de tiempo más prolongado.

Por hidrólisis de los grupos éster metílico de las olefinas LXXIV se obtienen los compuestos finales Ir.

La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte del tipo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

La transformación de las olefinas LXXIV en los correspondiente derivados ciclopropilo LXXVI puede efectuarse por tratamiento de los compuestos LXXIV con diazometano (LXXV) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el paladio(II)-acetilacetona, acetato de paladio o dicloruro de paladio-bis(benzonitrilo), en un disolvente del tipo diclorometano, éter de dietilo, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Staas, D.D. y col., Bioorg. Med. Chem. 14, 6900, 2006).

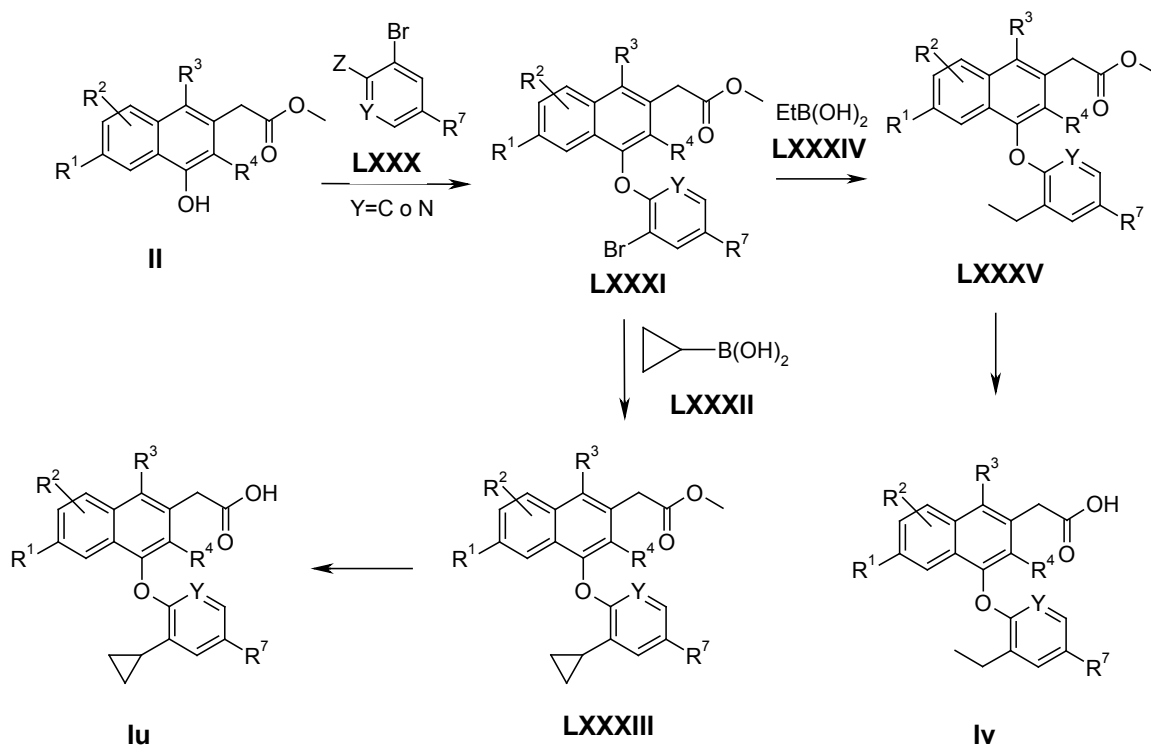
Por hidrólisis posterior de los derivados éter LXXVI resultantes de modo similar al descrito para los derivados éter LXXIV se obtienen los compuestos finales Is.

La hidrogenación de los derivados acetileno LXIX puede realizarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con 40 psi de hidrógeno, en un disolvente orgánico, por ejemplo el acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

De modo similar al descrito anteriormente para la transformación de los acetatos LXXII en los derivados éter LXXIV, los compuestos LXXVII pueden convertirse en los éteres correspondientes LXXIX. Por hidrólisis de los derivados éter LXXIX resultantes, de modo similar al descrito para los derivados éter LXXIV, se obtienen los compuestos finales It.

5

Esquema 15



Los compuestos de interés de la fórmula **Lu** e **Iv** pueden obtenerse con arreglo al esquema 15. En este proceso, los derivados bromados **LXXXI** pueden obtenerse por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo **II** (que abarcan a los compuestos **Ila**, **Ilb**, **Ilc**, **Ild** y **Ile** de los esquemas 1-7) y los derivados arilo **LXXX**. Por una reacción de condensación de Suzuki entre los derivados bromados y el ácido ciclopropil-borónico (**LXXXII**) y posterior reacción de hidrólisis se obtienen los compuestos finales **Lu**. Por una reacción de condensación de Suzuki entre los derivados bromados y el ácido etil-borónico (**LXXXIV**) y posterior reacción de hidrólisis se obtienen los compuestos finales **Iv**.

10

15

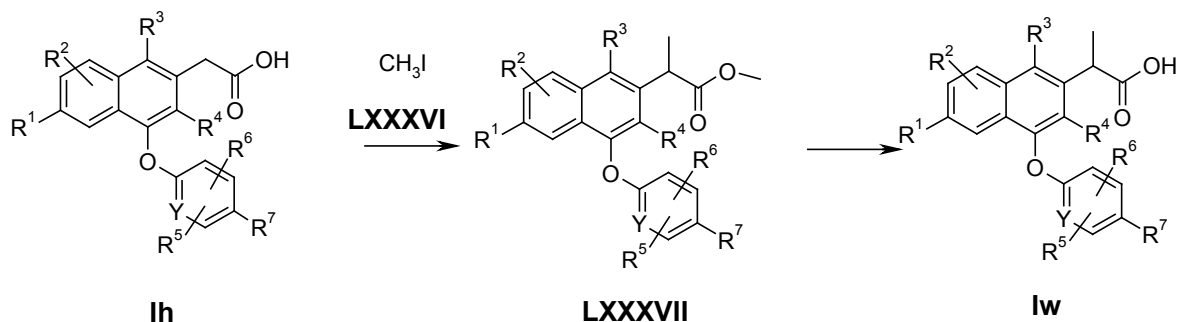
De modo similar al descrito en el esquema 8 para la obtención de los compuestos intermedios **XXXVII**, los éteres **LXXXI** pueden formarse por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo **II** y los derivados arilo **LXXX**.

El grupo bromo de los éteres resultantes **LXXXI** puede convertirse en etilo o ciclopropilo por reacción de condensación de Suzuki entre los compuestos **LXXXI** y el ácido etil-borónico (**LXXXIV**), o el ácido ciclopropil-borónico (**LXXXII**), de modo similar al descrito en el esquema 13 para la obtención de los compuestos intermedios metilo **LIX**. En un método similar al paso de hidrólisis descrito en el esquema 8, por hidrólisis de los compuestos **LXXXIII** y los compuestos **LXXXIV** se obtienen los compuestos finales de interés **Lu** y **Iv**, respectivamente.

20

25

Esquema 16

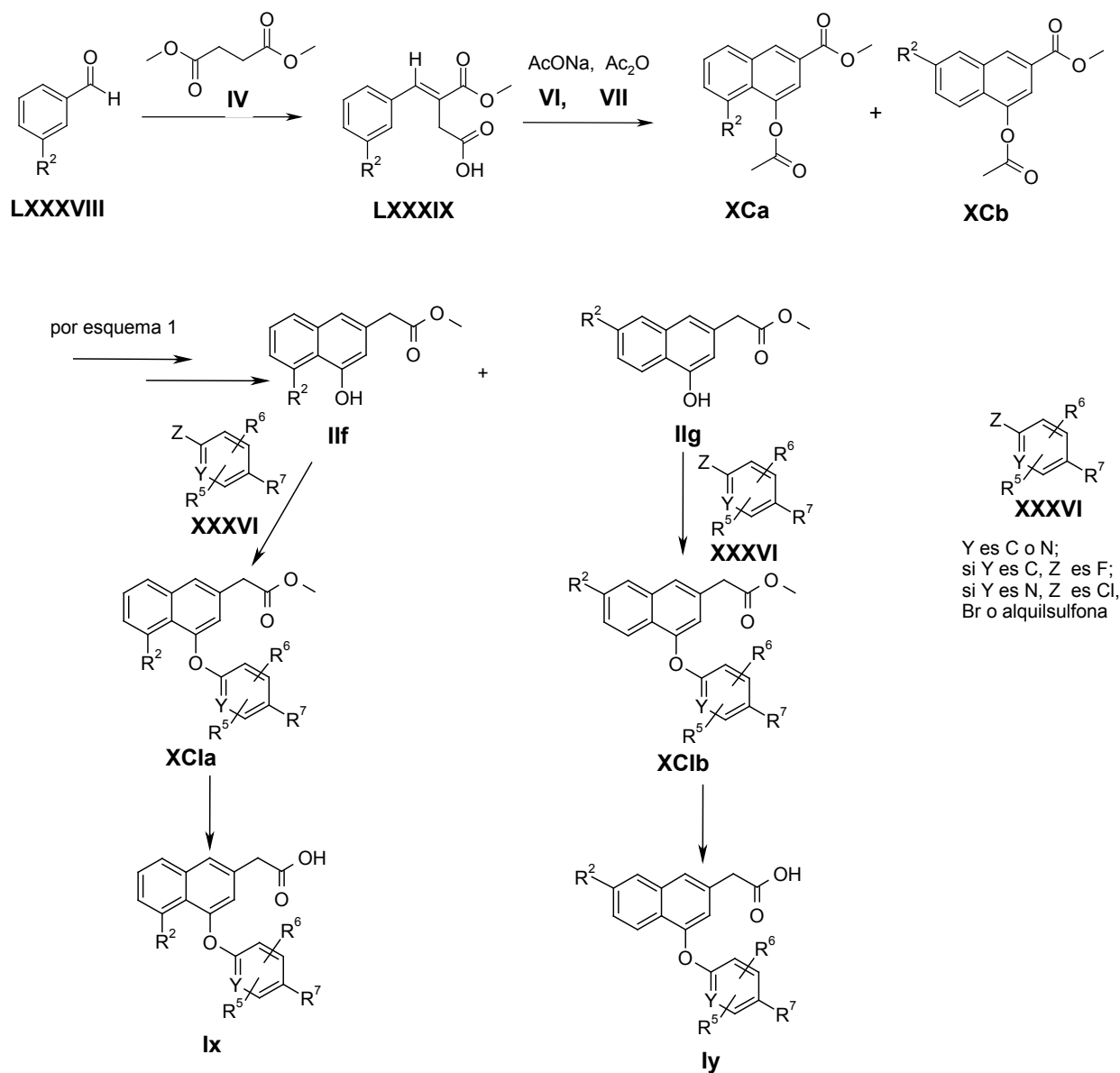


Los compuestos de interés de la fórmula lw pueden obtenerse con arreglo al esquema 16. En este proceso, por
 5 tratamiento de los compuestos lh con yodometano (LXXXVI) y posterior hidrólisis se obtienen los compuestos finales lw.

En el primer paso de este proceso se pueden formar los compuestos intermedios LXXXVII por tratamiento de
 10 compuestos lh con yodometano (LXXXVI) en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, en un disolvente orgánico inerte del tipo N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre -30°C y -15°C durante varias horas.

De modo similar al paso de hidrólisis descrito en el esquema 8, por hidrólisis de los compuestos intermedios LXXXVII se obtienen los compuestos finales lw.

Esquema 17



- Los compuestos de interés de la fórmula IX e IY pueden obtenerse con arreglo al esquema 17. En este proceso, por
- 5 reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos sustituidos en posición meta LXXXVIII y el succinato de dimetilo (IV) se obtienen los ácidos insaturados LXXXIX, que después se someten a ciclación en presencia de acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII), obteniéndose la mezcla de compuestos XCa y XCb. Aplicando el método descrito en el esquema 1, se convierten la mezclas de los derivados nafataleno XCa y XCb en la mezcla de los correspondientes compuestos intermedios IIa y IIb, que se separan por cromatografía de columna, obteniéndose
 - 10 los compuestos intermedios IIa y IIb. Por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo IIa y los derivados arilo XXXVI y posterior hidrólisis del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula IX. Por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo IIb y los derivados arilo XXXVI y posterior hidrólisis del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula IY.
 - 15 En el primer paso representado en el esquema 17, los ácidos insaturados LXXXIX pueden obtenerse por una reacción de condensación entre los benzaldehídos sustituidos en posición meta LXXXVIII y el succinato de dimetilo (IV). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo el metóxido sódico, metóxido de litio, tert-butoxido sódico, hidruro sódico o tert-butoxido potásico, en un disolvente orgánico, por ejemplo el metanol, tert-butanol, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C durante varias
 - 20 horas (referencia: Dian, Y.L. y col., Tetrahedron Lett. 32, 5255, 1991).

La ciclación de los ácidos insaturados LXXXIX para formar la mezcla de derivados naftaleno XCa y XCb puede realizarse por tratamiento de los ácidos insaturados LXXXIX con acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) a una temperatura entre temperatura ambiente y 140°C durante 0,5 - 12 horas (referencias: Boger, D.L. y col., J. Org. Chem. 61, 4894-4912, 1996; Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004). Aplicando el proceso descrito en el anterior esquema 1 puede transformarse la mezcla de derivados naftaleno XCa y XCb en la mezcla de los compuestos intermedios hidroxilo IIc y IIg, que se separan por cromatografía de columna, obteniéndose los compuestos intermedios IIc y IIg.

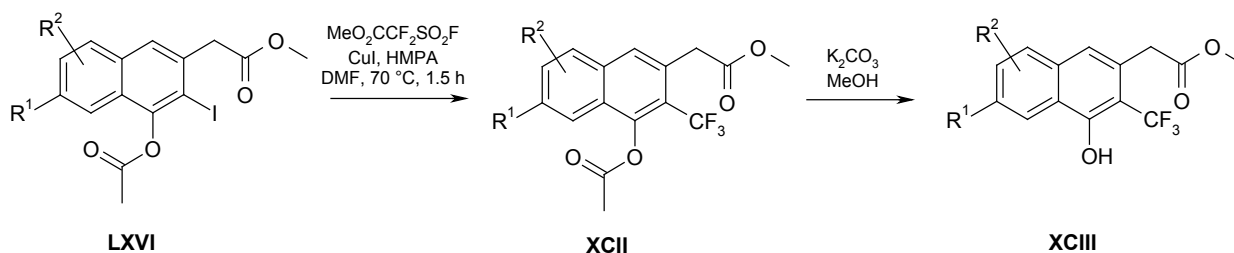
La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo IIc en los éteres XCla puede realizarse tratando los compuestos IIc y los derivados arilo XXXVI con una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico apropiado tal como la N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos por irradiación de microondas.

Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a una temperatura elevada sin irradiación de microondas durante un período de tiempo más prolongado.

Por hidrólisis de los ésteres metílicos XCla se obtienen los compuestos de interés de la fórmula IX. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte del tipo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo IIg en los compuestos de interés de la fórmula Iy puede realizarse de modo similar al descrito anteriormente para la obtención de los compuestos de interés de la fórmula IX.

Esquema 18

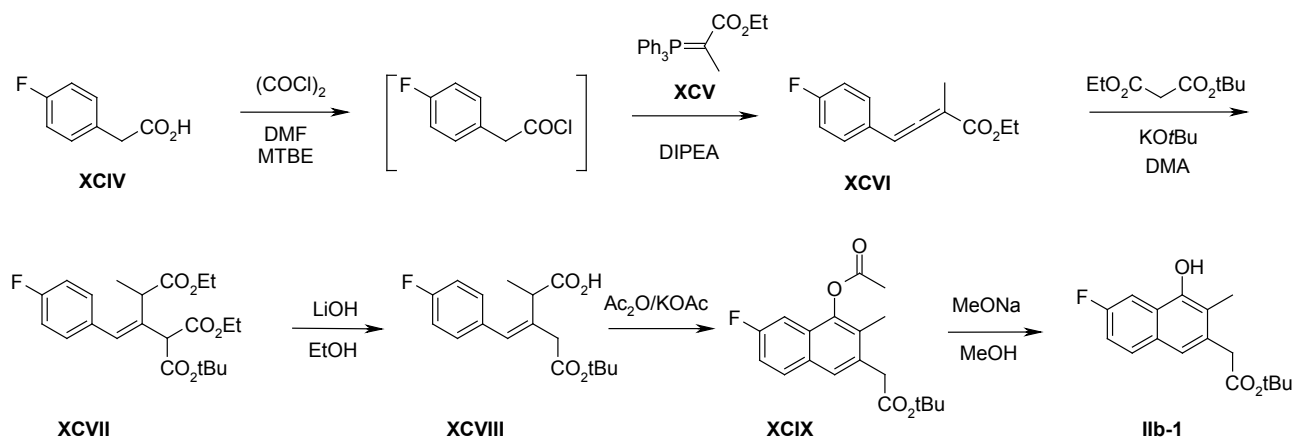


Los compuestos de la invención, en los que R⁴ significa trifluorometilo, pueden obtenerse empleando los compuestos intermedios XCIII, que se obtienen del modo descrito en el esquema 18. Por tratamiento de los compuestos intermedios yoduros de la fórmula LXVI (obtenidos del modo descrito en el anterior esquema 14) con 2,2-difluor-2-(fluorsulfonil)acetato de metilo con un catalizador de yoduro de cobre (I) se obtienen los compuestos intermedios de la fórmula XCII. Después pueden eliminarse los grupos protectores acetilo de los compuestos XCII para formar los fenoles de la fórmula XCIII que equivalen a los materiales de partida de los esquemas 8, 10, 11, en los que R⁴ significa trifluorometilo y pueden utilizarse para obtener los compuestos de interés de la fórmula Ii, Ik, Im e In (en la que R⁴ significa trifluorometilo), realizando las reacciones descritas en estos esquemas.

La conversión de los compuestos intermedios de la fórmula LXVI en los compuestos intermedios de la fórmula XCII puede efectuarse por cualquier método convencional. Por ejemplo, los compuestos intermedios de la fórmula LXVI pueden tratarse con el reactivo 2,2-difluor-2-(fluorsulfonil)acetato de metilo, que es un producto comercial, en presencia de yoduro de cobre (I) y la presencia adicional de hexametilfosforamida en un disolvente inerte del tipo N,N-dimetilformamida a una temperatura de 70°C durante varias horas, obteniéndose los correspondientes derivados trifluorometilo de la fórmula XCII (referencia: Salmuerar, K. y col., WO 2007/ 028132).

Los derivados acetato XCII pueden convertirse en los correspondientes compuestos hidroxilo XCIII en presencia de una base, por ejemplo el metóxido sódico, tert-butoxido potásico, carbonato potásico o bicarbonato sódico, en un disolvente del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C, durante un tiempo comprendido entre 10 minutos y varias horas (referencia: Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004).

Esquema 19



El compuesto intermedio clave IIb-1 (que puede utilizarse para reemplazar al compuesto intermedio II en el esquema 8 con el fin de obtener los compuestos de la fórmula I_h y I_i) puede obtenerse del modo descrito en el esquema 19. Por tratamiento del ácido (4-fluor-fenil)-acético (XCIV) con cloruro de oxalilo se obtiene "in situ" el correspondiente cloruro de ácido, que no se aísla, sino que se trata con un reactivo XCV de tipo Wittig en presencia de una base, obteniéndose el derivado aleno XCVI. Por una reacción de adición conjugada del aleno con malonato de tert-butilo y etilo se obtiene el derivado tri-éster XCVII, que por hidrólisis y posterior descarboxilación permite obtener el derivado XCVIII. Por ciclación de XCVIII promovida con anhídrido acético se obtiene el derivado naftaleno XCIX, que por hidrólisis del grupo acetilo permite obtener el compuesto intermedio clave IIb-1.

La conversión del ácido (4-fluorfenil)-acético en los correspondientes derivados cloruro de ácido puede realizarse por métodos ya conocidos de la técnica. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse con cloruro de oxalilo y una cantidad catalíticamente suficiente de N,N-dimetilformamida (DMF), en un disolvente éter y a temperatura ambiente. Por el tratamiento posterior del cloruro de ácido generado "in situ" con una base del tipo N,N-diisopropiletilamina se consigue generar el correspondiente ceteno, que por tratamiento con un reactivo de tipo Wittig, por ejemplo el compuesto XCV, en un disolvente éter a una temperatura entre 0-10°C permite obtener el derivado aleno XCVI.

La reacción de adición conjugada entre el derivado aleno XCVI y el malonato de etilo y tert-butilo para formar el derivado tri-éster XCVII se realiza en presencia de una base, por ejemplo el tert-butoxido potásico, en un disolvente del tipo N,N-dimetil-acetamida, a temperatura ambiente.

La hidrólisis de los dos grupos éster etílico del compuesto XCVII puede realizarse aplicando métodos ya conocidos de la técnica. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse empleando una base acuosa del tipo hidróxido de litio, en presencia de un disolvente del tipo etanol, a temperatura ambiente durante una noche. Después puede efectuarse la reacción de descarboxilación calentado la solución del diácido resultante a reflujo durante varias horas, obteniéndose el compuesto XCVIII.

La ciclación del derivado ácido insaturado XCVIII para formar el naftaleno XCIX se realiza del modo descrito antes (de modo similar al esquema 2), en presencia de anhídrido acético y acetato potásico o acetato sódico, a una temperatura en torno a 85°C, durante varias horas.

El derivado acetato XCIX se somete después a hidrólisis tratándolo con una base, por ejemplo metóxido sódico, en un disolvente del tipo metanol, a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto intermedio clave deseado IIb-1.

Ejemplos

Aunque aquí se representan y describen ciertas formas de ejecución ejemplares, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse empleando materiales de partida apropiados con arreglo a los métodos generales aquí descritos y/o con arreglo a métodos ya conocidos de los expertos en química orgánica.

Los compuestos intermedios y los compuestos finales se purifican por cromatografía flash y/o por HPLC (cromatografía de líquidos de alta eficacia) preparativa en fase inversa. A menos que se indique otra cosa, la cromatografía flash se efectúa empleando (1) el sistema Biotage SP1™ y el módulo Quad 12/25 Cartridge (de Biotage AB) o (2) el instrumento cromatográfico ISCO CombiFlash® (de Teledyne Isco, Inc.); a menos que se indique otra cosa. El tipo de gel de sílice y el tamaño de poros que se emplean son: (1) KP-SIL™ 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 micras (de Biotage AB); (2) gel de sílice de nº de registro CAS: 63231-67-4, tamaño de partícula: 47-60 micras; o (3) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd., tamaño de poro: 200-300 mesh o 300-400 mesh. La

HPLC preparativa en fase inversa se realiza empleando una columna Xbridge™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 20 × 100 mm) de Waters Corporation, o una columna SunFire™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm) de Waters Corporation.

- 5 La espectrometría de masas (EM) se realiza empleando un aparato Waters® Alliance® 2795-ZQ™2000 (de Waters Corporation). Los espectros de masas por lo general indican solamente los iones originales, a menos que se especifique otra cosa. Los datos EM y EM-HR se proporcionan para un compuesto o compuesto intermedio concretos cuando se indica.

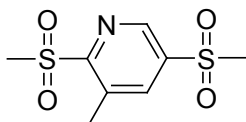
- 10 La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) se realiza empleando un espectrómetro Bruker Advance™ 400 MHz (para los espectros RMN-H¹ registrados a 400 MHz) (de la empresa Bruker BioSpin AG Ltd.). Los datos RMN se facilitan para un compuesto o compuesto intermedio concreto cuando se indica.

Las reacciones asistidas por microondas se realizan en un aparato Biotage Initiator™ Sixty (de Biotage AB).

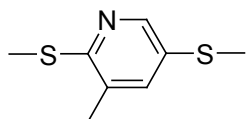
- 15 Todas las reacciones, en las que intervienen reactivos sensibles al oxígeno del aire, se realizan en atmósfera de gas inerte. Los reactivos se emplean tal como se reciben de proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Parte I: obtención de los compuestos intermedios preferidos

- 20 Obtención de la 2,5-bis-metanosulfonil-3-metil-piridina

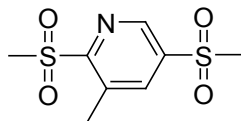


3-metil-2,5-bis-metilsulfanil-piridina



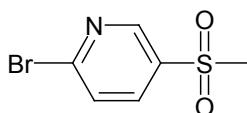
- 25 A una solución enfriada (baño de agua-hielo) de la 5-bromo-2-fluor-3-metil-piridina (1,0 g, 5,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml) se le añade en porciones el metanotiolato sódico (775 mg, 11,1 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos, después a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con éter de dietilo (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose la 3-metil-2,5-bis-metilsulfanil-piridina, que se emplea para el paso siguiente sin purificación (referencia: Testaferri, L. y col., Tetrahedron **41**, 1373-1384, 1985).

2,5-bis-metanosulfonil-3-metil-piridina



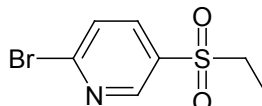
- 35 A una solución enfriada (baño de agua-hielo) de la 3-metil-2,5-bis-metilsulfanil-piridina en diclorometano (50 ml) se le añade el ácido m-cloroperoxibenzoico (5,3 g, pureza = 80%, 24,6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml) y se agita durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se cristaliza el residuo en acetato de etilo, obteniéndose la 2,5-bis-metanosulfonil-3-metil-piridina (1,2 g, rendimiento = 91 % de dos pasos) en forma de sólido blanco (referencia: Testaferri, L. y col., Tetrahedron **41**, 1373-1384, 1985). RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 9,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H).

- 45 Obtención de la 2-bromo-5-metanosulfonil-piridina



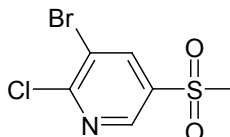
A partir de la 2-bromo-5-fluor-piridina, metanotiolato sódico y ácido m-cloroperoxibenzoico, aplicando un método similar al descrito para la 2,5-bis-metanosulfonyl-3-metil-piridina, se obtiene la 2-bromo-5-metanosulfonyl-piridina en forma de sólido blanco.

5 Obtención de la 2-bromo-5-etanosulfonyl-piridina



A una solución de la 2,5-dibromopiridina (2 g, 8,4 mmoles) en éter de dietilo (50 ml) se le añade por goteo a -78°C el n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 9,24 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla a esta temperatura durante 1 hora se le añade lentamente a -78°C el disulfuro de dietilo (1,15 ml, 9,24 mmoles) y se agita la mezcla a esta temperatura durante 1 hora y a 0°C durante 1 hora más. Se trata la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con éter de dietilo (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml). A la solución se le añade en porciones a 0°C el ácido m-cloroperoxibenzoico (4,3 g, pureza = 80%, 16,8 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml) y se agita durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose la 2-bromo-5-etanosulfonyl-piridina (400 mg, 19%) en forma de sólido blanco (referencia: Li, J. y col., Bioorg. Med. Chem. 13, 1805-1809, 2005).

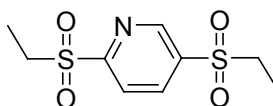
Obtención de la 3-bromo-2-cloro-5-metanosulfonyl-piridina



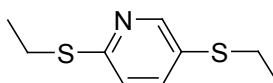
Se enfría a 15°C una solución agitada de sulfito sódico (4,80 g, 38,1 mmoles) y bicarbonato sódico (6,10 g, 72,6 mmoles) en agua (100 ml) y se le añade el cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonyl (10,00 g, 34,4 mmoles). Después de agitar a 15°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno se calienta la mezcla a 40°C y se le añade una solución de ácido 2-cloroacético (3,80 g, 40,2 mmoles) e hidróxido sódico (1,90 g, 47,5 mmoles) en agua (20 ml). Se agita la mezcla resultante a reflujo durante 48 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se recoge el producto precipitado por filtración, se lava con agua (50 ml) y se purifica por cromatografía de columna (elución de gradiente con acetato de etilo del 15 al 20% en éter de petróleo), obteniéndose la 3-bromo-2-cloro-5-metanosulfonyl-piridina (1,80 g, 6,65 mmoles) en forma de sólido blanco.

Se añade al líquido filtrado una solución del ácido 2-cloroacético (1,90 g, 20,1 mmoles) y el hidróxido sódico (0,80 g, 20,0 mmoles) en agua (10 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche y se concentra para eliminar la mayor parte del agua (unos 100 ml). Se enfría el residuo a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano (80 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución de gradiente con acetato de etilo del 15 al 20% en éter de petróleo), obteniéndose otro lote de 3-bromo-2-cloro-5-metanosulfonyl-piridina (1,30 g, 4,8 mmoles, rendimiento de los dos lotes = 35,5 %) en forma de sólido blanco (referencia: US 5424481).

Obtención de la 2,5-bis-etanosulfonyl-piridina



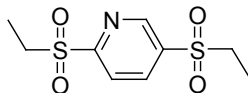
2,5-bis-etilsulfonyl-piridina



A una solución de hidróxido sódico (16,0 g, 400 mmoles) en sulfoxido de dimetilo (200 ml), se le añade entre -5°C y 0°C en atmósfera de nitrógeno el etanotiol (49,6 g, 798 mmoles) y después la 2,5-dibromopiridina (23,7 g, 100 mmoles). Después de calentar la mezcla reaccionante a 180°C durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua (340 ml) y se extrae con éter de dietilo (400 ml $\times$ 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan

con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se emplea directamente el residuo (21,0 g) en el paso siguiente sin más purificación (referencia: Testaferri, L. y col., Tetrahedron 41, 1373-1384, 1985).

2,5-bis-etanosulfonil-piridina

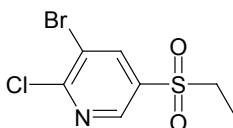


5

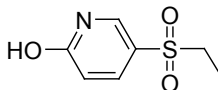
A una solución de 2,5-bis-etilsulfanil-piridina en bruto (obtenida antes) en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de hipoclorito sódico (8,0 %, 500 ml). El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua, se seca con vacío y se recrystaliza en éter de dietilo, obteniéndose la 2,5-bis-etanosulfonil-piridina (18,0 g, 70 %) en forma de sólido blanco (referencia: US 4371537).

10

Obtención de la 3-bromo-2-cloro-5-etanosulfonil-piridina



5-etanosulfonil-piridin-2-ol

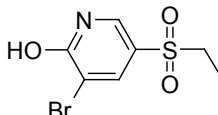


15

Se añade una solución de hidróxido potásico (11,0 g, 196 mmoles, 50 %) en agua a una suspensión de 2,5-bis-etanosulfonil-piridina (12,0 g, 45,6 mmoles, obtenida aplicando el método antes descrito) en agua y tetrahidrofurano (100 ml, 1:1, v/v). Después de calentar a reflujo durante 1 hora se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico 0,5 N hasta pH 3 y se concentra con vacío para eliminar el disolvente. Se tritura el residuo con etanol hirviendo (150 ml) y se filtra. Se concentran los líquidos filtrados con vacío, obteniéndose el producto en bruto que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

20

3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-ol



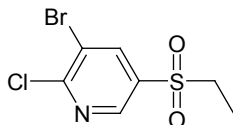
25

A una solución del 5-etanosulfonil-piridin-2-ol en bruto obtenido antes y acetato sódico (3,74 g, 45,6 mmoles) en ácido acético (50 ml) se le añade por goteo durante un período de 1 hora una solución de bromo (7,3 g, 46,0 mmoles) en ácido acético (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se añade por goteo a la mezcla reaccionante durante un período de 1 hora más bromo (7,3 g, 46,0 mmoles) en ácido acético (10 ml). Después de agitar durante una noche se calienta la mezcla reaccionante a 30°C y se agita durante 2 horas. Se concentra la mezcla con vacío para eliminar el disolvente. Se tritura el residuo con agua (100 ml). Se recoge el sólido por filtración, se lava con una solución diluida de tiosulfato sódico y se seca con vacío, obteniéndose el 3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-ol (9,1 g, 75 % de dos pasos) en forma de sólido blanco (referencia: Bargar, T.M. y col., J. Heterocyclic Chem. 22, 1583-1592, 1985).

30

35

3-bromo-2-cloro-5-etanosulfonil-piridina

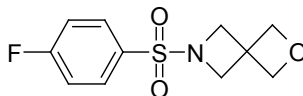


40

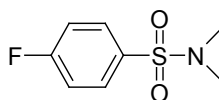
Se calienta a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno una suspensión del 3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-ol (6,0 g, 22,5 mmoles) en oxiclورو de fósforo (30 ml). Después de quitar el exceso de oxiclورو de fósforo con vacío, se tritura el residuo sólido blanco con agua fría (200 ml). Se agita la mezcla durante 1 hora.

45

Se recoge el sólido por filtración y se seca con vacío, obteniéndose la 3-bromo-2-cloro-5-etanosulfonil-piridina (5,5 g, 85,7 %) en forma de sólido blanco (referencia: Bargar, T. M. y col., J. Heterocyclic Chem. 22, 1583-1592, 1985).

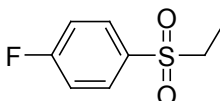
Obtención del 2-(4-fluor-bencenosulfonyl)-2-aza-espiro[3,3]heptano

- 5 A una solución enfriada (baño de agua-hielo) de la 4-fluor-bencenosulfonamida (320 mg, 1,83 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añade hidruro sódico en porciones (150 mg, dispersión al 60%, 3,75 mmoles). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 10 minutos se le añade una solución del 3,3-bis-bromometil-oxetano (440 mg, 1,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 3). Se lava la combinación de las fases orgánicas con salmuera (20 ml × 3), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el 2-(4-fluor-bencenosulfonyl)-2-aza-espiro[3,3]heptano (120 mg, 26%) en forma de sólido blanco (referencia: Blizzard, T.A. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 3861–3864, 2004 EM calculado para el C₁₂H₁₄FN₂O₂S = 255; hallado (ESI+) [(M+H)+] = 256.

Obtención de la 4-fluor-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

- 15
- 20 Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución del cloruro del 4-fluorbencenosulfonyl (1,95 g, 10 mmoles) y sal clorhidrato de la dimetilamina (978 mg, 12 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución de la 4-dimetilaminopiridina (3,05 g, 25 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agita a temperatura ambiente durante una noche la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose la 4-fluor-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (1,02 g, 50%) en forma de sólido blanco.
- 25 Se preparan las siguientes sulfonamidas de forma similar a la descrita para la 4-fluor-N,N-dimetil-bencenosulfonamida para la reacción del cloruro del 4-fluorbencenosulfonyl con aminas que son productos comerciales.

cloruro de bencenosulfonyl de partida	amina de partida	sulfonamida
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonyl	pirrolidina	1-(4-fluor-bencenosulfonyl)-pirrolidina
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonyl	dietilamina	N,N-dietil-4-fluor-bencenosulfonamida
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonyl	morfolina	4-(4-fluor-bencenosulfonyl)-morfolina
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonyl	1-metil-piperazina	1-(4-fluor-bencenosulfonyl)-4-metil-piperazina
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonyl	4,4-difluor-piperidina	4,4-difluor-1-(4-fluor-bencenosulfonyl)-piperidina

Obtención del 1-etanosulfonyl-4-fluor-benceno

- 30 A una solución de hidrogenofosfato sódico (14,2 g, 0,1 moles) y sulfito sódico (25,2 g, 0,2 moles) en agua (200 ml) se le añade cloruro de 4-fluor-bencenosulfonyl (19,5 g, 0,1 moles). Después de agitar la mezcla a 60°C durante una noche, se añade por goteo una solución de bromoetano (32,7 g, 0,3 moles) en acetona (20 ml), seguido de la adición en una porción del yoduro del tetrabutylamonio (3,7 g, 0,01 moles). Se agita a temperatura ambiente durante
- 35 5 días la mezcla reaccionante resultante, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo),

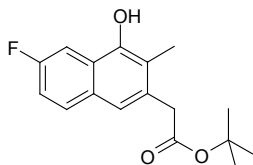
obteniéndose el 1-etanosulfonil-4-fluor-benceno (11,9 g, 63%) en forma de aceite amarillo (referencia: Arnold, Leggy A.A. y col., Org. Lett. 6, 3005-3007, 2004).

- 5 Se obtienen los siguientes fluor-bencenos sustituidos por sulfonas de manera similar a la descrita para el 1-etanosulfonil-4-fluor-benceno a partir de haluros de alquilo y cloruros de bencenosulfonilo sustituido, que son productos comerciales.

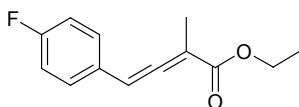
cloruro de bencenosulfonilo de partida	haluro de alquilo de partida	fluor-benceno sustituido por sulfona
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	bromoetano	1-etanosulfonil-4-fluor-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	yoduro de n-propilo	1-fluor-4-(propano-1-sulfonil)-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	2-bromo-propano	1-fluor-4-(propano-2-sulfonil)-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	bromuro de ciclopropilo	1-ciclopropanosulfonil-4-fluor-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	1-bromo-butano	1-(butano-1-sulfonil)-4-fluor-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	bromo-ciclo-pentano	1-ciclopentanosulfonil-4-fluor-benceno
cloruro de 4-fluor-3-metil-benceno-sulfonilo	yoduro de metilo	1-fluor-4-metanosulfonil-2-metil-benceno
cloruro de 4-fluor-3-metil-benceno-sulfonilo	bromoetano	4-etanosulfonil-1-fluor-2-metil-benceno
cloruro de 4-fluor-2-metil-benceno-sulfonilo	yoduro de metilo	4-fluor-1-metanosulfonil-2-metil-benceno
cloruro de 4-fluor-2-metil-benceno-sulfonilo	bromoetano	1-etanosulfonil-4-fluor-2-metil-benceno
cloruro de 3-cloro-4-fluor- benceno-sulfonilo	yoduro de metilo	2-cloro-1-fluor-4-metanosulfonil-benceno
cloruro de 3-cloro-4-fluor- benceno-sulfonilo	bromoetano	2-cloro-4-etanosulfonil-1-fluor-benceno
cloruro de 3,4-difluor-bencenosulfonilo	yoduro de metilo	1,2-difluor-4-metanosulfonil-benceno
cloruro de 3,4-difluor-bencenosulfonilo	bromoetano	4-etanosulfonil-1,2-difluor-benceno
cloruro de 3-ciano-4-fluor- benceno-sulfonilo	bromoetano	5-etanosulfonil-2-fluor-benzonitrilo
cloruro de 2-cloro-4-fluor- benceno-sulfonilo	yoduro de metilo	2-cloro-4-fluor-1-metanosulfonil-benceno
cloruro de 2-cloro-4-fluor- benceno-sulfonilo	bromoetano	2-cloro-1-etanosulfonil-4-fluor-benceno
cloruro de 2,4-difluor-bencenosulfonilo	yoduro de metilo	2,4-difluor-1-metanosulfonil-benceno
cloruro de 2,4-difluor-bencenosulfonilo	bromoetano	1-etanosulfonil-2,4-difluor-benceno
cloruro de 2,4,5-trifluor-bencenosulfonilo	yoduro de metilo	1,2,4-trifluor-5-metanosulfonil-benceno

cloruro de bencenosulfonilo de partida	haluro de alquilo de partida	fluor-benceno sustituido por sulfona
cloruro de 2-cloro-4,5-difluor-bencenosulfonilo	bromoetano	1-cloro-2-etanosulfonil-4,5-difluor-benceno
cloruro de 5-cloro-2,4-difluor-bencenosulfonilo	bromoetano	1-cloro-5-etanosulfonil-2,4-difluor-benceno

Obtención del (6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de tert-butilo



4-(4-fluor-fenil)-2-metil-buta-2,3-dienoato de etilo

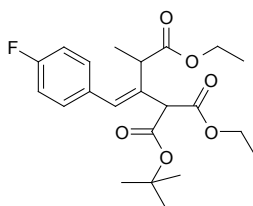


5

A una solución del ácido (4-fluor-fenil)-acético (22,33 g, 144,9 mmoles) en 100 ml de éter de metilo y tert-butilo y 250 µl de DMF se le añaden por goteo a temperatura ambiente durante 30 minutos 13,02 ml (146,3 mmoles) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos más (el análisis por HPLC indica que la reacción ha finalizado) y se añade por goteo durante 1 hora la solución entera a una solución de la N,N-diisopropiletilamina (50,48 ml, 289,8 mmoles) y 2-(trifenilfosforanilideno)propionato de etilo (50,0 g, 138,0 mmoles) en 100 ml de éter de metilo y tert-butilo, manteniendo la temperatura interna entre 0 y 15°C. Una vez ha finalizado la adición, se agita la mezcla reaccionante entre 0 y 10°C durante 10 minutos más, cuando la HPLC indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante con 100 ml de heptano y se agita entre 0 y 10°C durante 30 minutos. Se filtra el sólido resultante y se lava con 2 x 100 ml de una mezcla 1:1 de éter de metilo y tert-butilo:heptano. Se combinan los líquidos de los filtrados y lavados y se lavan con 100 ml de agua, 100 ml de ácido cítrico 1 M, 2 x 100 ml de agua, se concentran por destilación azeotrópica a 25°C/60 mm de Hg hasta un volumen total de ~40 ml. Se diluye el residuo con 60 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se usa directamente esta solución para el paso siguiente.

20

2-etoxicarbonil-3-[1-(4-fluor-fenil)-met-(E)-ilideno]-4-metil-pentanodioato de 5-etilo y 1-tert-butilo

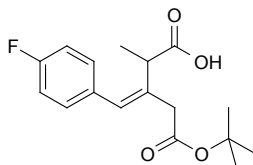


25

A una solución de tert-butoxido potásico (16,30 g, 138,0 mmoles) en 200 ml de N,N-dimetil-acetamida se le añade malonato de etilo y tert-butilo (30,08 g, 151,8 mmoles), manteniendo la temperatura de la reacción a ~25°C. A la mezcla resultante se le añade la solución de 4-(4-fluor-fenil)-2-metil-buta-2,3-dienoato de etilo obtenido anteriormente, procurando que se mantenga la temperatura de la reacción entre 20 y 28°C. Después de completar la adición, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 minutos, cuando la HPLC indica la reacción completa. Se trata la mezcla con 100 ml de ácido cítrico 1 M y 150 ml de hielo-agua y se extrae con 400 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se separa la fase orgánica, se lava con 2 x 200 ml de agua y se concentra, obteniéndose 56,36 g de un aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

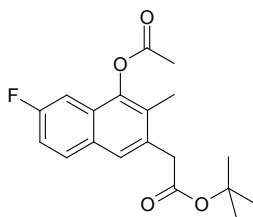
30

3-[1-(4-fluor-fenil)-met-(Z)-ilideno]-2-metil-pentanodioato de 5-tert-butilo



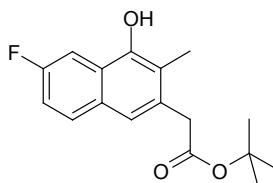
Se disuelve el derivado malonato obtenido anteriormente (56,36 g, 138 mmoles) en 280 ml de etanol absoluto. Se añade lentamente durante 15 minutos hidróxido de litio (solución 1 M, 414,0 ml, 414,0 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se calienta la solución a reflujo durante 3 horas (el análisis HPLC indica descarboxilación completa). Ahora se concentra la solución a 30°C/30 mm de Hg con ~350 ml de disolvente. Se enfría el residuo a 10°C y se trata por goteo con ácido clorhídrico concentrado (32,0 ml, 389,7 mmoles) con el fin de ajustar el pH a 2,75. Se extrae la mezcla reaccionante con éter de metilo y tert-butilo (400 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con 200 ml de agua, se trata con 17,00 ml de carbonato sódico 1 M en 150 ml de agua, se lava con 200 ml de agua adicionales y se concentra por destilación azeotrópica a 30°C/80 mm de Hg, obteniéndose un aceite. Se añade el éter de metilo y tert-butilo (200 ml) y se concentra el residuo por destilación azeotrópica a 30°C/80 mm de Hg, obteniéndose 38,3 g de un aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

(4-acetoxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de tert-butilo



Se disuelve el 3-[1-(4-fluor-fenil)-met-(Z)-ilideno]-2-metil-pentanodioato de 5-tert-butilo obtenido previamente (38,3 g, 124,2 mmoles) en anhídrido acético (96,00 ml, 995,3 mmoles). Se añade a esta solución acetato potásico (18,66 g, 186,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 85±2°C durante 10 horas, cuando el análisis HPLC indica que la reacción ha finalizado. Se enfría a temperatura ambiente la mezcla reaccionante y se diluye con 96 ml de heptano. Se añaden a esta solución 270 ml de agua durante 1 hora manteniendo la temperatura interior a ~ 23°C. Se enfría la mezcla entre 0 y 5°C y se agita durante 2 horas. Se filtra el sólido formado, se lava con agua (2 x 40 ml), heptano (2x40 ml) y se seca con vacío, obteniéndose 28,5 g de un sólido amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

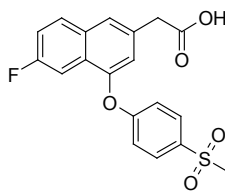
(6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de tert-butilo (IIb-1)



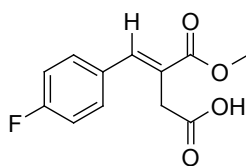
A una mezcla del (4-acetoxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de tert-butilo recién obtenido (28,4 g, 85,44 mmoles) en 140 ml de metanol se le añade por goteo rápido el metóxido sódico (solución al 25% en metanol, 23,44 ml, 102,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos, hasta que el análisis por HPLC indique que la reacción es completa. Se enfría la mezcla a 0°C y se acidifica a pH 2 con una solución 1N de ácido clorhídrico (111,1 ml, 111,1 mmoles). Se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 minutos más. Se filtra el sólido resultante, se lava con agua (2x40 ml) y se seca con vacío durante una noche (40°C), obteniéndose 23,7 g de un sólido ligeramente amarillo. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 9,09 (s, 1 H), 7,76-7,86 (m, 2 H), 7,26-7,35 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H).

Parte II: obtención de compuestos específicos

Ejemplo 1-1
ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético

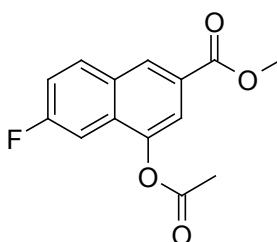


2-(4-fluor-bencilideno)-succinato de 1-metilo



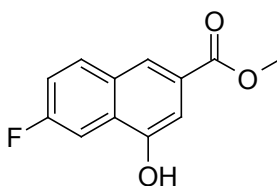
A una mezcla de tert-butoxido potásico (27 g, 242 mmoles) y tert-butanol (150 ml) en ebullición a reflujo se le añade por goteo una solución de 4-fluor-benzaldehído (20 g, 161 mmoles) y succinato de dimetilo (28 g, 193,2 mmoles) en tert-butanol (100 ml). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 horas, se concentra con vacío para eliminar el tert-butanol. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1 N (180 ml). Se extrae la solución acuosa resultante con acetato de etilo (100 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el 2-(4-fluor-bencilideno)-succinato de 1-metilo (25,5 g, 66%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,84 (s, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H).

4-acetoxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo



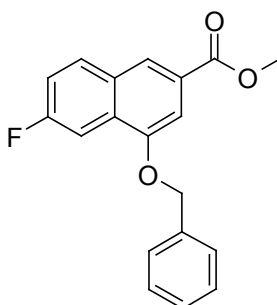
A una solución de 2-(4-fluor-bencilideno)-succinato de 1-metilo (2 g, 8,4 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) se le añade el acetato sódico (0,83 g, 10,1 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 6 horas se concentra la mezcla con vacío. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo del 10 al 20% en éter de petróleo), obteniéndose 4-acetoxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 50%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,52 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 9,85, 2,53 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

6-fluor-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo



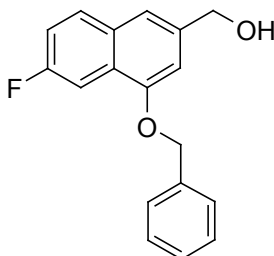
A una solución de 4-acetoxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,8 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade metóxido sódico (309 mg, 5,7 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 3. Se recoge el precipitado resultante por filtración y se disuelve en acetato de etilo. Se seca la solución orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 900 mg del 6-fluor-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo en bruto en forma de sólido amarillo pálido, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

4-benciloxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo



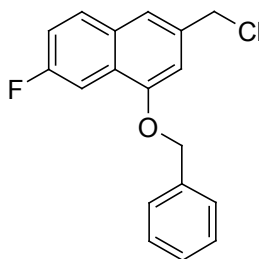
A una mezcla de 6-fluor-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo (4,6 g, 21 mmoles), carbonato potásico (5,8 g, 42 mmoles) y acetona (100 ml) se le añade bromuro de bencilo (5,47 g, 32 mmoles). Después de agitar vigorosamente a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno, se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente y se filtra. Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose el 4-benciloxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (5,85 g, 90%) en forma de sólido blanco.

(4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-metanol



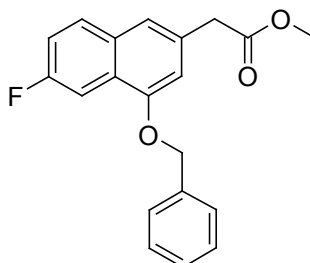
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,4 g, 36,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución de 4-benciloxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (5,8 g, 18,7 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de calentar a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade ácido clorhídrico 1 N para interrumpir la reacción. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (50 ml x 4). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-metanol (4,9 g, 93%) en forma de sólido blanco.

1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-naftaleno



A una solución de trifenilfosfina (2,8 g, 10,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (16 ml) se le añade tetracloruro de carbono (5 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se le añade en atmósfera de nitrógeno el (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-metanol sólido (1,5 g, 5,3 mmoles). Después de agitar a reflujo durante 2 horas, se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml x 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo), obteniéndose el 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-naftaleno (1,4 g, 87,5 %) en forma de sólido blanco.

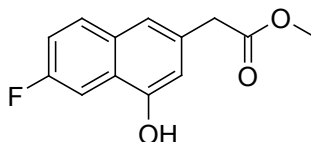
(4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



Se conecta al vacío un matraz que contiene 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-naftaleno (5,4 g, 18 mmoles), bis(trifenilfosfina)dichloropaldio(II) (630 mg, 0,9 mmoles) y carbonato potásico (2,6 g, 18,9 mmoles), se neutraliza el vacío con monóxido de carbono (balón) y se le añaden mediante una jeringuilla el metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de monóxido de carbono, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml x 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de

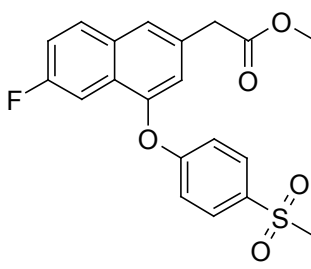
columna (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (5.3 g, 91%) en forma de sólido blanco.

(6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



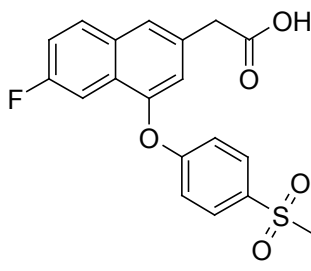
5 A una solución de (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (876 mg, 2,7 mmoles) en metanol (20 ml) se le
añade paladio al 10 % sobre carbón (132 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante con atmósfera de
hidrógeno (balón) durante una noche y después se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el
(6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (601 mg, 95%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz,
10 CDCl_3) δ ppm = 7.69 - 7.76 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.72 (s, 2 H).

[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo



15 Se conecta al vacío un tubo sellado que contiene (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (49 mg, 0,21 mmoles), 1-etanosulfonil-4-fluor-benceno (87 mg, 0,427 mmoles) y carbonato potásico (73 mg, 0,53 mmoles) y se rellena con nitrógeno. Se le añade N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml). Después de agitar la mezcla a 100°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (10 ml x 3), se secan con sulfato sódico y se
20 concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (67,6 mg, 80%) en forma de sólido blanco.

ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético



Se añade hidróxido de litio 5 N (6 ml) a una solución de [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (64 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico 5 N y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 2). Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se precipita el residuo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10), obteniéndose el ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético (25 mg) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,84 - 7,90 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,57 (dd, J = 9,85, 2,53 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 8,65, 2,65 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$ = 388; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ = 389.

Ejemplos de 1-2 a 1-23

Se obtienen los compuestos de los siguientes ejemplos, del 1-2 al 1-23, de forma similar al ejemplo 1-1 a partir de 4-fluor-benzaldehído, 4-cloro-benzaldehído, 4-metoxi-benzaldehído, 4-trifluormetil-benzaldehído, 4-trifluorometoxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxi-benzaldehído y 3-fluor-benzaldehído, para formar los derivados (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (6-cloro-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6-metoxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6-trifluormetil-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6-trifluorometoxi-naftalen-2-il)-acetato de

metilo, (4-hidroxi-6,7-dimetoxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo y (5-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo y (7-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (Nota: se pueden obtener a partir de 3-fluor-benzaldehído y los dos (5-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo y (7-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo; ver esquema 17) respectivamente, que pueden tratarse después con los derivados de sulfonilarilo apropiados, que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1.

5

ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
1-2	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,53 (dd, $J = 9,98, 2,40$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,07 (d, $J = 9,09$ Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H)	375	
1-3*	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,90 - 7,96 (m, 4 H), 7,72 (s, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,84, 2,02$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H)	391	
1-4	ácido {6-fluor-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,83 - 7,92 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,60 (dd, $J = 9,85, 2,53$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J = 8,65, 2,65$ Hz, 1 H), 7,13 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 7,07$ Hz, 6 H)	403	
1-5	ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	7,86 - 7,92 (m, 3 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,61 (dd, $J = 9,98, 2,65$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J = 8,59, 2,53$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 3 H), 3,79 (ancha s, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 1 H), 1,37 (dd, $J = 4,80, 1,77$ Hz, 2 H), 1,07 (dd, $J = 7,96, 1,89$ Hz, 2 H)	401	
1-6	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,91 (ancha s, 1 H), 7,88 (t, 1 H), 7,68 (dd, $J = 8,46, 1,89$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,35 (td, $J = 8,72, 2,53$ Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H)	389	
1-7	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,99 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J = 9,09, 5,31$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,58 (dd, $J = 10,11, 2,53$ Hz, 1 H), 7,33 (td, $J = 8,65, 2,40$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,95 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H)	389	

ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
1-8	ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	7,98 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 10,23, 2,65 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 8,78, 2,65 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,23 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	403	
1-9**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-naftalen-2-il]-acético	8,56 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H)	376	
1-10**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-3-metil-piridin-2-il-oxi)-naftalen-2-il]-acético	12,45 (s, 1 H), 8,31 (ancha s, 2 H), 8,08 (ancha s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H)	390	
1-11**	ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,35 - 7,55 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 1,14 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	390	
1-12*	ácido [4-(5-etanosulfonil-3-metil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,27 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,08, 6,06 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 6,95 Hz, 3 H)	404	
1-13*	ácido [4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,60 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,97, 5,18 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,26 - 3,29 (m, 2 H), 1,26 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	468	

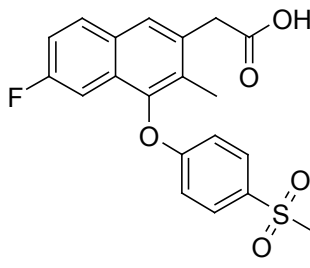
ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
1-14*	ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 9,73, 5,43 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H)	454	
1-15	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético	7,87 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,14 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	401	
1-16*	ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluorometil-naftalen-2-il]-acético	8,55 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H), 8,10 - 8,15 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,27 (dd, 2 H), 1,26 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	440	
1-17*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-trifluorometil-naf-talen-2-il]-acético	8,30 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,24 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	439	
1-18*	ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluorometoxi-naftalen-2-il]-acético	8,55 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,26 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	456	
1-19*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-trifluorometoxi-naftalen-2-il]-acético	8,05 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,77 (s, 2 H), 7,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,25 (d, J = 7,33 Hz, 3 H)	455	
1-20*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-7-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,02 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,32 (td, J = 8,78, 2,40 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	389	

ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
1-21*	ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético	8,60 (d, J = 2,80 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 8,84, 2,40 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 9,20 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,28-7,25 (m, 2 H), 7,21 (dd, J = 9,20, 2,40 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,40 Hz, 1 H), 3,80 (s, 5 H), 3,20 (q, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,28 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	402	
1-22*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-5-fluor-naftalen-2-il]-acético	7,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,50 (td, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,08 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	389	
1-23*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6,7-dimetoxi-naftalen-2-il]-acético	7,89 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,22-7,19 (m, 3 H), 7,04 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,23 (q, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	431	

*se emplea como disolvente el CD_3OD ; ** se emplea como disolvente el $\text{DMSO}-d_6$.

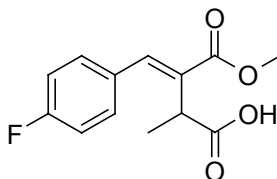
Ejemplo 2-1

ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético



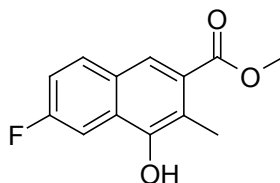
5

2-(4-fluor-bencilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo



- Después de la adición cuidadosa de metanol absoluto (0,1 ml) a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 20 g, 0,5 moles) en tolueno anhidro (200 ml), se le añade a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno una solución de 4-fluor-benzaldehído (31 g, 0,25 moles) y 2-metil-succinato de dimetilo (60 g, 0,38 moles) en tolueno anhidro (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se trata con adición lenta de agua (20 ml). Se acidifica la mezcla con la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.
- Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el 2-(4-fluor-bencilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo (20 g, 33%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ ppm = 7,77 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (q, 7,2 Hz, 1 H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

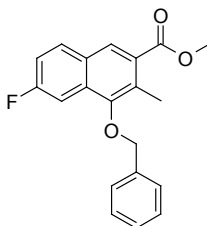
6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo



5 A una solución de 2-(4-fluor-benzilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo (1 g, 4 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), se le añade en una porción el anhídrido trifluoracético (3,3 g, 15,7 mmoles) y después se le añade por goteo la trietilamina (3,3 ml, 24 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se acidifica la mezcla a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío. Se disuelve el residuo en metanol (15 ml). Se enfría la solución resultante a 0°C, se trata con borhidruro sódico (380 mg, 10 mmoles) y se agita durante 1 hora. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico acuoso al 5 % (20 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 10 % en hexanos), obteniéndose 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (740 mg, 80%) en forma de sólido pálido.

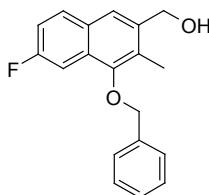
15 Como alternativa, se obtiene el 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo por el tratamiento del 2-(4-fluor-benzilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo con anhídrido acético y acetato sódico y después con metóxido sódico, de forma similar a la descrita anteriormente para la obtención del 6-fluor-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo.

4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo



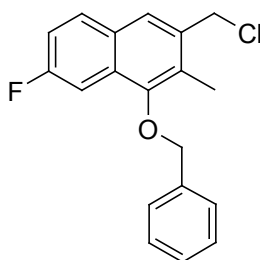
20 A una mezcla del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (8,0 g, 34,2 mmoles) y carbonato potásico (9,45 g, 68,4 mmoles) se le añade bromuro de bencilo (4,5 ml, 37,6 mmoles) en acetona (100 ml). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a reflujo durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla y se filtra. Se reúne la fase orgánica y se concentra con vacío, obteniéndose el 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (10,4 g, 94%) en forma de sólido blanco.

(4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol



30 A una solución de hidruro de litio y aluminio (1,8 g, 47,5 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución de 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (10 g, 30,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de calentar la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas, se enfría a 0°C y se trata con ácido clorhídrico 1 N para interrumpir la reacción. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (100 ml × 5). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol (8,4 g, 92%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,84 (dd, J = 5,6, 9,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,4, 10,0 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 5 H), 7,24 (td, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

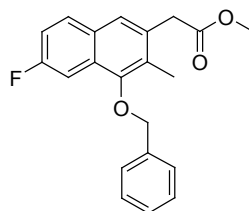
40 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-2-metil-naftaleno



5 A una solución de trifenilfosfina (7,1 g, 27,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (32 ml) se le añade tetracloruro de carbono (10 ml). Se agita la mezcla durante 10 minutos y se introduce en atmósfera de nitrógeno el 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol sólido (4 g, 13,6 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo (150 ml) y se lava con agua (50 ml × 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 5% en éter de petróleo), obteniéndose el 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-2-metil-naftaleno (3,5 g, 83%) en forma de sólido blanco.

10 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,83 (dd, J = 5,6, 9,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 5 H), 7,25 (td, J = 2,4, 8,8 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClFO}$ = 314; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 315$.

(4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo

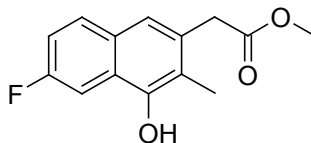


15 Se conecta al vacío un matraz que contiene 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-2-metil-naftaleno (3,3 g, 10,4 mmoles), bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (360 mg, 0,5 mmoles) y carbonato potásico (1,52 g, 11,0 mmoles), se neutraliza el vacío con monóxido de carbono (balón). Se añaden mediante una jeringuilla el metanol (18 ml) y tetrahidrofurano (35 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de monóxido de carbono, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml × 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (3,4 g, 96%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,80 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,40 - 7,59 (m, 6 H), 7,25 (td, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FO}_3$ = 338; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 339$.

20

25

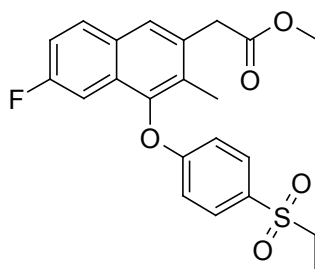
(6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



30 A una solución del (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (3,4 g, 10,0 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (0,5 g). Se agita vigorosamente la mezcla resultante en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante una noche. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (2,44 g, 98 %) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,21 (td, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ = 248; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 249$.

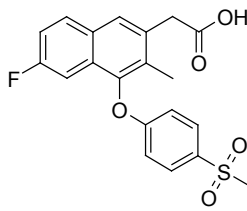
35

[4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



- Se conecta al vacío un tubo sellado que contiene 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (100 mg, 0,4 mmoles), 1-etanosulfonyl-4-fluor-benceno (152 mg, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (111 mg, 0,8 mmoles) y se rellena con nitrógeno. Se le añade la N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml). Después de agitar la mezcla a 100°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (10 ml x 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (160 mg, 96%).
- EM calculado para el $C_{22}H_{21}FO_5S$ = 416; hallado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ = 417.

ácido [4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético



- A partir de [4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (150 mg, 0,36 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético (116 mg, 80%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 9,98, 2,40 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,11 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{21}H_{19}FO_5S$ = 402; hallado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ = 403.

Ejemplos de 2-2 a 2-45

- Se obtienen los compuestos de los siguientes ejemplos, del 2-2 al 2-45, de forma similar al ejemplo 2-1 a partir de 4-fluor-benzaldehído o 4-cloro-benzaldehído para formar los derivados (6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo o (6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo, respectivamente, que pueden tratarse después con los derivados del arilo apropiados que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2-1.

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(M+H)^+]$)	Estructura
2-2	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H)	389	
2-3	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonyl-2-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,88 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 9,73, 5,43 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,21, 2,40 Hz, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 6,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)	403	

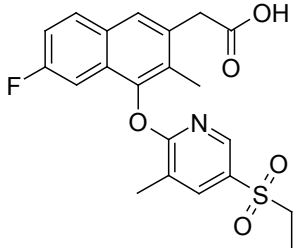
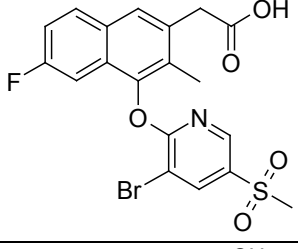
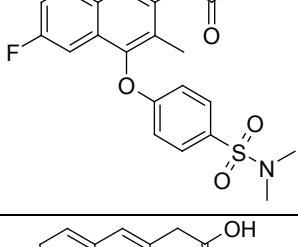
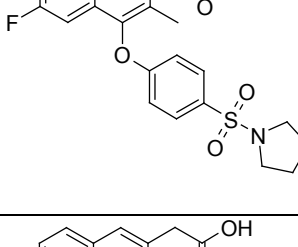
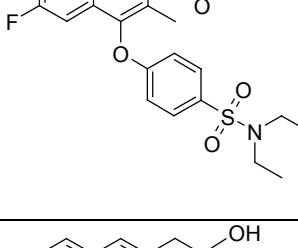
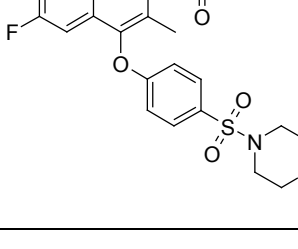
Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-4	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,84 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 6,90 - 6,94 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,14 - 3,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 6,82 Hz, 6 H)	417	
2-5	ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,81 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,98, 2,40 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,43 - 2,50 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,31 - 1,36 (m, 2 H), 1,04 (m, 1 H)	415	
2-6	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H)	403	
2-7	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H)	405	
2-8*	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,77 - 6,82 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	419	
2-9	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,53 (ancha s, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 6,25 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H)	419	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-10	ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,85 (ancha s, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,24 (ancha s, 2 H), 6,25 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,11 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 6,82 Hz, 3 H)	417	
2-11	ácido [4-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	(d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,29 (ancha s, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 9,09, 2,02 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	423	
2-12	ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,85 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,29 (ancha s, 1 H), 6,45 (t, J = 8,21 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H),	407	
2-13	ácido [4-(4-etanosulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,86 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,73, 2,15 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,59, 1,26 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,85, 2,27 Hz, 1 H), 7,29 (ancha s, 1 H), 6,45 (t, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,31 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	421	
2-14	ácido [4-(4-etanosulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 5,18 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,14 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	417	
2-15	ácido [4-(2,5-di-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,86 (ddd, J = 9,73, 5,43, 5,05 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,31 (ddd, J = 9,35, 7,07, 2,53 Hz, 2 H), 6,17 (dd, J = 10,36, 6,32 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)	425	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI^+ , $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-16	ácido [6-fluor-4-(3-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,83 - 7,90 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,30 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,75 (dd, $J = 8,97, 1,89$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 11,49, 2,15$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	407	
2-17	ácido [4-(4-etanosulfonil-3-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,85 (ddd, $J = 8,65, 4,23, 4,04$ Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,75 (dd, $J = 8,72, 2,15$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 11,12, 2,27$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,29 (q, $J = 7,49$ Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,33 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H)	421	
2-18	ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,29 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 8,97, 2,15$ Hz, 2 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,31 (ancha s, 2 H), 6,49 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,15 (q, $J = 7,41$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,33 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H)	428	
2-19	ácido [4-(3-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,02 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 8,97, 5,43$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,98 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 6,79 (dd, $J = 8,84, 2,27$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,41 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H)	437	
2-20	ácido [4-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,12 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J = 8,84, 5,31$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,59 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,41 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	423	
2-21	ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,08 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J = 9,09, 5,31$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,55 (dd, $J = 8,72, 2,15$ Hz, 1 H), 7,30 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,41 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,13 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,32 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H)	437	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-22	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-1-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,85 (t, 1 H), 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,03 - 3,09 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	417	
2-23	ácido {4-[4-(butano-1-sulfonyl)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,83 - 7,87 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,04 - 3,11 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,68 - 1,76 (m, 2 H), 1,36 - 1,46 (m, 2 H), 0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	431	
2-24	ácido [4-(5-cloro-4-etanosulfonyl-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,03 (d, J = 10,36 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,84, 5,31 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,39 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	455	
2-25	ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonyl-5-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,10 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 9,47, 5,68 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 6,09 - 6,16 (m, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,27 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	455	
2-26	ácido [4-(4-ciclopentanosulfonyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,83 - 7,87 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,21 - 2,26 (m, 3 H), 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 2 H)	443	
2-27	ácido {6-fluor-4-[4-(4-fluor-bence-nosulfonyl)-fenoxi]-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,92 - 7,98 (m, 2 H), 7,80 - 7,87 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H), 6,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H)	469	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-28	ácido [4-(4-bencenosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,94 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 7,29 - 7,32 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H)	451	
2-29	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(tolueno-4-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,82 (t, J = 8,21 Hz, 5 H), 7,68 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,26 (ancha s, 2 H), 6,84 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)	465	
2-30	ácido {6-fluor-4-[4-(4-metoxibenzenosulfonil)-fenoxi]-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,78 - 7,91 (m, 5 H), 7,70 (s, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H)	481	
2-31	ácido {4-[4-(4-clorobenzenosulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,82 - 7,89 (m, 5 H), 7,70 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H)	485	
2-32**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	12,50 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 10,36, 2,27 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H)	390	
2-33**	ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,48 (ancha s, 1 H), 8,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J = 6,63, 3,79, 3,47 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,43 (ancha s, 2 H), 7,31 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,36 (ancha s, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,13 (t, J = 6,95 Hz, 3 H)	404	
2-34**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,29 (dd, J = 10,86, 2,02 Hz, 2 H), 8,01 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,39 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 10,48, 2,65 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H)	404	

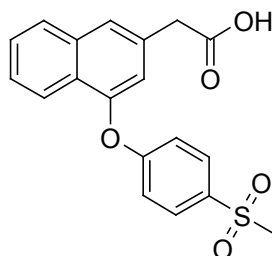
Ejemplo	nombre sistemático	RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-35**	ácido [4-(5-etanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,24 (d, J = 9,35 Hz, 5 H), 8,22 - 8,27 (m, 5 H), 8,01 (dd, J = 9,09, 5,81 Hz, 5 H), 7,79 (s, 5 H), 7,40 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 5 H), 7,31 (dd, J = 10,48, 2,40 Hz, 5 H), 3,83 (s, 2 H), 3,31 (t, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,12 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	418	 The structure shows a naphthalene-2-carboxylic acid core. At position 6, there is a fluorine atom. At position 4, there is an oxypyridine ring. The pyridine ring has a methyl group at position 3 and an ethanesulfonyl group at position 5.
2-36*	ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,67 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,28 (td, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)	468	 The structure is similar to 2-35** but the pyridine ring has a methyl group at position 5 and a methanesulfonyl group at position 3.
2-37	ácido [4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,84 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,70 (ancha s, 3 H), 7,36 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,72 (s, 6 H), 2,25 (s, 3 H)	418	 The structure is similar to 2-35** but the pyridine ring is replaced by a 4-(dimethylsulfonyl)phenoxy group.
2-38**	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	12,51 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,43 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 10,61, 2,53 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,11 (ancha s, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 1,64 (ddd, J = 6,38, 3,66, 3,35 Hz, 4 H)	444	 The structure is similar to 2-37 but the sulfonyl group is replaced by a pyrrolidine-1-sulfonyl group.
2-39**	ácido [4-(4-dietil-sulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	12,51 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,43 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 10,36, 2,53 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,07 Hz, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 1,02 (t, J = 7,07 Hz, 6 H)	446	 The structure is similar to 2-37 but the sulfonyl group is replaced by a diethylsulfonyl group.
2-40**	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	12,53 (ancha s, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,44 (td, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,23, 2,65 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,59 - 3,65 (m, 4 H), 2,84 (t, 4 H), 2,18 (s, 3 H)	460	 The structure is similar to 2-37 but the sulfonyl group is replaced by a morpholine-4-sulfonyl group.

Ejemplo	nombre sistemático	RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-41**	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	12,53 (ancha s, 1 H), 8,07 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,45 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,44 (ancha s, 8 H), 2,77 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H)	473	
2-42**	ácido {4-[4-(4,4-difluor-piperidina-1-sulfonyl)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	12,53 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,43 (td, J = 8,72, 2,53 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 10,36, 2,53 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,04 - 3,11 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 1,98 - 2,10 (m, 4 H)	494	
2-43	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]-heptano-6-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,85 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 9,98, 2,15 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 4,64 (s, 4 H), 3,95 (s, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H)	472	
2-44	ácido [4-(4-ciano-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,83 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H)	336	
2-45	ácido [6-cloro-4-(4-ciano-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,78 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H)	352	

*se emplea como disolvente el CD₃OD para la RMN-H¹; ** se emplea como disolvente el DMSO-d₆ para la RMN-H¹.

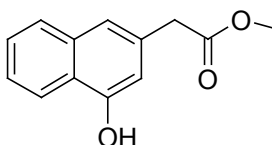
Ejemplo 3-1

ácido [4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético



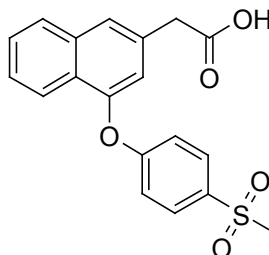
5

(4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



5 A una solución de (4-benciloxi-6-cloro-naftalen-2-il)-acetato de metilo (340 mg, 1,0 mmoles, obtenido aplicando un método similar al descrito anteriormente para la obtención del 4-benciloxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo, pasos del 1° al 7° del ejemplo 1-1) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (balón) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (200 mg, 92,6%) en forma de sólido blanco.

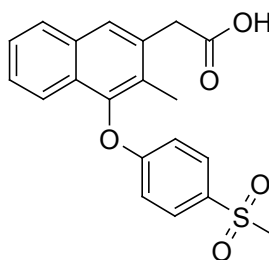
ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético



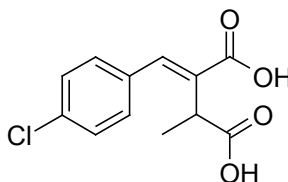
10 A partir del (4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (108 mg, 0,5 mmoles) y el 1-fluor-4-metanosulfonil-benceno (174 mg, 1,0 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, dos últimos pasos), se obtiene el ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético (65,8 mg, 37%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,89 - 7,94 (m, 4 H), 7,71 (s, 1 H), 7,54 (dt, J = 8,08, 4,04 Hz, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,14 - 7,19 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H); EM calculado para el C₁₉H₁₆O₅S = 356; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 357.

15 Ejemplo 3-2

ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético



ácido 2-(4-cloro-bencilideno)-3-metil-succínico

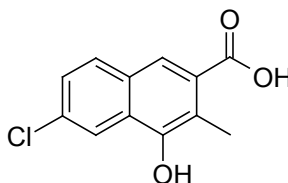


20 Después de la adición cuidadosa de metanol absoluto (0,1 ml), a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 16 g, 0,40 moles) en tolueno anhidro (200 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno una solución de 4-cloro-benzaldehído (28 g, 0,20 moles) y 2-metil-succinato de dimetilo (48 g, 0,30 moles) en tolueno anhidro (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluye con la adición por goteo de hidróxido sódico (200 ml), se calienta a 80°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente de forma natural, se separa la fase acuosa, se lava con acetato de etilo (100 ml x 3), se acidifica la mezcla a pH 2 con la adición de ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (150 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.

25 Se precipita el residuo con acetato de etilo/éter de petróleo (10/1), obteniéndose el ácido 2-(4-cloro-bencilideno)-3-metil-succínico (13,4 g, 26%) en forma de sólido amarillo.

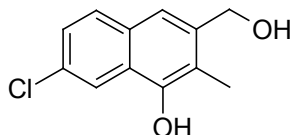
30

ácido 6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxílico



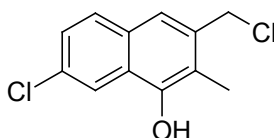
- En un matraz que contiene ácido trifluorometanosulfónico (40 ml) se introduce en porciones el ácido 2-(4-cloro-bencilideno)-3-metil-succínico (14,0 g). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, se vierte sobre hielo-agua y se agita durante 15 minutos. Se colecta el precipitado formado por filtración y se disuelve en acetato de etilo (150 ml). Se seca la solución con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se precipita el residuo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10), obteniéndose el ácido 6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxílico (12,7 g, 97,6 %) en forma de sólido rosa.

7-cloro-3-hidroximetil-2-metil-naftalen-1-ol



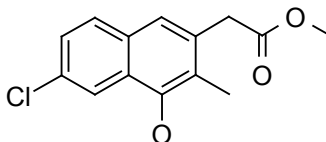
- A una solución de hidruro de litio y aluminio (4,1 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución de ácido 6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxílico (12,7 g, 54 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml). Después de calentar la mezcla resultante a 60°C durante 5 horas, se enfría a 0°C y se trata con ácido clorhídrico 1 N para interrumpir la reacción. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml x 4). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (200 ml x 2), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el 7-cloro-3-hidroximetil-2-metil-naftalen-1-ol (8,5 g, 71%) en forma de sólido blanco.

7-cloro-3-clorometil-2-metil-naftalen-1-ol



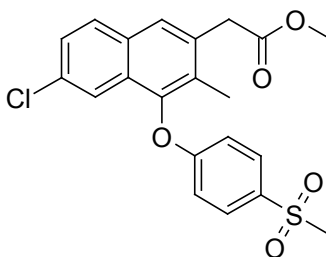
- A una solución de trifenilfosfina (20 g, 75,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (165 ml) se le añade tetracloruro de carbono (50 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, se le añade el 7-cloro-3-hidroximetil-2-metil-naftalen-1-ol (8,4 g, 37,8 mmoles) sólido en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo), obteniéndose el 7-cloro-3-clorometil-2-metil-naftalen-1-ol (8,7 g, 96%) en forma de sólido blanco.

(6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



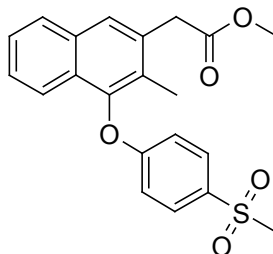
- Se conecta al vacío un matraz que contiene 7-cloro-3-clorometil-2-metil-naftalen-1-ol (8,64 g, 36 mmoles), bis-(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (1,26 g, 1,8 mmoles) y carbonato potásico (5,2 g, 37,8 mmoles), se neutraliza el vacío con monóxido de carbono (balón) y se le añaden mediante una jeringuilla el metanol (30 ml) y el tetrahidrofurano (60 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de monóxido de carbono, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml x 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml); se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el (6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (7,0 g, 74 %) en forma de sólido anaranjado.

[6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



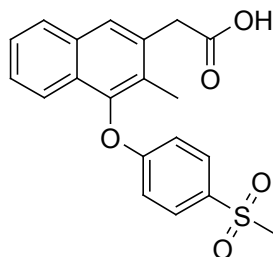
A partir del (6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (132 mg, 0,5 mmoles) y el 1-fluor-4-metanosulfonil-benceno (174 mg, 1,0 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, se obtiene el [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (70 mg, 33%) en forma de aceite amarillo.

5 [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



- 10 A una solución del [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (110 mg, 0,26 mmoles) en metanol (3 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (balón) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (68 mg, 67%) en forma de aceite incoloro, que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

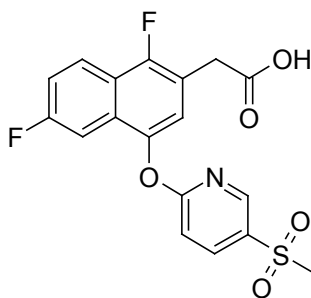
ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético



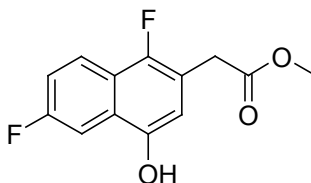
- 15 A partir del [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (68 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético (24 mg, 37%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,84 (d, J = 8,84 Hz, 3 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,45 (ddd, J = 23,43, 7,26, 6,69 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ = 370; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 371$.

20 Ejemplo 4-1

ácido [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético



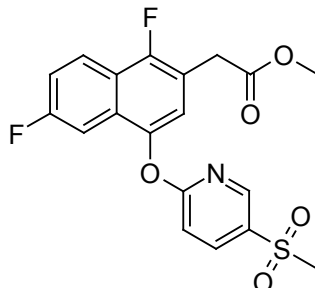
25 (1,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



- 30 A una solución del (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg, 0,277 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se le añade a 0°C el bis(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (255 mg, 0,72 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml $\times$ 3), se secan con sulfato sódico y

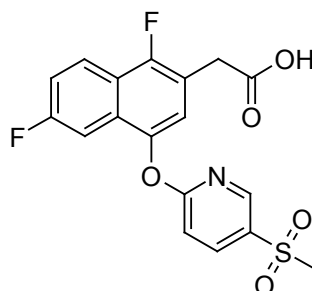
se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el (1,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (60 mg, 86%) en forma de sólido amarillo. EM calculado para el $C_{13}H_{10}F_2O_3 = 252$; hallado (ESI^+) $[(M+H)^+] = 253$.

5 [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



10 Se calienta a 70°C durante 3 horas una mezcla del (1,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 0,198 mmoles), 2-bromo-5-metanosulfonil-piridina (52 mg, 0,22 mmoles), carbonato potásico (60 mg, 0,434 mmoles) y N,N-dimetilformamida (2,0 ml. Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml $\times$ 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (70 mg, 87%) en forma de sólido blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

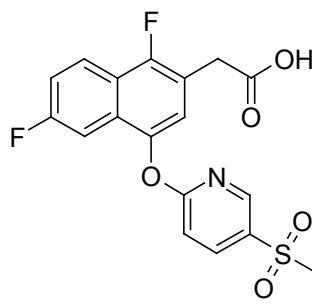
15 ácido [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acético



20 A partir del [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (70 mg, 0,172 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acético (10 mg, 15%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8,56 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 9,35, 5,31 Hz, 1 H), 7,60 (td, J = 8,97, 2,53 Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H); EM calculado para el $C_{18}H_{13}F_2NO_5S = 393$; hallado (ESI^+) $[(M+H)^+] = 394$.

25 Ejemplo 4-2

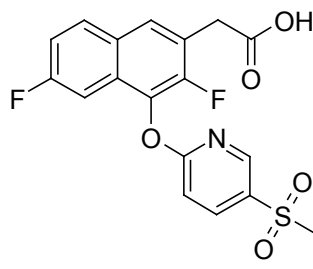
ácido [1,6-difluor-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acético



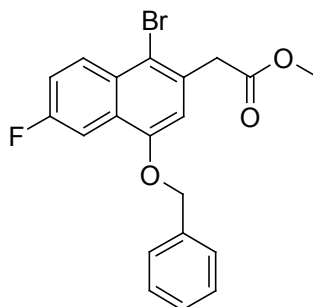
30 A partir del (1,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 0,198 mmoles) y 2-bromo-5-etanosulfonil-piridina (52 mg, 0,208 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 4-1, se obtiene el ácido [1,6-difluor-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-il)-naftalen-2-il]-acético (10 mg, 12%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8,52 (d, 1 H), 8,34 (dd, 1 H), 8,19 (dd, 1 H), 7,42 - 7,76 (m, 4 H), 3,78 - 3,86 (m, 2 H), 3,37 - 3,40 (m, 2 H), 1,12 (t, 3 H); EM calculado para el $C_{19}H_{15}F_2NO_5S = 407$; hallado (ESI^+) $[(M+H)^+] = 408$.

Ejemplo 5-1

ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acético

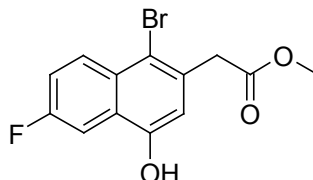


(4-benciloxi-1-bromo-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



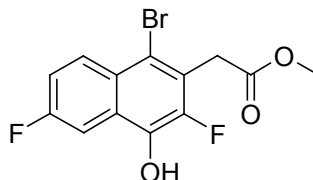
- 5 A una solución agitada del (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (350 mg, 1,08 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (385 mg, 2,16 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución de gradiente con acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos), obteniéndose el (4-benciloxi-1-bromo-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (400 mg, 92%) en forma de sólido blanco.

(1-bromo-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



- 15 A una solución del (4-benciloxi-1-bromo-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (400 mg, 0,992 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se le añade bromuro de cinc (670 mg, 2,978 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (40 mg) en una atmósfera de hidrógeno (balón). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (elución de gradiente con ácido trifluoroacético al 0,1% en agua del 50 al 80% en acetonitrilo, 8 minutos), obteniéndose el (1-bromo-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (200 mg, 64,4%) en forma de sólido blanco.

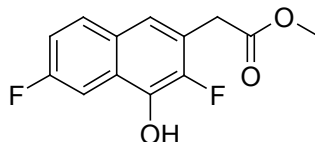
(1-bromo-3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



- 25 A una solución de (1-bromo-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (135 mg, 0,433 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se le añade a 0°C el bis(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (230 mg, 0,650 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml × 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el (1-bromo-3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de
- 30

metilo (60 mg, 42%) en forma de sólido amarillo. EM calculado para el $C_{13}H_9BrF_2O_3 = 330$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 331.

(3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo

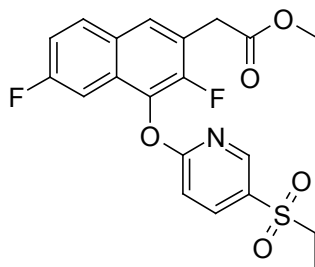


5

A una solución del (1-bromo-3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 0,152 mmoles) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (25 mg, 65%) en forma de sólido blanco.

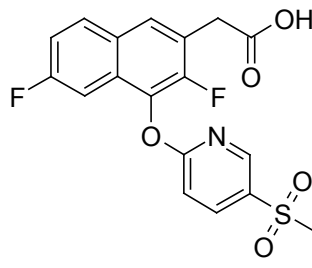
10

[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo



15 A partir del (3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (25 mg, 0,099 mmoles) y 2-bromo-5-etanosulfonil-piridina (28 mg, 0,112 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1 para el éster de metilo, se obtiene el [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (20 mg, 48%) en forma de sólido blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

20 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acético

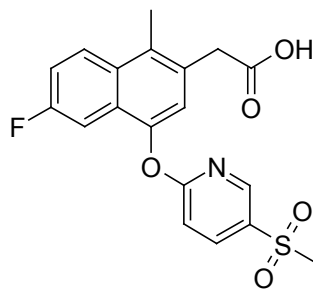


A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (20 mg, 0,475 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acético (1,9 mg) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 10,23, 2,65 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,37 (t, 2 H), 1,14 (t, J = 7,33 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{19}H_{15}F_2NO_5S = 407$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 408.

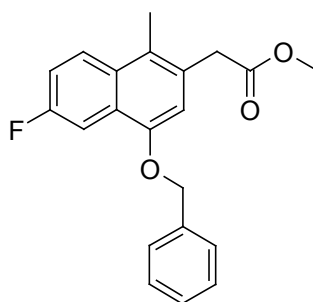
25

Ejemplo 6-1

ácido [4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acético

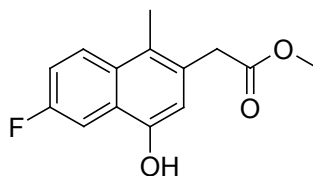


5 (4-benciloxi-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



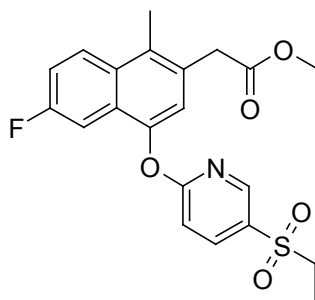
A una solución del (4-benciloxi-1-bromo-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg, 0,248 mmoles, obtenido aplicando un método similar al descrito en el primer paso del ejemplo 5-1), ácido metilborónico (19,3 mg, 0,322 mmoles), fosfato potásico (184 mg, 0,868 mmoles) y triclorohexilfosfina (69,4 mg, 0,248 mmoles) en tolueno (4,0 ml) y agua (2 gotas) se le añade acetato de paladio (3 mg, 0,0124 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar la mezcla en el microondas (150°C, 30 minutos), se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (15 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 10% en hexanos), obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 59,5%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

(6-fluor-4-hidroxi-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



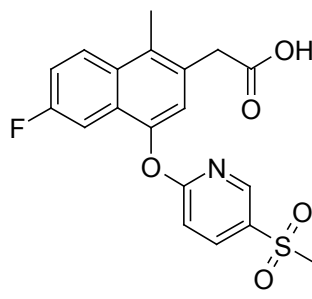
A una solución del (4-benciloxi-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (6-fluor-4-hidroxi-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (30 mg) en forma de sólido blanco.

[4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



5 A partir del (6-fluor-4-hidroxi-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (18 mg, 0,073 mmoles) y la 2-bromo-5-etanosulfonil-piridina (27 mg, 0,109 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1 para el éster de metilo, se obtiene el [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (22,7 mg, 75%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

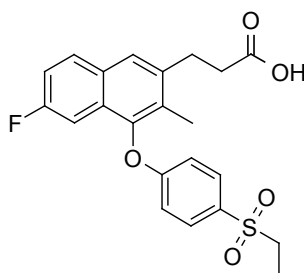
ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acético



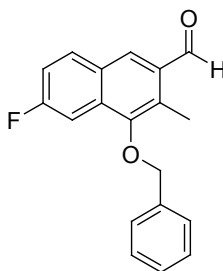
10 A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (22,7 mg, 0,054 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acético (10 mg) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,54 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,20 - 8,30 (m, 2 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 4,42 Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,26 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_5\text{S}$ = 403; hallado (ESI^+) [(M+H) $^+$] = 404.

Ejemplo 7-1

ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico



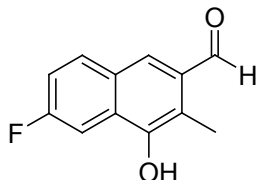
20 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído



A una solución del (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol (180 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade en porciones el clorocromato de piridinio (260 mg, 1,2 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante

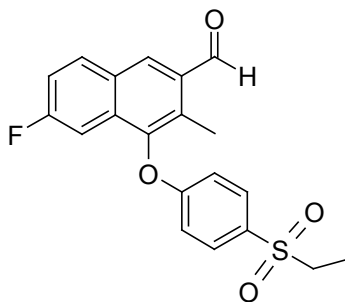
oscura a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye con éter de dietilo y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtra la mezcla a través de una columna corta de gel de sílice. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (165 mg, 93%) en forma de sólido blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 10,31 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 10,48, 2,40 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 6,82 Hz, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,32 (td, J = 8,65, 2,65 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 2,75 (s, 3 H).

6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído



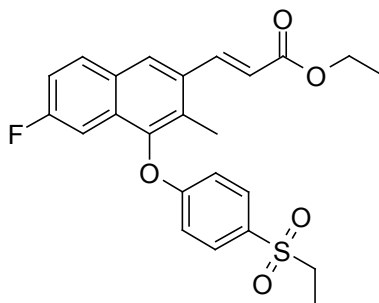
A una solución del 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (165 mg, 0,56 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (7 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 4 horas y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (115 mg, 99 %) en forma de sólido amarillo que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído



A partir del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (115 mg, 0,6 mmoles) y el 1-etanosulfonil-4-fluor-benceno (226 mg, 1,2 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1 para el éster de metilo, se obtiene el 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (120 mg, 57%) en forma de sólido amarillo que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 10,35 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,12 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 1,31 (t, J = 7,45 Hz, 3 H).

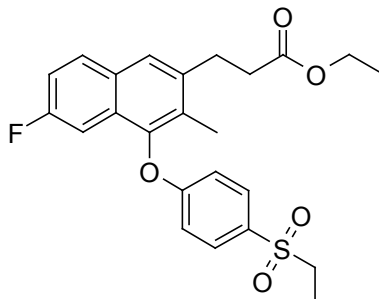
3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acrilato de etilo



A una suspensión de hidruro sódico (15 mg, 0,37 mmoles, al 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se le añade por goteo a 0°C el fosfonoacetato de trietilo (83 mg, 0,37 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Después de calentar la mezcla de forma natural a temperatura ambiente, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se le añade por goteo una solución del 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (120 mg, 0,33 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluye la mezcla resultante con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acrilato de etilo (80 mg, 56%) en forma de

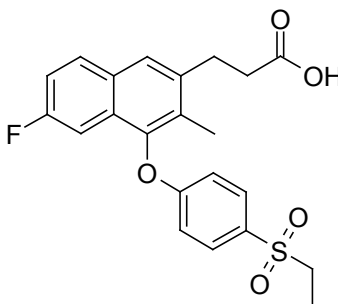
sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,02 - 8,08 (m, 2 H), 7,90 (dd, J = 9,22, 5,43 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 10,23, 2,15 Hz, 1 H), 7,28 - 7,31 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 15,66 Hz, 1 H), 4,32 (q, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,11 (q, J = 7,58 Hz, 2 H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H).

5 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de etilo



10 A una solución del 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acrilato de etilo (40 mg, 0,09 mmoles) en acetato de etilo (3 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (4 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante una noche y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de etilo (30 mg, 75 %) en forma de sólido amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

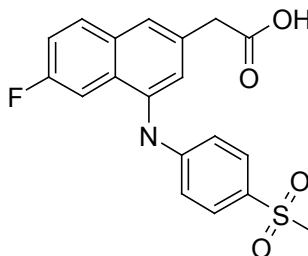
ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico



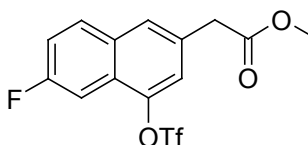
15 A partir del 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de etilo (30 mg, 0,068 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico (19 mg, 68%) en forma de sólido amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,78 - 7,85 (m, 3 H), 7,63 (s, 1 H), 7,32 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 4 H), 2,80 (t, J = 7,83 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FO}_5\text{S}$ = 416; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ = 417.

Ejemplo 8-1

ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acético



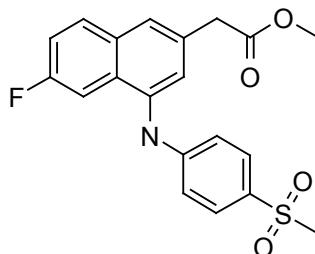
25 (6-fluor-4-trifluormetanosulfoniloxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



A una mezcla de (6-fluor-4-hidroxinaftalen-2-il)-acetato de metilo (350 mg, 1,5 mmoles) y anhídrido de trifluor-metanosulfónico (506 mg, 1,8 mmoles) en diclorometano (20 ml), que se ha enfriado a 0°C en un baño de hielo, se

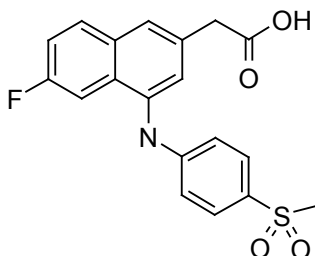
le añade por goteo la piridina (0,6 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 horas y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (50 ml). Se lava la solución resultante con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 N, agua y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose el (6-fluor-4-trifluorometanosulfonilo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (450 mg, 82%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

[6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



A una solución de (6-fluor-4-trifluorometanosulfonilo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (115 mg, 0,31 mmoles) y 4-metanosulfonil-fenilamina (59 mg, 0,35 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se le añaden el (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (39 mg, 0,063 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (14 mg, 0,016 mmoles) y carbonato de cesio (102 mg, 0,31 mmoles). Después de calentar la mezcla resultante en el microondas (160°C, 15 minutos), se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (15 ml × 3). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución de gradiente con acetato de etilo del 0 al 50% en hexanos), obteniéndose el [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (84,0 mg, rendimiento = 69 %) en forma de sólido amarillo.

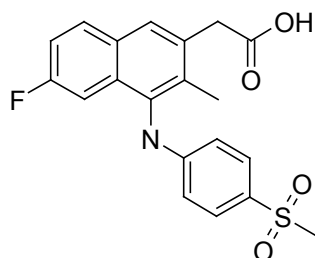
ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acético



A partir del [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (30 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acético (17 mg) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 2 H), 7,66 (ancha s, 1 H), 7,61 (dd, J = 10,99, 2,65 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 6,95 - 7,00 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H); EM calculado para el C₁₉H₁₆FO₄S = 373; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 374.

Ejemplo 8-2

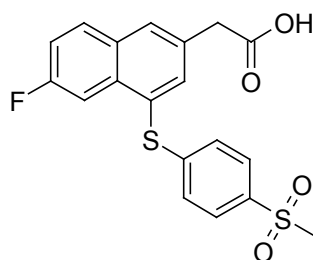
ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-naftalen-2-il]-acético



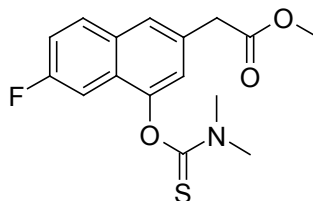
A partir del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (36 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 8-1, se obtiene el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-naftalen-2-il]-acético (20 mg) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,85 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J = 10,36, 2,27 Hz, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H); EM calculado para el C₂₀H₁₈FO₄S = 387; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 388.

Ejemplo 9-1

ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético



(4-dimetiltiocarbamoiloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo

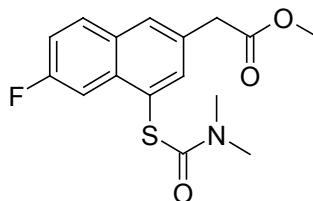


5

Se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos una mezcla de (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (500 mg, 2,14 mmoles), carbonato potásico molido finamente (591 mg, 4,28 mmoles) y N,N-dimetilformamida (10 ml). Se le añade en una porción el cloruro de dimetiltiocarbamoilo (290 mg, 2,35 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante durante 2 horas, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución de gradiente con acetato de etilo del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose el (4-dimetiltiocarbamoiloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (491 mg, 71,5%) en forma de aceite amarillo.

10

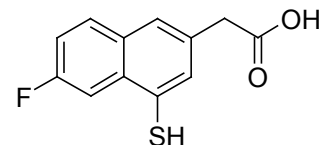
15 (4-dimetilcarbamoilsulfanil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



Se calienta a 240°C durante 1 hora el (4-dimetiltiocarbamoiloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg, 0,31 mmoles) en masa con rigurosa exclusión del aire. Se purifica el aceite marrón resultante por cromatografía de columna flash (elución de gradiente con éster de etilo del 20 al 30% en hexanos), obteniéndose el (4-dimetilcarbamoilsulfanil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (40 mg, 40%) en forma de aceite amarillo.

20

ácido (6-fluor-4-mercapto-naftalen-2-il)-acético

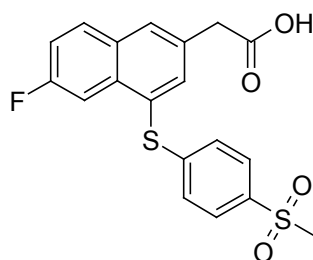


25

Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de (4-dimetilcarbamoilsulfanil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (40 mg, 0,13 mmoles) e hidróxido potásico (72 mg, 1,3 mmoles) en metanol (10 ml). Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml), se acidifica ácido clorhídrico 2 N y se extrae con acetato de etilo (10 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido (6-fluor-4-mercapto-naftalen-2-il)-acético en bruto (30 mg) en forma de sólido amarillo.

30

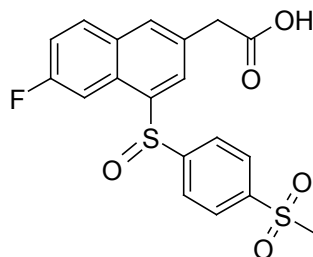
ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético



- 5 A una solución de ácido (6-fluor-4-mercapto-naftalen-2-il)-acético (30 mg, 0,127 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden 1-fluor-4-metanosulfonil-benceno (43,4 mg, 0,25 mmoles) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar la mezcla resultante en el microondas (100°C, 30 minutos), se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml × 3). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (metanol del 0 al 20% en diclorometano), obteniéndose el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético (37,0 mg, 74,6 %) en forma de polvo blanco apagado. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,86 - 7,93 (m, 4 H), 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 7,34 (td, J = 8,53, 2,65 Hz, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H); EM calculado para el C₁₉H₁₅FO₄S₂ = 390; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 391.

Ejemplo 10-1

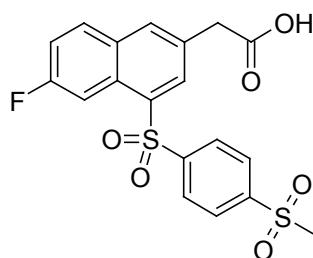
ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-2-il]-acético



- 15 A una solución del ácido 6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético (25 mg, 0,064 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C el ácido m-cloroperoxibenzoico (12,1 mg, 0,07 mmoles, pureza del 80%). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (elución de gradiente con ácido trifluoroacético al 0,1% en agua del 30 al 50 % en acetonitrilo, 8 minutos), obteniéndose el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-2-il]-acético (12,0 mg, 46%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 12,59 (ancha s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,03 (s, 4 H), 7,55 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H); EM calculado para el C₁₉H₁₅FO₅S₂ = 406; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 407.

Ejemplo 11-1

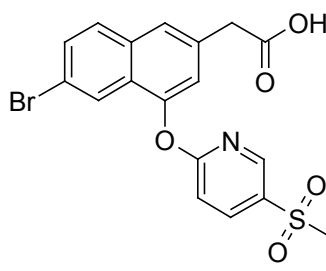
- 25 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-2-il]-acético



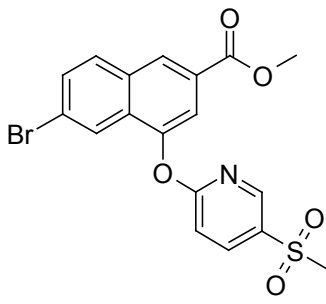
- 30 A una solución del ácido 6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético (25 mg, 0,064 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C el ácido m-cloroperoxibenzoico (41,4 mg, 0,192 mmoles, solución al 80% en agua). Se agita la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (elución de gradiente con ácido trifluoroacético al 0,1% en agua del 30 al 50% en acetonitrilo, 8 minutos), obteniéndose el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-2-il]-acético (18 mg, 66,7%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 12,65 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,24 - 8,31 (m, 3 H), 8,11 - 8,23 (m, 4 H), 7,61 (dd, J = 10,23, 7,45 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H); EM calculado para el C₁₉H₁₅FO₆S₂ = 422; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 423.

Ejemplo 12-1

ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético

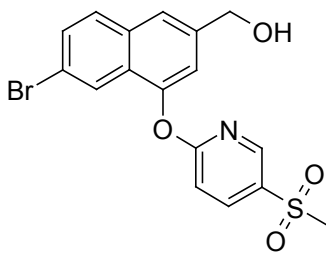


6-bromo-4-(5-etasulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-carboxilato de metilo



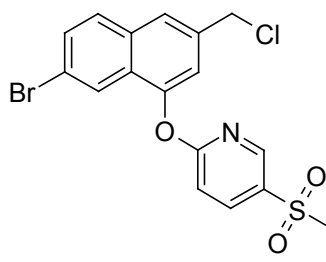
- 5 Se agita vigorosamente una mezcla de 6-bromo-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo (423 mg, 1,5 mmoles), carbonato potásico (414 mg, 3 mmoles), 2,5-bis-etasulfonil-piridina (420 mg, 1,6 mmoles) y N,N-dimetilformamida (4 ml), se calienta a 100°C en atmósfera de argón durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (10 ml). Se lava la mezcla resultante con agua (10 ml x 3). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con acetato de etilo (10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el 6-bromo-4-(5-etasulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-carboxilato de metilo (280 mg, 41%, rendimiento en bruto) en forma de sólido amarillo.
- 10

[6-bromo-4-(5-etasulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol



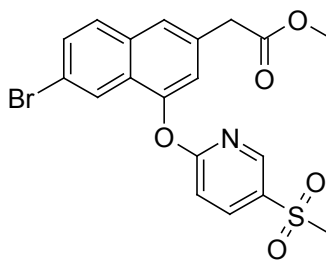
- 15 A una solución del 6-bromo-4-(5-etasulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-carboxilato de metilo (280 mg, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 1,3 ml, 1,3 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente (el tiempo total de agitación entre 78°C y temperatura ambiente es de 3 horas). Se trata a 0°C la mezcla reaccionante con una solución acuosa de potasio sodio tartrato tetrahidratado, se calienta a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [6-bromo-4-(5-etasulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (263 mg, 99%) en forma de aceite incoloro.
- 20

- 25 2-(7-bromo-3-clorometil-naftalen-1-iloxi)-5-etasulfonil-piridina



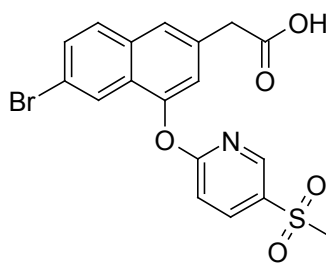
Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno una solución de trifenilfosfina (330 mg, 1,26 mmoles) y tetracloruro de carbono (2 ml) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) se le añade el [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (265 mg, 0,63 mmoles) sólido. Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (30 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 5% en éter de petróleo), obteniéndose la 2-(7-bromo-3-clorometil-naftalen-1-iloxi)-5-etanosulfonil-piridina (210 mg, 76 %) en forma de aceite amarillo.

[6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



Se conecta al vacío un matraz que contiene 2-(7-bromo-3-clorometil-naftalen-1-iloxi)-5-etanosulfonil-piridina (210 mg, 0,46 mmoles), bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (II) (16 mg, 0,023 mmoles) y carbonato potásico (67 mg, 0,48 mmoles), se neutraliza el vacío con monóxido de carbono (balón) y se le añaden mediante una jeringuilla el metanol (2 ml) y el tetrahidrofurano (4 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de monóxido de carbono, se diluye con agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Se lava la fase orgánica con agua (10 ml x 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (245 mg, 99 %) en forma de sólido amarillo.

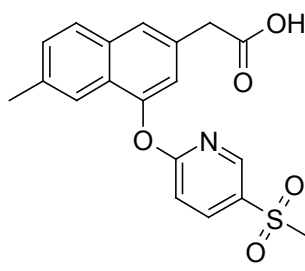
ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético



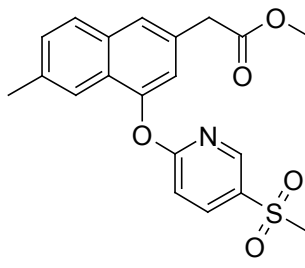
A partir del [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (23 mg, 0,05 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético (10,2 mg, 45%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,63 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,72, 1,89 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,17 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,35 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5\text{S}$ = 449; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 450$.

Ejemplo 13-1

ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético

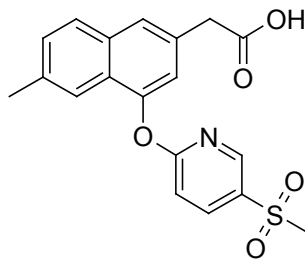


[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



- 5 Se agita a 115°C en una atmósfera de argón durante una noche una mezcla de [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (30 mg, 0,07 mmoles, éster de metilo del ejemplo 12-1), ácido metilborónico (7 mg, 0,11 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8 mg, 0,007 mmoles), fosfato potásico (45 mg, 0,21 mmoles) y tolueno (0,5 ml). Se diluye la mezcla resultante con agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.
- 10 Se purifica el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (20 mg) en forma de aceite incoloro.

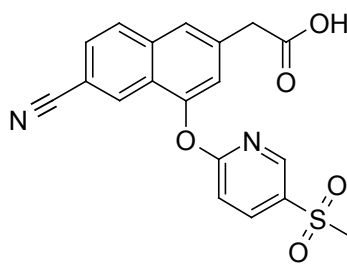
ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético



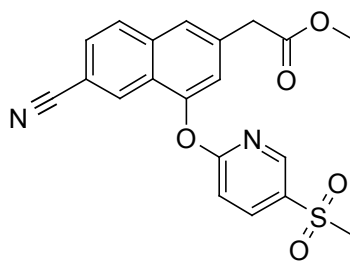
- 15 A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (20 mg, 0,05 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético (4,5 mg, 17%, dos pasos) en forma de polvo blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,66 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,16 (q, J = 7,16 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el C₂₀H₁₉NO₅S = 385; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 386.

Ejemplo 14-1

ácido [6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético

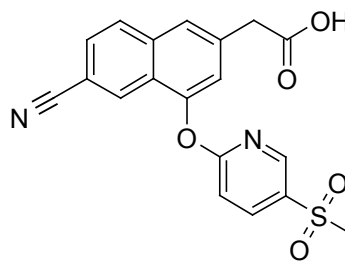


- 25 [6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



Se agita a 150°C durante 24 horas en una atmósfera de argón una mezcla de [6-bromo-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (29 mg, 0,07 mmoles, éster de metilo del ejemplo 12-1), cianuro de cinc (10 mg, 0,084 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,014 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (0,2 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [6-ciano-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (17 mg) en forma de sólido blanco.

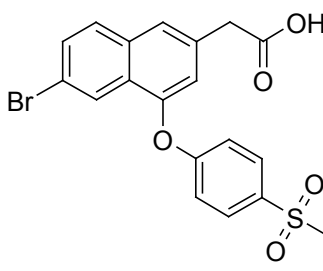
ácido [6-ciano-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético



A partir del [6-ciano-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (17 mg, 0,04 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [6-ciano-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético (1,1 mg) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,61 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,59, 1,26 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 1,01 Hz, 5 H), 7,31 (d, J = 8,84 Hz, 5 H), 3,90 (s, 2 H), 3,19 (q, J = 7,24 Hz, 2 H), 1,37 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el C₂₀H₁₆N₂O₅S = 396; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 397.

Ejemplo 15-1

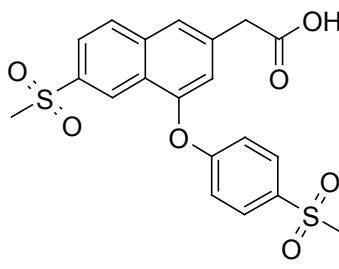
ácido [6-bromo-4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético



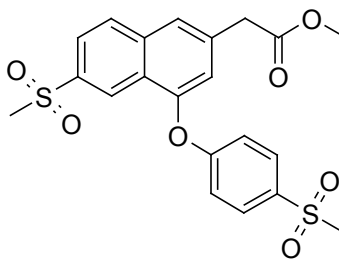
A partir del 6-bromo-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo y el 1-etanosulfonyl-4-fluor-benceno, aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 14-1, se obtiene el ácido [6-bromo-4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético (10,4 mg, 63%) en forma de sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,18 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,15 (q, J = 7,58 Hz, 2 H), 1,33 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el C₂₀H₁₇BrO₅S = 448; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 449.

Ejemplo 16-1

ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfonil-naftalen-2-il]-acético

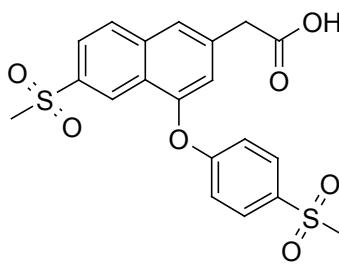


5 [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfonil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



Se agita a 115°C durante una noche en una atmósfera de argón una mezcla de [6-bromo-4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (32 mg, 0,07 mmoles, éster de metilo del ejemplo 15-1), metanosulfonato sódico (10 mg, 0,09 mmoles), L-prolina (4 mg, 0,028 mmoles), yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,014 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (0,3 ml). Se diluye la mezcla resultante con agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfonil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (11 mg) en forma de sólido amarillo.

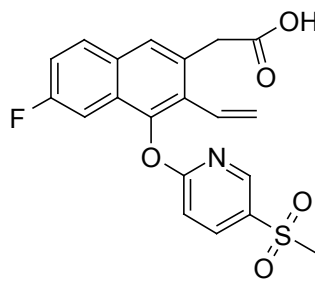
15 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfonil-naftalen-2-il]-acético



A partir del [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfonil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (11 mg, 0,024 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético (8 mg, 26%, dos pasos) en forma de sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,80 (s, 1 H), 8,05 - 8,09 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,17 (q, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el C₂₁H₂₀O₇S₂ = 448; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 449.

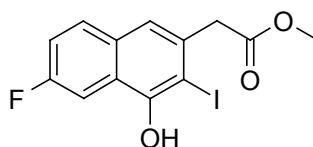
Ejemplo 17-1

ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acético



5

(6-fluor-4-hidroxi-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo

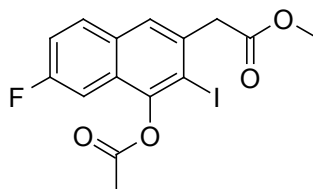


10

A una solución de (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (600 mg, 2,56 mmoles, el producto del 8º paso del ejemplo 1-1) en cloroformo (260 ml) se le añade a 0°C la N-yodosuccinimida (577 mg, 2,56 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye la mezcla resultante con una solución acuosa de bisulfato sódico (100 ml) al 10%. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 15% en éter de petróleo), obteniéndose el (6-fluor-4-hidroxi-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (500 mg, 54%) en forma de sólido blanco.

15

(4-acetoxi-6-fluor-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo

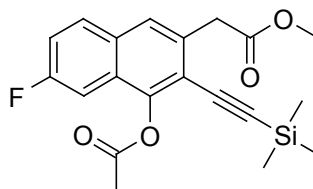


20

A una solución agitada de (6-fluor-4-hidroxi-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (500 mg, 1,4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (34 mg, 0,28 mmoles) en piridina (3 ml) se le añade anhídrido acético (160 µl, 1,7 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con ácido clorhídrico del 10% (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (30 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml × 2), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-6-fluor-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (300 mg, 53%) en forma de sólido blanco.

25

(4-acetoxi-6-fluor-3-trimetilsilaniletinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



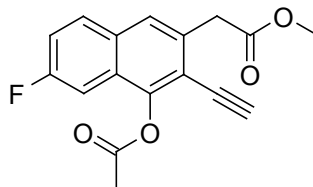
30

A una solución de (4-acetoxi-6-fluor-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (300 mg, 0,75 mmoles) y trietilamina (3 ml) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añaden en una atmósfera de argón el bis(trifenilfosfina)dichloropaldio (II) (53 mg, 0,075 mmoles), yoduro de cobre (42 mg, 0,229 mmoles) y trimetilsilanilacetileno (108 mg, 1,12 mmoles). Después de calentar la mezcla resultante a 150°C con irradiación de microondas durante 6 minutos, se enfría, se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con salmuera (15 ml × 2). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 10% en éter de

35

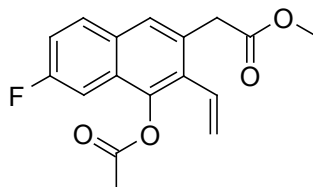
petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-6-fluor-3-trimetilsilaniletinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (208 mg, 75%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

(4-acetoxi-3-etinil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



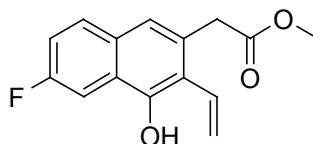
5 A una solución de (4-acetoxi-6-fluor-3-trimetilsilaniletinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (200 mg, 0,538 mmoles) en N,N-dimetilformamida y agua (6 ml, v/v = 150:1), se le añade fluoruro potásico (156 mg, 2,7 mmoles). Se agita la
 10 mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-3-etinil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (153 mg, 95%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

(4-acetoxi-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



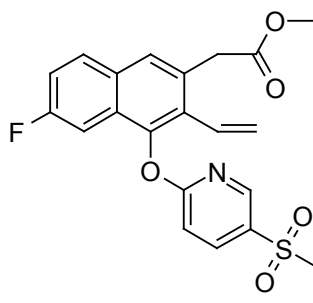
15 Se conecta al vacío un matraz de fondo redondo (5 ml) que contiene tricloruro de indio (88 mg, 0,40 mmoles), se calienta a 100°C durante 1 h y se neutraliza el vacío con nitrógeno. Se le añade mediante una jeringuilla una
 20 solución de trietilsilano (46 mg, 0,4 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), previamente enfriada a 0°C. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 5 minutos, se le añaden el (4-acetoxi-3-etinil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (60 mg, 0,20 mmoles) y una solución de trietilborano (solución 1M en tetrahidrofurano, 20 µl, 0,02 mmoles). Se agita la
 25 mezcla resultante a 0°C durante 3 horas, se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (38 mg, 62,9%) en forma de sólido pálido.

(6-fluor-4-hidroxi-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



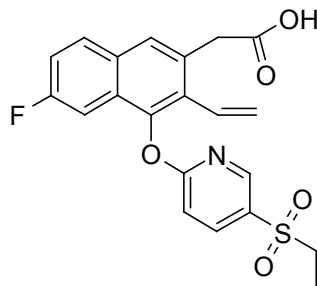
30 Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de (4-acetoxi-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (38 mg, 0,126 mmoles), metóxido sódico (10,1 mg, 0,189 mmoles) y metanol (4 ml). Después de acidificar la
 35 mezcla reaccionante con ácido clorhídrico concentrado a pH 5, se recoge el precipitado formado por filtración y se disuelve en acetato de etilo (20 ml). Se seca la solución orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto (6-fluor-4-hidroxi-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (32 mg, 97,7%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

[4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



Se calienta a 100°C durante 30 minutos con irradiación de microondas una mezcla de (6-fluor-4-hidroxi-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (22 mg, 0,084 mmoles), 2,5-bis-etanosulfonil-piridina (33 mg, 0,126 mmoles), yoduro potásico (5 mg), carbonato de cesio (68 mg, 0,21 mmoles), N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y acetona (1,5 ml). Se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución de gradiente con acetato de etilo del 0 al 50% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (13 mg, 36,1%) en forma de sólido amarillo.

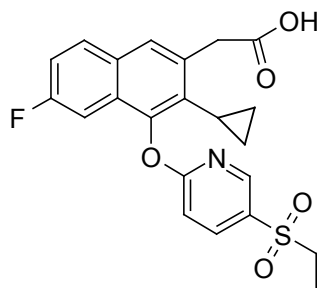
- 10 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acético



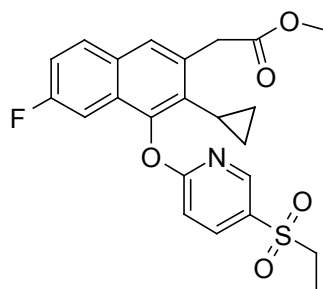
A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (8,6 mg, 0,02 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acético (1,4 mg) en forma de aceite viscoso blanco mate. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 17,94, 11,62 Hz, 1 H), 5,47 - 5,58 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,27 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_5\text{S}$ = 415; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 416$.

Ejemplo 18-1

ácido [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético

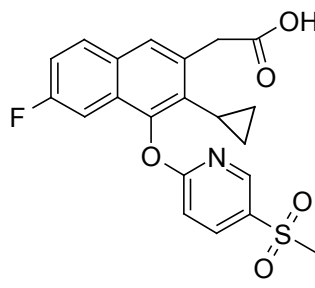


[3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo



A una solución enfriada de [4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (6,0 mg, 0,014 mmoles, éster de metilo del ejemplo 17-1) en tetrahidrofurano, se le añade a 0°C en una atmósfera de argón una solución de diazometano (0,1 M, 5 ml) en éter de dietilo, y después el acetato de paladio (1 mg) en dos porciones. Después de agitar la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 horas, se trata con ácido acético (0,2 ml) para interrumpir la reacción y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto en bruto del [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo en forma de aceite amarillo.

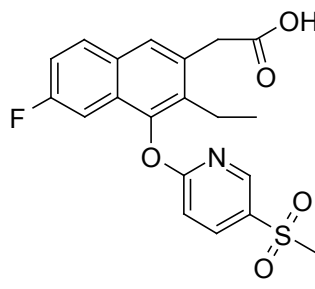
ácido[3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético



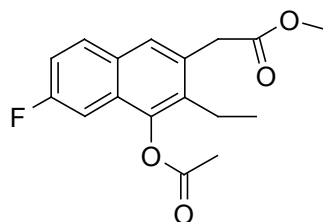
A partir del [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo, aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético (3,3 mg, 66%, dos pasos) en forma de polvo blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,31 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 9,15 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,85 (dd, J = 9,60, 5,56 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,19 - 8,29 (m, 3 H), 4,80 (s, 2 H), 4,17 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,55 - 1,64 (m, 2 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H); EM calculado para el $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$ = 429; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ = 430.

Ejemplo 19-1

ácido 4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acético



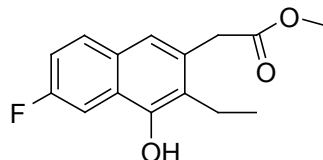
(4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



A una solución de (4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se hidrogena la mezcla resultante con 40 psi de hidrógeno durante 2 horas y se filtra. Se

concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg) en forma de aceite incoloro.

(3-etil-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo

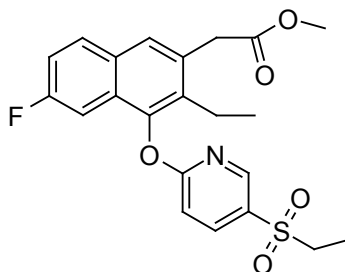


5

Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de (4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 0,164 mmoles), metóxido sódico (13 mg, 0,247 mmoles) y metanol (4 ml). Después de acidificar la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico concentrado a pH 5, se recoge el precipitado formado por filtración y se disuelve en acetato de etilo (20 ml). Se seca la solución orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto del (3-etil-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (42 mg, 97,7%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

10

[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo

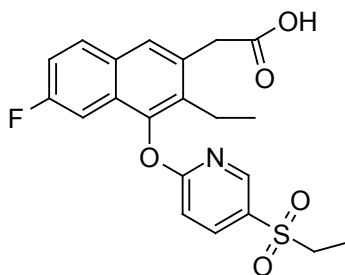


15

A partir del (3-etil-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (15 mg, 0,057 mmoles) y 2,5-bis-etanosulfonil-piridina (30 mg, 0,115 mmoles), aplicando un método similar al descrito para el éster de metilo del ejemplo 17-1), se obtiene el [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (15 mg, 61,1%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

20

ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acético



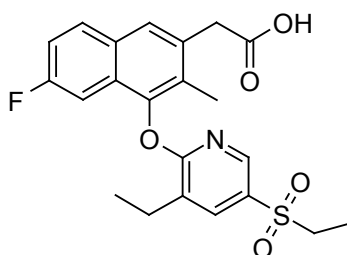
25

A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (15 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acético (6,0 mg) en forma de semisólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,26 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,71 (q, J = 7,58 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$ = 417; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ = 418.

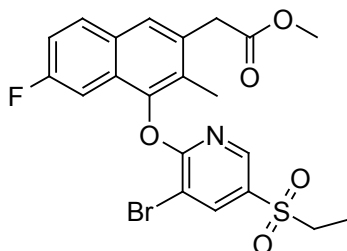
30

Ejemplo 20-1

ácido [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético

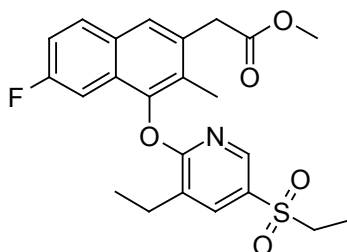


[4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



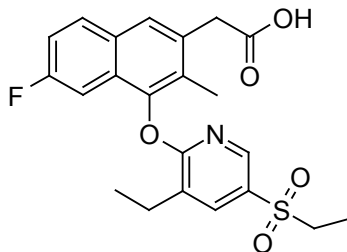
5 A partir del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (124 mg, 0,50 mmoles) y 3-bromo-2-cloro-5-etanosulfonil-piridina (157 mg, 0,55 mmoles), aplicando un método similar al descrito para el éster de metilo del ejemplo 2-1, se obtiene el [4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (183 mg, 73,9%) en forma de sólido blanco.

[4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



10 Se agita a 100°C durante una noche en una atmósfera de argón una mezcla del [4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (42 mg, 0,085 mmoles), ácido etilborónico (15 mg, 0,20 mmoles), bis(trifenilfosfina)dichloropaldio (II) (7,0 mg, 0,01 mmoles), fosfato potásico (64 mg, 0,30 mmoles), trifenilfosfina (15,2 mg, 0,05 mmoles) y tolueno (1 ml). Se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (18 mg, 47,6%) en forma de sólido blanco.

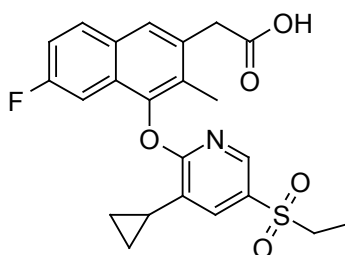
ácido [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético



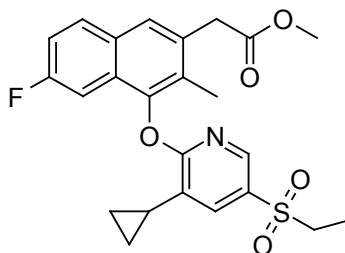
20 A partir del [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (18 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético (2,9 mg) en forma de polvo blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,34 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 8,97, 5,43$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,15 (q, $J = 7,41$ Hz, 2 H), 3,04 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 2,20 - 2,24 (m, 3 H), 1,50 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H), 1,34 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_5\text{S}$ = 431; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 432.

Ejemplo 21-1

30 ácido [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético



[4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo

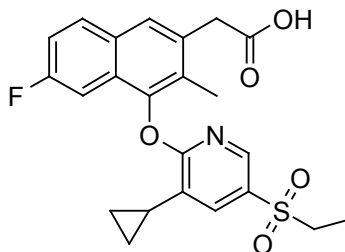


5

A partir del 4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (49 mg, 0,10 mmoles) y el ácido ciclopropilborónico (17 mg, 0,20 mmoles), aplicando un método similar al descrito para el éster de metilo del ejemplo 20-1, se obtiene el [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (25 mg, 54,7%) en forma de sólido blanco.

10

ácido [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético



15

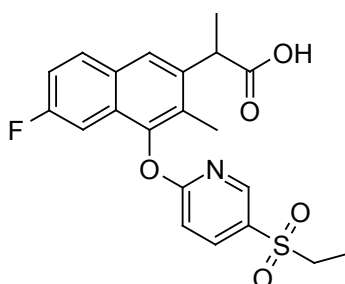
A partir del [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (25 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético (2,4 mg) en forma de polvo blanco.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,28 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,42 - 2,52 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,22 - 1,26 (m, 2 H), 0,91 - 1,04 (m, 2 H); EM calculado para el $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FNO}_5\text{S}$ = 443; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 444$.

20

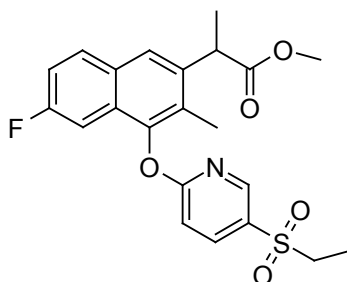
Ejemplo 22-1

ácido 2-[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico



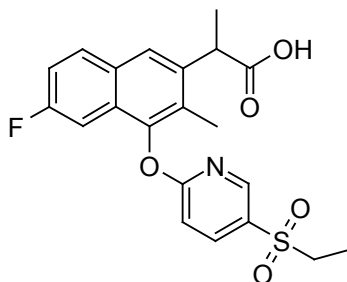
25

2-[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de metilo



A una solución del ácido [4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético (226,5 mg, 0,56 mmoles, ejemplo 2-33) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml), enfriada a -30°C, se le añade hidruro sódico (50 mg, 1,12 moles, al 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla a 30°C durante 30 minutos, se trata por goteo a la misma temperatura con una solución de yodometano (76 µl) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se deja calentar la mezcla a 0°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo (230 ml), se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml × 2), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash, obteniéndose el 2-[4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de metilo (220 mg, 85,1%) en forma de sólido blanco.

ácido 2-[4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico



A partir del 2-[4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de metilo (220 mg, 0,510 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido 2-[4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico (205 mg, 96,4%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J = 6,06, 2,78 Hz, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, J = 5,31, 3,54 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 3 H), 4,14 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 3,26 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,61 (d, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el C₂₁H₂₀FNO₅S = 417; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 418.

Actividad y uso de los compuestos

Los compuestos de la fórmula I poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que dichos compuestos son antagonistas o agonistas parciales del receptor CRTH2 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con dicho receptor, por ejemplo el asma. La actividad de los presentes compuestos como antagonistas o agonistas parciales del receptor CRTH2 se demuestra con los siguientes ensayos biológicos.

Ensayo de fijación del receptor CRTH2 humano

Se efectúa un ensayo de fijación de receptor de célula entera empleando el ramatroban[³H] como ligando radiactivo competidor para evaluar la actividad de fijación del compuesto con el CRTH2 humano. El ligando radiactivo ramatroban[³H] se sintetiza con arreglo a Sugimoto y col. (Eur. J. Pharmacol. 524, 30-37, 2005) con una actividad específica de 42 Ci/mmol.

Se establece una línea celular que expresa de modo estable el CRTH2 humano transfectando células CHO-K1 con vectores de expresión en mamíferos, que albergan los cDNA de la CRTH2 y de la G-alfa16, respectivamente, empleando el reactivo de transfección FuGene[®] 6 (de Roche). Se seleccionan clones estables que expresan la CRTH2 por tinción de cada clon con BM16 (BD Pharmingen[™], de BD Biosciences, una división de Becton, Dickinson and Company), que es un anticuerpo monoclonal de rata contra el CRTH2 humano. Se mantienen las células en cultivos monocapas en medio Ham's F-12 que contiene un 10 % de suero fetal bovino, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, 2 mM glutamina, 0,5 mg/ml de G418 (geneticina) para la CRTH2 y 0,2 mg/ml de higromicina-B (para la G-alfa 16). Para el ensayo de fijación del receptor de célula entera, se enjuagan las células de las monocapas una vez con PBS (solución salina tamponada con fosfato), disociada empleando el

etilenodiaminatetraacetato (Versene™ EDTA de Lonza Inc.) y se suspenden en PBS que contiene 10 mM MgCl₂ y 0,06% de BSA (albúmina de suero bovino) a razón de $1,5 \times 10^6$ células/ml.

- 5 Las reacciones de fijación (0,2 ml) se realizan en placas de 96 hoyos, a temperatura ambiente en PBS que contiene $1,5 \times 10^5$ células, 10 mM MgCl₂, 0,06% de BSA, 20 nM ramatroban[H³] y el compuesto a ensayar, en varias concentraciones. 1 hora después de las reacciones de fijación se recolectan las células en placas microfiltro GF™/B (placas de microvaloración con fibras de vidrio incrustadas, de PerkinElmer, Inc.) y se lavan 5 veces con PBS empleando un recolector Filtermate™ Harvester (un recolector celular que recoge y lava las células de las microplacas, de PerkinElmer, Inc.). Se determinan las radiactividades asociadas a las células empleando un
- 10 contador de centelleo de microplacas (TopCount® NXT, de PerkinElmer, Inc.) después de añadir 50 µl del líquido de centelleo Microscint™ 20 (de PerkinElmer, Inc.) a cada hoyo de las placas de valoración. Se determina la radiactividad de la fijación no específica reemplazando el compuesto por 10 µM de 15(R)-15-metilo PGD₂ (de Cayman Chemical Company) en las mezclas reaccionantes. Se determina la radiactividad asociada a las células en ausencia del compuesto (fijación total) reemplazando el compuesto por un 0,25% de DMSO (sulfóxido de dimetilo)
- 15 en la mezcla reaccionante. Los datos de la fijación específica se obtienen restando la radiactividad de la fijación no específica a cada uno de los datos de fijación.

El valor IC₅₀ se define como la concentración del compuesto ensayado que se requiere para lograr una inhibición del 50% de la fijación específica total. Con el fin de calcular el valor IC₅₀ se determinan los datos de inhibición porcentual de 7 concentraciones de cada compuesto. La inhibición porcentual de un compuesto en cada concentración se calcula con arreglo a la fórmula siguiente, $[1 - (\text{fijación específica en presencia de compuesto}) / (\text{fijación específica total})] \times 100$. El valor IC₅₀ se obtiene después ajustando los datos de inhibición porcentual a un modelo de respuesta a dosis de tipo sigmoidal (4 parámetros lógicos) con el programa XLfit® de Excel add-in [de la empresa ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Los compuestos de los ejemplos anteriores (que se recogen en la tabla siguiente) se ensayan aplicando el anterior ensayo de fijación sobre el receptor CRTH2 humano. Los resultados del ensayo indican que todos estos compuestos tienen actividad de fijación, presentando valores IC₅₀ comprendidos entre menos de 0,0010 µM y 0,3785 µM tal como se indica a continuación:

Ejemplo nº	fijación sobre el CRTH2 humano, IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 1-1	0,0023
Ejemplo 1-2	0,0031
Ejemplo 1-3	0,0085
Ejemplo 1-4	0,0067
Ejemplo 1-5	0,0093
Ejemplo 1-6	0,0071
Ejemplo 1-7	0,0035
Ejemplo 1-8	0,0033
Ejemplo 1-9	0,0037
Ejemplo 1-10	0,0033
Ejemplo 1-11	0,0056
Ejemplo 1-12	0,0025
Ejemplo 1-13	0,0023
Ejemplo 1-14	0,0191
Ejemplo 1-15	0,0053
Ejemplo 1-16	0,0191
Ejemplo 1-17	0,0105
Ejemplo 1-18	0,0026
Ejemplo 1-19	0,0026
Ejemplo 1-20	0,0181
Ejemplo 1-21	0,0047
Ejemplo 1-22	0,0054
Ejemplo 1-23	0,09729
Ejemplo 2-1	0,0032
Ejemplo 2-2	0,0023
Ejemplo 2-3	0,0075
Ejemplo 2-4	0,0028
Ejemplo 2-5	0,0035
Ejemplo 2-6	0,0027
Ejemplo 2-7	0,0022
Ejemplo 2-8	0,0045

Ejemplo nº	fijación sobre el CRTH2 humano, IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 2-9	0,0027
Ejemplo 2-10	0,0073
Ejemplo 2-11	0,0030
Ejemplo 2-12	0,0018
Ejemplo 2-13	0,0024
Ejemplo 2-14	0,0016
Ejemplo 2-15	0,0026
Ejemplo 2-16	0,0034
Ejemplo 2-17	0,0037
Ejemplo 2-18	0,0017
Ejemplo 2-19	0,0124
Ejemplo 2-20	0,0025
Ejemplo 2-21	0,0024
Ejemplo 2-22	0,0024
Ejemplo 2-23	0,0021
Ejemplo 2-24	0,0082
Ejemplo 2-25	0,0024
Ejemplo 2-26	0,0023
Ejemplo 2-27	0,0029
Ejemplo 2-28	0,0050
Ejemplo 2-29	0,0028
Ejemplo 2-30	0,0027
Ejemplo 2-31	0,0036
Ejemplo 2-32	0,0009
Ejemplo 2-33	0,0027
Ejemplo 2-34	0,0031
Ejemplo 2-35	0,0029
Ejemplo 2-36	0,00002
Ejemplo 2-37	0,0019
Ejemplo 2-38	0,0022
Ejemplo 2-39	0,0020
Ejemplo 2-40	0,0063
Ejemplo 2-41	0,0017
Ejemplo 2-42	0,0029
Ejemplo 2-43	0,0018
Ejemplo 2-44	0,0100
Ejemplo 2-45	0,1344
Ejemplo 3-1	0,0129
Ejemplo 3-2	0,0047
Ejemplo 4-1	0,0079
Ejemplo 4-2	0,0213
Ejemplo 5-1	0,0031
Ejemplo 6-1	0,0321
Ejemplo 7-1	0,1302
Ejemplo 8-1	0,0033
Ejemplo 8-2	0,0026
Ejemplo 9-1	0,0075
Ejemplo 10-1	0,0103
Ejemplo 11-1	0,0077
Ejemplo 12-1	0,0053
Ejemplo 13-1	0,0737
Ejemplo 14-1	0,0033
Ejemplo 15-1	0,0054
Ejemplo 16-1	0,0915
Ejemplo 17-1	0,01245
Ejemplo 18-1	0,0067
Ejemplo 19-1	0,0175
Ejemplo 20-1	0,0029
Ejemplo 21-1	0,0028
Ejemplo 22-1	0,3785

Ensayo de flujo de calcio empleando un lector de placas de formación de imágenes fluorimétricas (Fluorometric Imaging Plate Reader)

Condiciones de cultivo celular

- Las células CHO-K1 transfectadas previamente con G-alfa 16 se transfectan después con el receptor CRTH2 humano y el gen de resistencia a la neomicina. Después de la selección en 800 µg/ml de G418 (geneticina), se ensayan los clones individuales para determinar su expresión en el receptor en base a la tinción con una IgG CRTH2 antihumana, y ensayando después su respuesta a la 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina D₂ (DK-PDG₂) (ligando) en el ensayo de flujo Ca²⁺. Se clonan los clones positivos limitando la clonación de dilución. Se cultivan las células transfectadas en un medio Ham's F-12 suplementado con suero fetal bovino al 10%, 2 mM glutamina, 100 U/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomycin, 200 µg/ml de higromicina B y 800 µg/ml de G418 (geneticina). Se recolectan las células con tripsina-EDTA (tripsina-ácido etilenodiaminatetraacético) y se cuentan empleando el reactivo ViaCount[®] (de Guava Technologies, Inc. que contiene dos colorantes de fijación de DNA, que permiten al usuario del reactivo distinguir entre células viables y no viables). Se ajusta el volumen de la suspensión celular a 2,5 x 10⁵ células/ml con medio de cultivo completo. Se dispensan partes alícuotas de 50 µl a las microplacas negras/transparentes BD Falcon[™] de 384 hoyos (de BD Biosciences, una división de Becton, Dickinson and Company) y se colocan las microplacas en un incubador a 37°C con CO₂ durante una noche. Al día siguiente se emplean las microplacas para el ensayo.

Carga del colorante y ensayo

- Se prepara el tampón de carga que contiene el colorante (del kit de ensayo FLIPR[®] Calcium 3 de Molecular Devices, una división de MDS Analytical Technologies and MDS Inc.) disolviendo el contenido de una botella en 200 ml de solución de sal equilibrada de Hank que contiene 20 mM HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) y probenecida 2,5 mM. Se quita el medio de cultivo de las placas de las células y se añaden a cada hoyo 25 µl de solución de sal equilibrada de Hank (HBSS) que contiene 20 mM HEPES, 0,05% BSA y 2,5 mM probenecida y después 25 µl de colorante diluido empleando un dispensador Multidrop. Después se incuban las placas a 37°C durante 1 hora.

- Durante la incubación, se preparan las placas de compuestos de ensayo añadiendo 90 µl de tampón HBSS/20 mM HEPES/0,005% BSA a los 2 µl de compuestos diluidos en serie. Para preparar los compuestos diluidos en serie, se disuelve el patrón 20 mM de los compuestos en DMSO 100%. La placa de dilución de los compuestos se dispone del modo siguiente: se depositan en el hoyo nº 1 5 µl de compuesto más 10 µl de DMSO. En los hoyos 2-10 se depositan 10 µl de DMSO. Se mezclan 5 µl y se transfieren del hoyo nº 1 al hoyo nº 2. Se continúan las diluciones 1:3 en serie a los largo de 10 pasos. Se transfieren 2 µl de compuesto diluido a hoyos duplicados de una "placa de ensayo" de 384 hoyos y después se les añaden 90 µl de tampón.

- Después de la incubación, tanto las placas de células como las "placas de ensayo" se introducen en el lector de placas fluorimétrico para la formación de imágenes (FLIPR[®]) y se transfieren 20 µl de los compuestos diluidos a las placas de las células mediante el FLIPR[®]. Entonces se incuban las placas a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora de incubación, se vuelven las placas al FLIPR[®] y se añaden 20 µl de 4,5X ligando concentrado a las placas de las células. Durante el ensayo se registran las lecturas de fluorescencia simultáneamente de los 384 hoyos de la placa de las células cada 1,5 segundos. Se registran cinco lecturas para establecer una línea de base estable, después se añaden 20 µl de muestra rápidamente (30 µl/s) y de forma simultánea a cada hoyo de la placa de las células. El seguimiento de la fluorescencia es continuo antes, durante y después de la adición de muestra, durante un tiempo total de 100 segundos. Se determinan las respuestas (aumento del pico de fluorescencia) de cada hoyo después de la adición del agonista. Se toma la lectura inicial de la fluorescencia, antes de la estimulación con ligando, como línea de base de valor cero para los datos de los hoyos. Las respuestas se expresan en forma de inhibición en % del control que es el tampón sin muestra. El valor IC₅₀, definido como la concentración de un compuesto necesaria para conseguir una inhibición del 50% del control de tampón, se calcula ajustando a los datos de inhibición porcentual de 10 concentraciones a un modelo sigmoidal de dosis-respuesta (4 parámetros lógicos) empleando el programa informático Genedata Screener[®] Condoseo [de Genedata AG, modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

- Los compuestos representativos específicos sometidos al ensayo de fijación se someten al anterior ensayo FLIPR[®] (compuestos de los ejemplos de 1-1 a 2-5, de 2-7 a 2-18, 2-20, de 2-23 a 2-26, de 2-28 a 2-35, de 2-37 a 11-1, 15-1 y 16-1). Los resultados del ensayo FLIPR[®] indican que, con excepción de los compuestos de los ejemplos 1-1 y 7-1 (que presentan valores IC₅₀ de 5 y 4,198 µM, respectivamente), todos los compuestos representativos sometidos a este ensayo poseen valores IC₅₀ comprendidos entre menos de 0,0001 µM y 1,4078 µM.

Ensayo de producción de IL-13 inducida por DK-PGD₂ en células Th2

- Se recurre a la inhibición de la producción de la IL-13 inducida por la 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina D₂ (DK-PGD₂) en células "helper T" de tipo 2 (Th2) para evaluar la potencia celular de los compuestos. Se establecen cultivos de células Th2 a partir de sangre de voluntarios humanos, con arreglo al procedimiento siguiente. En primer lugar se aíslan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 50 ml de sangre fresca

mediante una centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y posterior precipitación de las células CD4⁺ empleando un kit II de aislamiento de células CD4⁺ T (de Miltenyi Biotec Inc.). Después se diferencian las células CD4⁺ T de las células Th2 cultivando las células en un medio X-VIVO 15[®] (de Cambrex BioScience Walkersville Inc.) que contienen un 10% de suero AB humano (suero de sangre de tipo AB de Invitrogen Corporation), 50 U/ml de interleucina-2 recombinante humana (rhIL-2) (de PeproTech Inc.) y 100 ng/ml de interleucina-4 recombinante humana (rhIL-4) (de PeproTech Inc.) durante 7 días. Se aíslan las células Th2 empleando un kit CD294 (CRTH2) MicroBead (de Miltenyi Biotec Inc.) y se amplifican en un medio X-VIVO 15[®] que contiene un 10% de suero AB humano y 50 U/ml de rhIL-2 durante un período de 2 a 5 semanas. En general, del 70% al 80% de las células Th2 empleadas en el ensayo son CRTH2-positivas si se analizan por clasificación celular activada con fluorescencia empleando el anticuerpo BM16 (del modo descrito previamente) conjugado con la ficoeritrina (PE).

Para determinar la potencia inhibidora celular, los compuestos de varias concentraciones se incuban con $2,5 \times 10^4$ células Th2 y 500 nM DK-PGD₂ a 37°C durante 4 h en 200 µl de medio X-VIVO 15[®] que contiene un 10% de suero AB humano. Se detecta la producción de la IL-13 en el medio por un ensayo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) empleando un kit llamado "Instant ELISA[™]" (de Bender MedSystems Inc.) con arreglo al procedimiento descrito por el fabricante. La producción espontánea de la IL-13 en las células Th2 se determina en ausencia de estimulación con DK-PGD₂ y este valor se resta del obtenido en presencia de cada una de las concentraciones de compuesto para determinar la inhibición porcentual y calcular los valores IC₅₀.

La inhibición porcentual de la producción de la interleucina 13 (IL-13) de varias concentraciones de un compuesto se calcula con arreglo a la fórmula siguiente: $[1 - (\text{producción de la IL-13 en presencia de compuesto}) / (\text{producción de la IL-13 en presencia de 0,15\% DMSO})] \times 100$. El valor IC₅₀, definido como la concentración de un compuesto que se requiere para lograr la inhibición del 50% de la producción de la IL-13, se calcula ajustando los datos de la inhibición porcentual de 7 concentraciones a un modelo sigmoidal de dosis-respuesta (4 parámetros lógicos) con el programa informático XLfit[®] software Excel add-in [ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Se someten compuestos representativos al ensayo de fijación aplicando el anterior ensayo de producción de la IL-13 inducida por la DK-PGD₂ (ejemplos de 1-2 a 1-13, de 2-1 a 2-8, de 2-10 a 2-30, de 2-32 a 5-1, 8-1 y de 9-1 a 11-1). Los resultados del ensayo de producción de la IL-13 inducida por la DK-PGD₂ ponen de manifiesto que estos compuestos poseen actividad inhibidora de la producción de la IL-13, con valores IC₅₀ comprendidos entre 0,0007 µM y 1,7419 µM.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles, porque los compuestos ensayados presentan actividad en por lo menos uno de los tres ensayos anteriores (es decir, fijación sobre el receptor CRTH2) y por ello pueden ser útiles como antagonistas o agonistas parciales para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con este receptor, por ejemplo el asma.

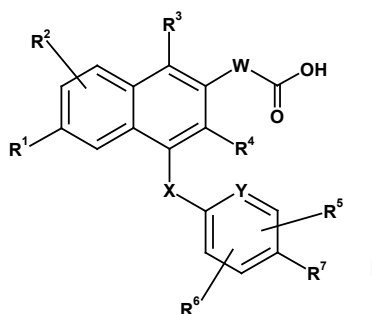
En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de receptores CRTH2, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un ser humano o a un animal. Es preferido un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno inflamatorio o alérgico. Tales enfermedades o trastornos pueden incluir (pero no se limitan a ellas) el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la rinitis alérgica, la inflamación alérgica y la dermatitis atópica.

La presente invención se refiere también a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación o asociación con otros fármacos o compuestos activos para el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios o alérgicos. En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de tales enfermedades o trastornos que consiste en administrar a un ser humano o un animal de forma simultánea, sucesiva o por separado, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y otro fármaco o agente activo (por ejemplo, otro fármaco o agente antiinflamatorio o antialérgico). Estos fármacos o agentes activos adicionales pueden ser iguales, similares o completamente distintos en cuanto al mecanismo de acción. Los fármacos o agentes activos adicionales idóneos pueden incluir, pero no se limitan a: agonistas beta2-adrenérgicos, por ejemplo el albuterol o salmeterol; los corticosteroides, por ejemplo la dexametasona o la fluticasona; las antihistaminas, como la loratidina; los antagonistas de leucotrienos, por ejemplo el montelukast o zafirlukast; las terapias con anticuerpos anti-IgE, por ejemplo el omalizumab; los antiinfecciosos, como el ácido fusídico (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica); los antifúngicos, por ejemplo el clotrimazol (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica); los inmunosupresores, por ejemplo el tacrolimus y pimecrolimus; otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores, por ejemplo los antagonistas de DP; los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4, por ejemplo el cilomilast; los fármacos que modulan la producción de citoquina, por ejemplo los inhibidores de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); los fármacos que modulan la actividad de las citoquinas IL-4 e IL-5 de Th2 como son los anticuerpos monoclonales bloqueadores y los receptores solubles; los agonistas PPAR-gamma, por ejemplo la rosiglitazona; y los inhibidores de la 5-lipoxigenasa, por ejemplo el zileuton.

A menos que se indique lo contrario, todos los compuestos de los ejemplos se obtienen y se caracterizan del modo descrito.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es CH₂, CH₂-CH₂, C(H)(CH₃), CH₂-C(H)(CH₃) o C(H)(CH₃)-CH₂;

X se elige entre el grupo formado por:

- (1) O,
- (2) N(H),
- (3) N(CH₃),
- (4) S,
- (5) S(O) y
- (6) S(O)₂;

Y es carbono o nitrógeno;

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) metilo opcionalmente sustituido por flúor,
- (4) alcoxi C₁₋₇ opcionalmente sustituido por flúor,
- (5) ciano y
- (6) alquilsulfonilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁₋₇ o alcoxi inferior;

R³ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo;

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido por flúor,
- (4) cicloalquilo C₃₋₇ y
- (5) etenilo;

R⁵ y R⁶, con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁₋₇,
- (4) ciano y
- (5) cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ es ciano o S(O)₂-R⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- (1) alquilo C₁₋₇,
- (2) cicloalquilo C₃₋₇,
- (4) alquilamino C₁₋₇,
- (5) di(alquilo C₁₋₇)-amino,
- (6) heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y
- (7) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo,

en donde

“heterocicloalquilo inferior” se refiere a un resto fracción de anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de anillo enlazados entre sí para formar una estructura de anillo en donde uno, dos o tres de los átomos de anillo es un heteroátomo mientras que los átomos de anillo restantes son átomos de carbono; y los ésteres farmacéuticamente aceptables son los ésteres de metilo y etilo de los ácidos de fórmula I para utilizarxre como profármacos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es C(H)₂.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que X es O.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es C(H)₂, X es O, Y es carbono y R⁷ es S(O)₂-R⁸.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es C(H)₂, X es O, Y es nitrógeno y R⁷ es S(O)₂-R⁸.
- 5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R¹ es flúor y R² es hidrógeno.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R³ es hidrógeno, flúor o metilo; R³ es con preferencia hidrógeno.
- 10 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R⁴ es hidrógeno, flúor o metilo; R⁴ es con preferencia metilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R⁵ o R⁶ son ambos hidrógeno.
- 15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R⁷ es S(O)₂-R⁸ y R⁸ se elige entre el grupo formado por:
(1) metilo, (2) etilo, (3) isopropilo, (4) butilo, (5) dimetilamino, (6) dietilamino, (7) pirrolidin-1-ilo, (8) 4-metil-piperazin-1-ilo y (9) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.
- 20 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R⁷ es S(O)₂-R⁸ y R⁸ es etilo.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por:
ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético
25 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [4-(4-etanosulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
30 ácido [4-[4-(butano-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
35 ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético
ácido [4-(4-dietilsulfamoil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético
ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético.
- 40 13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es [4-(4-etansulfonil-fenoxi)-6-fluoro-3-metil-naftalen-2-il]-acético.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es [4-(5-etansulfonil-piridin-2-iloxi-6-fluoro-3-metil-naftalen-2-il)-acético.
15. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 12, 13 o 14.
- 45 16. Un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 12, 13 o 14, en donde los ésteres farmacéuticamente aceptables son los ésteres de metilo y etilo de los ácidos de la fórmula I para ser utilizados como profármacos.
- 50 17. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD),
55 rinitis alérgica, inflamación alérgica y dermatitis atópica.