

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 206**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01) **A61K 31/166** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C04B 35/632** (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01) **C07C 255/57** (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01) **C07D 213/643** (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07C 233/87 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2004 E 04769162 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1663979**

54 Título: **Compuestos de fenil o piridilamida como antagonistas de la prostaglandina E2**

30 Prioridad:

03.09.2003 US 500131 P

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

03.02.2014

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)
2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun
Aichi-ken 470-2341, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAGISHI, TATSUYA;
OKUMURA, YOSHIYUKI;
NUKUI, SEIJI y
NAKAO, KAZUNARI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 441 206 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de fenil o piridilamida como antagonistas de la prostaglandina E₂

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de aril o heteroarilamida y a su uso en terapia. Estos compuestos son útiles como antagonistas de receptores de la prostaglandina E₂, y así son útiles para el tratamiento de dolor e inflamación y otros trastornos relacionados con la inflamación, tales como artritis, y en el tratamiento de trastornos o afecciones médicas seleccionados de dolor, enfermedades inflamatorias y similares en mamíferos, especialmente seres humanos. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

15 **Técnica anterior**

Las prostaglandinas son mediadores de dolor, fiebre y otros síntomas asociados a inflamación. La prostaglandina E₂ (PGE₂) es el eicosanoide predominante detectado en afecciones de inflamación. Además, también participa en diversas afecciones fisiológicas y/o patológicas tales como hiperalgesia, contracción uterina, perístasis digestiva, insomnio, supresión de la secreción de ácidos gástricos, tensión arterial, función plaquetaria, metabolismo de los huesos, angiogénesis o similares.

Se han clonado cuatro subtipos de receptores de PGE₂ (EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄) que muestran diferentes propiedades farmacológicas. El subtipo EP₄, un receptor acoplado a Gs, estimula la producción de AMPc y está distribuido en una amplia variedad de tejido, sugiriendo una función importante en eventos biológicos mediados por PGE₂.

Ciertos compuestos de la presente invención se desvelan generalmente en los documentos WO98/45268 y EP-A-1229034 como inhibidores de PDE4, en el documento WO03/16254 como antagonistas de receptores EP₄, en el documento WO00/64876 como ligantes de receptores de ligandos de PPAR y en el documento DE2500157 (US4221815) y el documento DE2706977 (US4181658) como agentes antidiabéticos. El documento WO00/20371 describe una familia de antagonistas de receptores de PGE que se diferencia de los presentes compuestos por tener un patrón de sustitución en orto en el anillo de fenilo. El documento WO01/57036 describe una serie de inhibidores de PDE4 de nicotinamida.

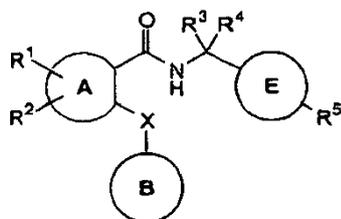
La invención trata el problema de proporcionar moduladores de receptores EP₄ (por ejemplo, agonistas y antagonistas) que tienen actividades moduladoras de receptores EP₄ mejoradas (por ejemplo, actividad agonista o antagonista). En particular, se refiere a la provisión de antagonistas de receptores EP₄ útiles en terapia, particularmente para el tratamiento de dolor y afecciones de inflamación.

40 **Breve divulgación de la invención**

Ahora se ha encontrado que compuestos de aril o heteroarilamida son agonistas selectivos de receptores EP₄ con actividad analgésica por administración sistémica.

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, buena distribución, buena solubilidad, baja afinidad de unión por proteínas, menos interacción fármaco-fármaco y buena estabilidad metabólica.

La presente invención proporciona un compuesto, que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

55 A es un fenilo o piridilo;

B es fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un grupo α seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, alquinilo C₂₋₆, alcanilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo opcionalmente

sustituido con grupos alquilo C₁₋₄, arilo, aralcoxi C₇₋₁₀, arilcarbonilo, alquiltio C₁₋₄ y di-(alquilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), o dos grupos adyacentes α pueden unirse juntos para formar una cadena de propileno;

E es 1,4-fenileno sin sustituir;

5

X es CH₂ o O;

R¹ es halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano o aminocarbonilo;

10 R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano o aminocarbonilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄; o R³ y R⁴ se unen juntos para formar una cadena de alquileo C₂₋₆; y

15 R⁵ es -CO₂H o -C(=O)-NH-SO₂R⁶, en la que R⁶ es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N y estando opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.

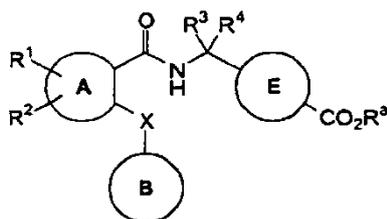
Por tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) anterior y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

20

Además, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica que lo comprende para su uso en un procedimiento para tratar una condición de enfermedad mediada por prostaglandina en un sujeto mamífero.

25

Incluso además, la invención proporciona un compuesto, que es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

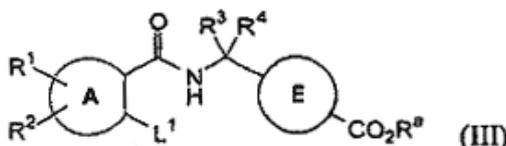


(II)

30

en la que A, B, E y R¹-R⁴ son como se definen para la fórmula (I) anterior, y R^a es alquilo C₁₋₆ o aralquilo C₇₋₁₂.

Todavía adicionalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (III):



(III)

35

en la que A, E, R¹-R⁴ y R^a son como el compuesto anterior de fórmula (II), y L¹ es halógeno, alcano C₁₋₄-sulfoniloxi, grupo arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, haloalcano C₁₋₄-sulfoniloxi o -B(OH)₂; con la condición de que se excluya 4-[(5-bromo-2-yodobenzoilamino)metil]benzoato.

40

Realizaciones preferidas de la invención son como se definen en la siguiente descripción y/o como se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Los compuestos de aril o heteroarilamida de la presente invención tienen una acción antagonista hacia prostaglandina y así son útiles en terapéuticos, particularmente para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en dolor, dolor neuropático, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor crónico, dolor agudo, fiebre o inflamación asociada a fiebre reumática, gripe u otras infecciones virales, resfriado común, lumbago y dolor de cuello, dolor esquelético, dolor posparto, dismenorrea, cefalea, migraña, dolor dental, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, fibromialgia, sinovitis, artritis, que incluye artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras que incluyen radiación y lesiones químicas corrosivas, quemaduras solares, dolor tras procedimientos quirúrgicos y dentales, fractura de hueso, enfermedades inmunes y autoinmunitarias; transformaciones neoplásicas celulares o crecimiento tumoral metastásico; retinopatía diabética, angiogénesis tumoral; contracción de músculo liso

45

50

inducida por prostanoides asociada a dismenorrea, parto prematuro, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos, hiperinmunoglobulinemia, enfermedad de Castleman, mieloma; enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, trastorno endocrino; glaucoma; pérdida de hueso; osteoporosis; promoción de la formación de hueso; enfermedad de Paget: citoprotección en úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis
5 ulcerosa, diverticulitis u otras lesiones gastrointestinales; hemorragia GI y pacientes que reciben quimioterapia; trastornos de la coagulación seleccionados de hipoprotrombinemia, hemofilia, otros problemas hemorrágicos; enfermedad renal; trombosis; enfermedad vascular oclusiva; precirugía; y anticoagulación; dolor simpáticamente mantenido; dolor resultante de amputación, afecciones de la piel (por ejemplo, eccema, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesión aguda al tejido ocular (por ejemplo
10 conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome disneico, neumopatía de los avicultores, pulmón de granjero, EPOC); trastornos del tubo gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiaquía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migraña,
15 periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleredema, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, tendinitis, bursitis y Sjogren; función plaquetaria anómala (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas); acción diurética; impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por metabolismo o resorción de los huesos anómala tal como osteoporosis; hipercalcemia, hiperparatiroidismo,
20 enfermedades de los huesos de Paget, osteólisis, hipercalcemia de tumor maligno con o sin metástasis de hueso, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis; resorción de hueso, los efectos secundarios hemodinámicos de AINE e inhibidores de COX-2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y
25 estados de choque asociados a una disminución sustancial en la tensión arterial (por ejemplo, choque séptico); enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ELA, enfermedad de la neurona motora); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); además de demencia asociada a lesiones que ocupan el
30 espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (que incluyen infección por el VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitamina; y deterioro cognitivo leve asociado a envejecimiento, particularmente alteración de la memoria asociada a la edad; neuroprotección, neurodegeneración tras accidente cerebrovascular, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal; acúfenos, complicaciones de diabetes de tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, nefropatía diabética,
35 degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis; disfunción renal (por ejemplo, nefritis particularmente glomerulonefritis mesangial proliferativa, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea), cirrosis alcohólica, amiloidosis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, esclerosis, reacciones a trasplantes de órganos, osteoporosis inducida por glucocorticoides, pérdida de dientes, fractura de huesos, mieloma múltiple, diversos edemas, hipertensión, tensión
40 premenstrual, cálculos urinarios, oliguria, hiperfosfatemia, urticaria prurítica, dermatitis tipo contacto, dermatitis por Rhus, polaquiuria, discapacidad del aprendizaje, gingivitis, periodontitis, lesión pulmonar, lesión hepática y estreñimiento, o similares en sujetos mamíferos, especialmente seres humanos.

El compuesto de fórmula (I) también es útil en prevenir o reducir la dependencia de, o prevenir o reducir la tolerancia
45 o tolerancia inversa a, un agente inductor de dependencia. Ejemplos de agentes inductores de la dependencia incluyen opioides (por ejemplo, morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina.

El compuesto de fórmula (I) también tiene actividad diurética con diversas características tales como una actividad
50 calurética inferior con respecto al efecto natriurético, una mayor eliminación de fósforo.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento general de dolor, particularmente dolor inflamatorio o neuropático. El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar de peligro
55 de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno externo. El sistema opera mediante un conjunto específico de neuronas sensitivas primarias y se activa exclusivamente por estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periféricos (Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 para una revisión integrante). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y se caracterizan por axones de pequeño diámetro con lentas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de estímulos nocivos y, en virtud de su protección topográficamente organizada para la médula espinal, la localización del estímulo. Los
60 nociceptores se encuentran sobre fibras nerviosas nociceptivas de las que hay dos tipos principales, fibras A delta (mielinadas) y fibras C (no mielinadas). La actividad generada por entrada del nociceptor se transfiere después del complejo procesamiento al asta dorsal, tanto directamente como mediante núcleos de transmisión del tronco encefálico al tálamo ventrobasal, y luego sobre la corteza, en la que se genera la sensibilización de dolor.

El intenso dolor agudo y el dolor crónico pueden implicar las mismas rutas accionadas por procesos patofisiológicos
65 y como tales dejan de proporcionar un mecanismo protector y en su lugar contribuyen a síntomas debilitantes

asociados a una amplia gama de estados de enfermedad. El dolor es una característica de muchos estados de traumatismo y de enfermedad. Cuando se produce una lesión sustancial, mediante enfermedad o traumatismo, a tejido del cuerpo, se alteran las características de activación de nociceptores. Hay sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Esto conduce a hipersensibilidad en el sitio de lesión y en tejido normal próximo. En dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles y permiten que tengan lugar los procesos de reparación y la hipersensibilidad vuelve a la normalidad una vez se ha curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más que el proceso de curación y es normalmente debido a lesión del sistema nervioso. Esta lesión conduce frecuentemente a inadaptación de las fibras aferentes (Woolf & Saleran 2000 Science 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando la incomodidad y la sensibilidad anormal caracterizan los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastantes heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Hay varios subtipos de dolor típicos: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, urente o punzante; 2) las respuestas de dolor a estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor se produce por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolor por artritis, traumatismo del CNS o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes y, por tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por tanto, el dolor puede dividirse en varias áreas diferentes debido a patofisiología diferente, éstos incluyen dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático etc. Debe observarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y así pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda, dolor por cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como neuropáticos.

El dolor nociceptivo se induce por lesión de tejido o por estímulos intensos con el potencial de producir lesión. Las aferentes de dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de lesión y sensibilizan la médula espinal al nivel de su terminación. Entonces, esto se transmite de las vías medulares al cerebro en el que el dolor se percibe (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13-44). La activación de nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A delta mielinadas se transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor intenso y punzante, mientras que las fibras C sin mielinar se transmiten a una velocidad más lenta y transportan el dolor sordo o doloroso. El dolor agudo nociceptivo de moderado a grave es una característica importante de, pero no se limita a, dolor de distensiones/esguinces, dolor posoperatorio (dolor tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico renal. También síndromes de dolor agudo relacionados con cáncer comúnmente debidos a interacciones terapéuticas tales como toxicidad por quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor agudo nociceptivo de moderado a grave es una característica importante de, pero no se limita a, dolor por cáncer que puede ser dolor relacionado con tumor, (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea y dolor facial, dolor visceral) o asociado a terapia contra el cáncer (por ejemplo, síndromes posquimioterapia, síndromes de dolor posquirúrgico crónico, síndromes posradiación), lumbago que puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior.

El dolor neuropático se define como dolor iniciado o producido por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición de IASP). La lesión nerviosa puede producirse por traumatismo y enfermedad y así el término 'dolor neuropático' engloba muchos trastornos con diversas etiologías. Éstas incluyen, pero no se limitan a, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, lumbago, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia del trigémino, uremia o deficiencias de vitamina. El dolor neuropático es patológico, ya que no tiene función protectora. Está frecuentemente bien presente después de que hayan disipado las causas originales, durando comúnmente durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida de un paciente (Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que son frecuentemente heterogéneos, incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141-S147; Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, o dolor provocado paroxístico y anormal, tal como hiperalgesia (elevada sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una compleja serie de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión de tejido o la presencia de sustancias extrañas, que producen hinchazón y dolor (Levine y Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56). El dolor artrítico representa la mayoría de la población de dolor inflamatorio. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la AR es desconocida, pero hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de estadounidenses tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que esto aumente a 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, haciendo de esto un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy y col., 1994 Textbook of Pain 387-395). La mayoría de los pacientes con OA buscan atención médica debido al dolor. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la principal causa de discapacidad en la madurez. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino (EII).

Otros tipos de dolor incluyen, pero no se limitan a;

- Trastornos musculoesqueléticos que incluyen, pero no se limitan a, mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenólisis, polimiositis, piomiositis.

5

- Dolor central o 'dolor talámico' como se define por dolor producido por lesión o disfunción del sistema nervioso que incluye, pero no se limita a, dolor central post-accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia.

10 - Dolor de corazón y vascular que incluye, pero no se limita a, angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleredema, isquemia de músculo esquelético.

- Dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Las vísceras engloban los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados incluyen los trastornos funcionales del intestino (TFI) y las enfermedades inflamatorias del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia gama de estados de enfermedad que actualmente solo se controlan moderadamente, que incluyen - para TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y - para EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, que todos producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

15

20

- Cefaleas que incluyen, pero no se limitan a, migraña, migraña con aura, migraña sin aura, cefalea en brotes, cefalea tipo tensión.

25

- Dolor bucofacial que incluye, pero no se limita a, dolor dental, dolor miofascial temporomandibular.

Descripción detallada de la invención

30 Como se usa en el presente documento, el término “**halógeno**” significa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor o cloro.

Como se usa en el presente documento, el término “**alquilo**” significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.

35

Como se usa en el presente documento, el término “**alquilenilo**”, como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo saturado (cadena lineal o ramificada) en el que un átomo de hidrógeno se elimina de cada uno de los carbonos terminales tales como metileno, etileno, metiletileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

40

Como se usa en el presente documento, el término “**alquenileno**”, como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace (cadena lineal o ramificada) en el que un átomo de hidrógeno se elimina de cada uno de los carbonos terminales tales como etenileno y propenileno.

45 Como se usa en el presente documento, el término “**alquenilo**” significa un radical de hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace que incluye, pero no se limita a, etenilo, propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

Como se usa en el presente documento, el término “**alquinilo**”, como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace que incluye, pero no se limita a, etinilo, propinilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

50

Como se usa en el presente documento, el término “**alcoxi**” significa alquil-O-, que incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi.

55 Como se usa en el presente documento, el término “**cicloalquilo**”, como se usa en el presente documento, significa un anillo de radical carbocíclico saturado de 3 a 7 átomos de carbono, que incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en el presente documento, el término “**alcanoilo**” significa un grupo que tiene carbonilo tal como R'-C(O)- en la que R' es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, que incluye, pero no se limita a, formilo, acetilo, etil-C(O)-, *n*-propil-C(O)-, *iso*-propil-C(O)-, *n*-butil-C(O)-, *iso*-butil-C(O)-, *sec*-butil-C(O)-, *terc*-butil-C(O)-, ciclopropil-C(O)-, ciclobutil-C(O)-, ciclohexil-C(O)- y ciclohexil-C(O)-.

60

Como se usa en el presente documento, el término “**arilo**” significa un anillo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono; o anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado de 6 a 10 átomos de carbono, que incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralinilo, preferentemente fenilo, indanilo

65

y naftilo.

Como se usa en el presente documento, el término “**haloalquilo**”, como se usa en el presente documento, significa un radical alquilo que está sustituido con átomos de halógeno como se ha definido anteriormente que incluye, pero no se limita a, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “**haloalcoxi**”, como se usa en el presente documento, significa haloalquil-O- que incluye, pero no se limita a, grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi y bromometoxi y similares.

El término “**heteroarilo**” significa un heteroanillo mono- o bi-cíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en átomos de azufre, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno que incluyen, pero no se limitan a, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, piridazinilo, isooxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, indolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo y tetrahydroisoquinolilo.

Como se usa en el presente documento, el término “**aralquilo**” significa un radical alquilo que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo.

Como se usa en el presente documento, el término “**aralcoxi**” significa aralquil-O-, en el que el término aralquilo se ha definido anteriormente, que incluye, pero no se limita a, benciloxi.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen grupos hidroxilo, pueden formar ésteres. Ejemplos de tales ésteres incluyen ésteres con un grupo hidroxilo y ésteres con un grupo carboxilo. El residuo éster puede ser un grupo protector común o un grupo protector que puede escindirse *in vivo* por un procedimiento biológico tal como hidrólisis.

El término “**grupo protector común**” significa un grupo protector, que puede escindirse mediante un procedimiento químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis.

Ejemplos preferidos de grupos para un éster de un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo incluyen: grupos acilo alifático inferior, por ejemplo: grupos alcanilo tales como los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo y henicosoilo; grupos alquilcarbonilo halogenados tales como los grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo; grupos alcoxilalquilcarbonilo tales como el grupo metoxiacetilo; y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como los grupos acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonilo, isocrotonilo y (E)-2-metil-2-butenilo; más preferentemente los grupos acilo alifático inferior que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; grupos acilo aromáticos, por ejemplo: grupos arilcarbonilo, tales como los grupos benzoilo, α -naftoilo y β -naftoilo; grupos arilcarbonilo halogenados tales como los grupos 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo; grupos arilcarbonilo alquilados inferiores tales como los grupos 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluilo; grupos arilcarbonilo alcoxilados inferiores tales como el grupo 4-anisoilo; grupos arilcarbonilo nitrados tales como los grupos 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo; grupos arilcarbonilo alcoxicarbonilados inferiores tales como el grupo 2-(metoxicarbonil)benzoilo; y grupos arilcarbonilo arilados tales como el grupo 4-fenilbenzoilo; grupos alcoxicarbonilo, por ejemplo: grupos alcoxicarbonilo inferior tales como los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo inferior sustituidos con halógeno o tri(alquil inferior)sililo tales como los grupos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo tales como: grupos tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo tales como: grupos tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; sililo, por ejemplo: grupos tri(alquil inferior)sililo tales como los grupos trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y triisopropilsililo; y grupos tri(alquil inferior)sililo sustituidos con 1 ó 2 grupos arilo tales como los grupos difenilmetsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; grupos alcoximetilo, por ejemplo: grupos alcoximetilo inferior tales como los grupos metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo; grupos alcoximetilo inferior alcoxilados inferiores tales como el grupo 2-metoxietoximetilo; y grupos halo(alcoxi inferior)metilo tales como los grupos 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; grupos etilo sustituidos, por ejemplo: grupos etilo alcoxilado inferior tales como los grupos 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenados tales como el grupo 2,2,2-tricloroetilo; grupos aralquilo, por ejemplo: grupos alquilo inferior sustituido con de 1 a 3 grupos arilo tales como los grupos bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo; y grupos alquilo inferior sustituidos con de 1 a 3 grupos arilo sustituido, en los que uno o más de los grupos arilo está sustituido con uno o más sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, halógeno o ciano, tales como los grupos 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-

trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; grupos alqueniloxicarbonilo: tales como los grupos viniloxicarbonilo y ariloxicarbonilo; y grupos aralquilocarbonilo en los que el anillo de arilo puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alcoxi inferior o nitro: tales como los grupos benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo.

El término “tratar”, como se usa en el presente documento, se refiere a tratamiento curativo, profiláctico o paliativo, es decir, invertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término “tratamiento” como se usa en el presente documento se refiere al acto de tratar, como “tratar” se define inmediatamente anteriormente.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, B representa fenilo o piridilo y está sin sustituir o está sustituido con al menos un sustituyente α ; dicho sustituyentes α está seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo), grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometoxi), grupos ciano, grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo), grupos alcanóilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo), grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo (por ejemplo, ciclopentilo), grupos heteroarilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, 1-metilimidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo), grupos arilo (por ejemplo, fenilo), grupos aralcoxi que tienen de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxi), grupos arilcarbonilo (por ejemplo, benzoílo), dos grupos α adyacentes se unen opcionalmente juntos para formar una cadena de alquileo que tiene 3 átomos de carbono, grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metiltio) y grupos di-alquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte de alquilo; dichos grupos heteroarilo citados en las definiciones de α están sin sustituir o están sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo). Preferentemente, B representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado del grupo que consiste en sustituyentes α ; dichos sustituyentes α están seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo), grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), grupos haloalcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometoxi), grupos ciano, grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo), grupos alcanóilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo), grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de anillo (por ejemplo, ciclopentilo), grupos alquiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metiltio), grupos di-alquilaminoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la parte de alquilo, grupos tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos imidazolilo, grupos piridilo, grupos benciloxi, grupos fenilo o grupos benzoílo; dichos grupos tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos imidazolilo y grupos piridilo citados en las definiciones de α están sin sustituir o están sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Más preferentemente, B representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con α seleccionado del grupo que consiste en átomos de flúor, átomos de cloro, grupos metilo, grupos etilo, grupos metoxi, grupos trifluorometoxi, grupos ciano, grupos etinilo, grupos acetilo, grupos ciclopentilo, grupos metiltio, grupos dimetilaminoetilo, grupos fenilo, grupos imidazolilo opcionalmente sustituidos con grupos metilo, grupos tiazolilo opcionalmente sustituidos con grupos metilo, grupos piridilo o grupos benciloxi. Más preferentemente, B representa un grupo fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor o cloro. Más preferentemente, B representa un grupo fenilo sustituido con 1 sustituyente flúor o cloro. Lo más preferentemente, B representa 3-fluorofenilo.

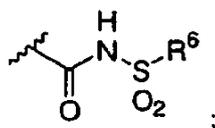
En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, X representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno. Preferentemente, X representa un átomo de oxígeno.

Un compuesto preferido de fórmula (I) de la presente invención es aquel en el que R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, trifluorometilo, ciano o aminocarbonilo, no siendo R^1 hidrógeno.

Un compuesto preferido de fórmula (I) de la presente invención es aquel en el que R^1 representa un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

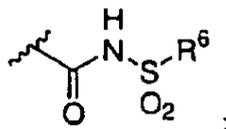
Un compuesto preferido de fórmula (I) de la presente invención es aquel en el que R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo). Más preferentemente, R^3 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) y R^4 representa un átomo de hidrógeno. Lo más preferentemente, R^3 representa un grupo metilo y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

Un compuesto preferido de fórmula (I) de la presente invención es aquel en el que R^5 representa $-\text{CO}_2\text{H}$, o



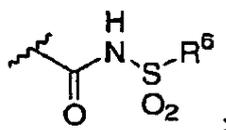
y R⁶ representa un grupo arilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o es un grupo heteroarilo. Más preferentemente, R⁵ representa -CO₂H, o

5



y R⁶ representa un grupo arilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno. Preferentemente, R⁶ es metilo, ciclohexilo, 2-, 3- o 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 5-metil-2-piridilo. Adicionalmente más preferentemente, R⁵ representa -CO₂H, o

10



y R⁶ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno. Lo más preferentemente, R⁵ representa -CO₂H.

15

En la definición de B, arilo es preferentemente fenilo o naftilo y heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene cualquiera de 1 a 3 heteroátomos de nitrógeno, o 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno y/o 1 heteroátomo de oxígeno o 1 de azufre.

20

Compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los que cada variable en fórmula (I) está seleccionada de los grupos preferidos para cada variable. Incluso compuestos más preferibles de la invención incluyen aquellos en los que cada variable en la fórmula (I) está seleccionada de los grupos más preferidos para cada variable.

25

Un compuesto individual preferido de la presente invención está seleccionado de

- ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 30 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;
 35 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 40 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 45 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 50 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 55 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico;

- ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 5 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 10 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico; y
 15 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto individual preferido de la presente invención está seleccionado de

- 20 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 25 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 30 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 35 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 40 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino]etil)benzoico;
 45 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico; y
 ácido 4-[(1S)-1-([[5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

Síntesis general

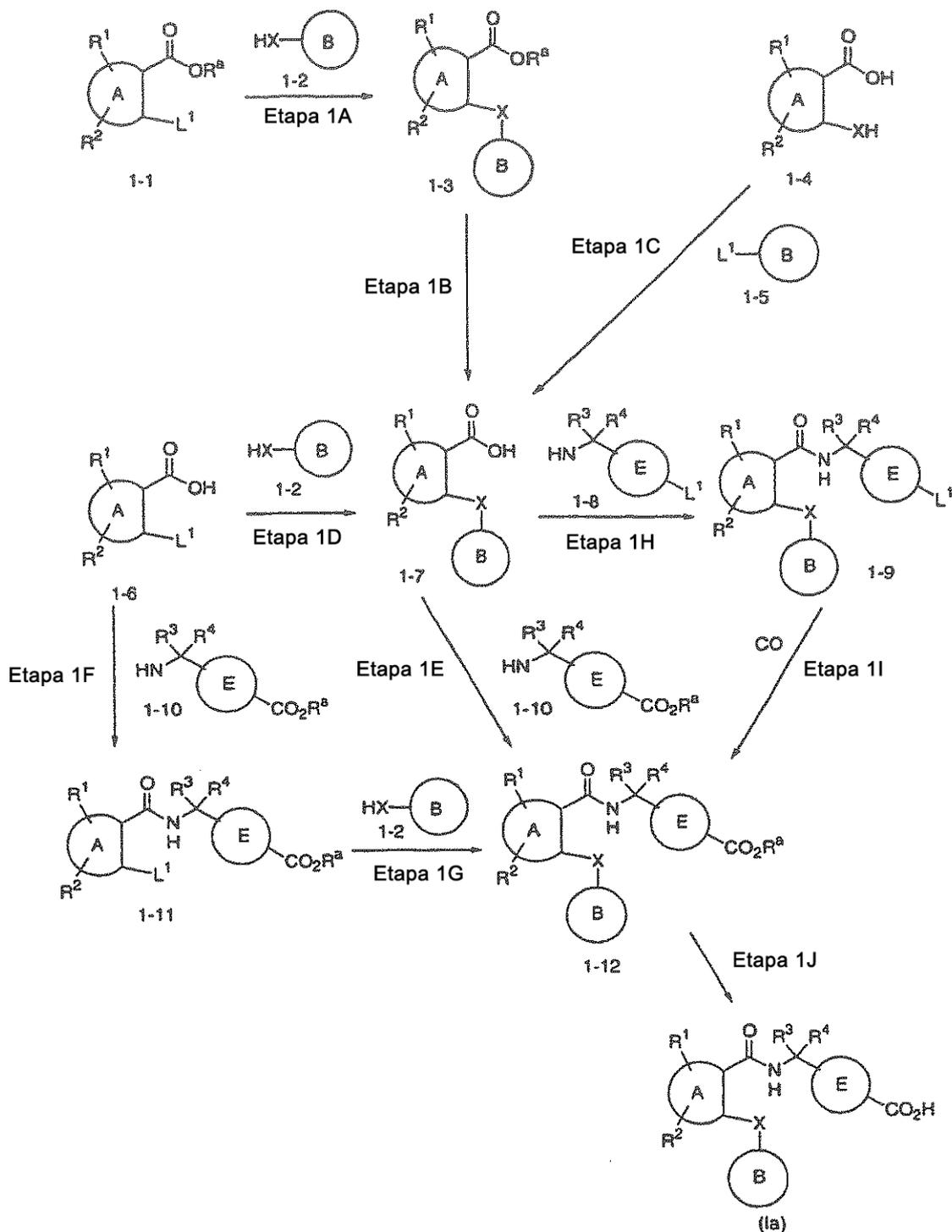
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos muy conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra en los siguientes
 55 esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, R¹ a R⁶ y A, B, E y X en los esquemas de reacción y la discusión que sigue se definen como antes. El término "grupo protector", como se usa en lo sucesivo, significa un grupo protector hidroxilo o amino que está seleccionado de grupos protectores hidroxilo o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991);

60 Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema 1:

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ia) en la que R⁵ representa -CO₂H.

65



En la fórmula anterior, L¹ representa un átomo de halógeno tal como, cloro, bromo o yodo; un grupo alcanosulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo; un grupo arilsulfonilo tal como un grupo *p*-toluenosulfonilo; un grupo 5 haloalcanosulfonilo tal como un grupo trifluorometanosulfonilo; o un grupo ácido borónico; R^a representa grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono; y todos los otros símbolos son como ya se han definido.

Etapa 1A

10

En esta etapa, un compuesto de fórmula 1-3 puede prepararse por la reacción de acoplamiento de un compuesto de éster de fórmula 1-1 con un compuesto cíclico de fórmula 1-2 en un disolvente inerte.

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de una base en un disolvente inerte de reacción o sin disolvente. Una base preferida está seleccionada de, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, carbonato sódico, carbonato de cesio o carbonato de potasio, 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), *tert*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP), fluoruro de cesio (CsF), fluoruro de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina. Disolventes inertes de reacción preferidos incluyen, por ejemplo, acetona, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenzono, nitrometano, piridina, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dioxano, sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetonitrilo, sulfolano, N-metilpirrolidinona (NMP), metiletilcetona (2-butanona), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de 0 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 1 hora a 10 horas. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de catalizador metálico tal como cobre (por ejemplo, bronce de cobre o yoduro cuproso) y níquel.

Si L¹ representa un grupo ácido borónico, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador adecuado para formar el compuesto de fórmula 1-3 por cualquier procedimiento de síntesis aplicable a compuestos relacionados con la estructura conocido para aquellos expertos en la bibliografía (por ejemplo, Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2941-2944., Kiyomori, A.; Marcoux, J.; Buchwald, S. L., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2657-2660., Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; DeShong, P.; Clark, C. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 7600-7601, Collman, J. P.; Zhong, M., *Org. Lett.*, 2000, 2, 1233-1236.). Un catalizador de reacción preferido está seleccionado de, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de cobre (0), cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II) o trifluorometanosulfonato de cobre (II).

Etapa 1B

En esta etapa, un compuesto de ácido de fórmula 1-7 puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 1-3 en un disolvente.

La hidrólisis puede llevarse a cabo mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se lleva a cabo bajo condición básica, por ejemplo, en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfolictriamida; y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO). Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100 °C, normalmente de 20 °C a 65 °C, durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

La hidrólisis también puede llevarse a cabo bajo condición ácida, por ejemplo, en presencia de, por ejemplo, en presencia de haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico; *p*-toluenosulfonato de piridinio; y ácido carboxílico, tal como ácido acético y ácido trifluoroacético. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfolictriamida; y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO). Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100 °C, normalmente de 20 °C a 65 °C, durante 30 minutos a 24 horas, normalmente 60 minutos a 10 horas.

Etapa 1C

En esta etapa, el compuesto de ácido de fórmula 1-7 también puede prepararse acoplando la reacción de un compuesto de ácido de fórmula 1-4 con un compuesto cíclico de fórmula 1-5. Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1A en el Esquema 1.

Etapa 1D

En esta etapa, el compuesto de ácido de fórmula 1-7 también puede prepararse acoplando la reacción de un compuesto de ácido de fórmula 1-6 con el compuesto cíclico de fórmula 1-2. Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1A en el Esquema 1.

Etapa 1E

En esta etapa, un compuesto de amida de fórmula 1-12 puede prepararse por la reacción de acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula 1-10 con el compuesto de ácido de fórmula 1-7 en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Si se desea, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxiazabenzotriazol.

5

La reacción se efectúa normalmente y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay restricción particular a la naturaleza del disolvente que va a emplearse, a condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona, nitrometano, DMF, sulfolano, DMSO, NMP, 2-butanona, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo; y éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano.

La reacción puede tener lugar durante un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material de partida o reactivo usado. Sin embargo, en general, los presentes inventores encuentran conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20 °C a 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a 60 °C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolvente empleado. Sin embargo, dado que la reacción se efectúa bajo las condiciones preferidas explicadas resumidamente anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 5 minutos a 1 semana, más preferentemente 30 minutos a 24 horas.

Reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos normalmente usados en la síntesis de péptidos que incluyen, por ejemplo, diimidias (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida soluble en agua (WSC)), 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolino, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, dietilcianofosfato, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, N,N'-carbonildiimidazol, dietilfosfato de benzotriazol-1-ilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y trietilamina. El compuesto de amida de fórmula 1-12 puede formarse mediante un haluro de acilo, que puede obtenerse mediante la reacción con agentes de halogenación tales como cloruro de oxalilo, oxiclorigo de fósforo y cloruro de tionilo. El haluro de acilo resultante puede convertirse en el compuesto de amida correspondiente tratando con el compuesto de amina de fórmula 1-10 bajo condiciones similares a como se describen en esta etapa.

35 Etapa 1F

En esta etapa, un compuesto de amida de fórmula 1-11 puede prepararse acoplando la reacción del compuesto de ácido de fórmula 1-6 con el compuesto de amina de fórmula 1-10. Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1E en el Esquema 1.

45 Etapa 1G

En esta etapa, el compuesto de amida de fórmula 1-12 también puede prepararse acoplando la reacción del compuesto de fórmula 1-11 con el compuesto cíclico de fórmula 1-2. Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1A en el Esquema 1.

50 Etapa 1H

En esta etapa, un compuesto de amida de fórmula 1-9 puede prepararse acoplando la reacción del compuesto de ácido de fórmula 1-7 con un compuesto de amino de fórmula 1-8. Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1E en el Esquema 1.

55

Etapa 1I

En esta etapa, el compuesto de amida de fórmula 1-12 también puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de amida de fórmula 1-9 con monóxido de carbono y alcohol (por ejemplo, metanol o etanol) en presencia de un catalizador y/o base en un disolvente inerte.

Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: reactivos de paladio tales como acetato de paladio y dibencilacetona de paladio. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y trietilamina. Si se desea, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina o 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (DPPP).

65

La reacción se efectúa normalmente y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay restricción particular a la naturaleza del disolvente que va a emplearse, a condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona, nitrometano, DMF, sulfolano, DMSO, NMP, 2-butanona, acetonitrilo; 5 hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo; y éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano.

La reacción puede tener lugar durante un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del 10 disolvente y el material de partida o reactivo usado. Sin embargo, en general, los presentes inventores encuentran conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20 °C a 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 50 °C a 80 °C. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y disolvente empleado. Sin embargo, dado que la reacción se efectúa bajo las condiciones preferidas explicadas 15 resumidamente anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente 1 hora to 10 horas.

Etapa 1J

20 En esta etapa, un compuesto de ácido de fórmula la puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 1-12.

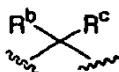
Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1B en el Esquema 1.

25

Esquema 2:

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ib) en la que R⁵ representa -CO₂H; y X representa un grupo de fórmula:

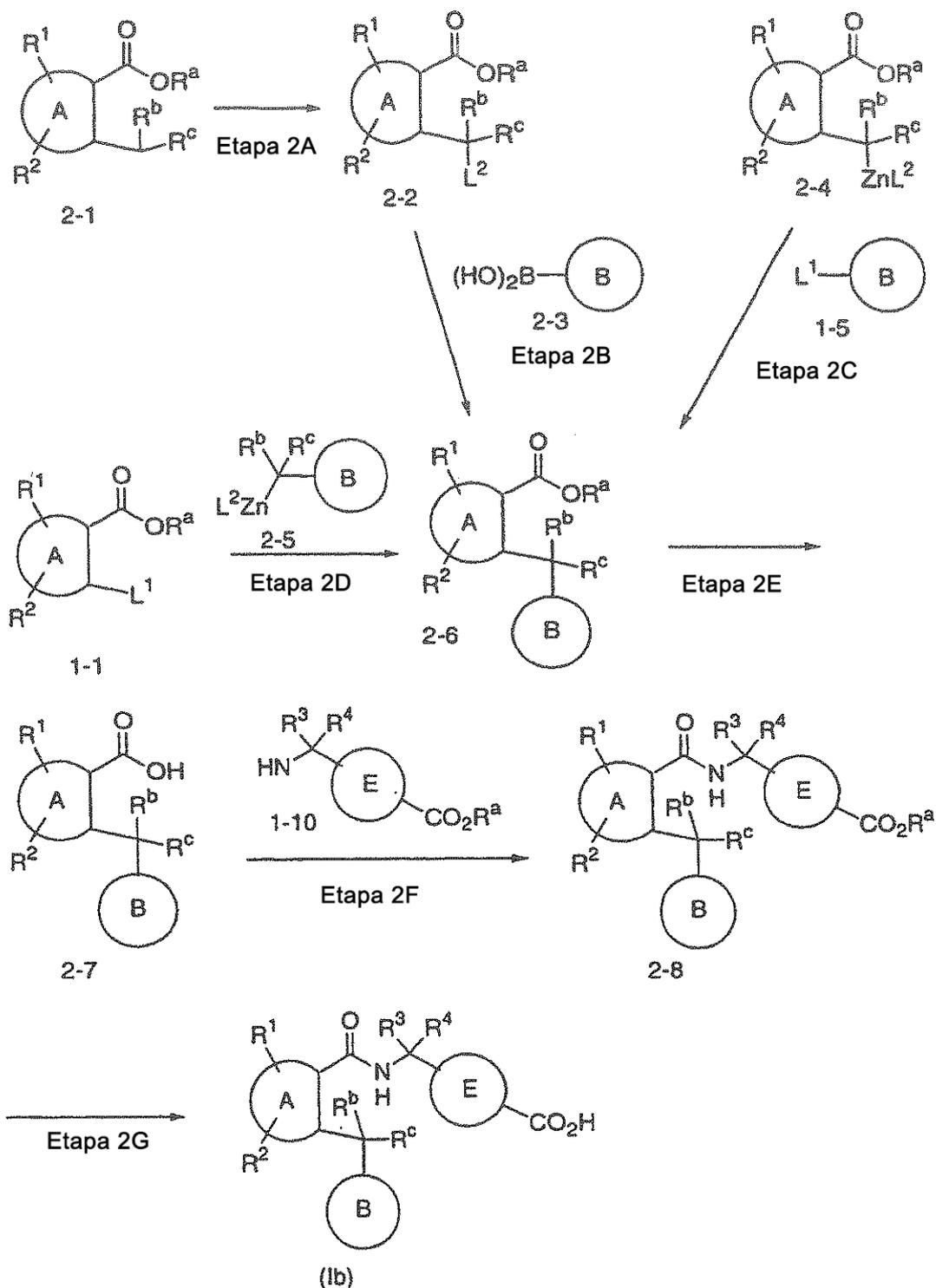
30



en la que R^b y R^c representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

35

Esquema 2



En la fórmula anterior, L² representa un átomo de halógeno tal como, cloro, bromo o yodo; y todos los otros símbolos son como ya se han definido.

5

Etapa 2A

En esta etapa, un compuesto cíclico de éster de 2-alkilo de fórmula 2-1 puede convertirse en compuesto con un grupo saliente L² de fórmula 2-2 en condiciones conocidas para aquellos expertos en la materia.

10

El compuesto halogenado 2-2 puede prepararse generalmente por halogenación con un reactivo de halogenación en un disolvente inerte de reacción. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: tales como disolventes orgánicos

acuosos o no acuosos tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo; alcoholes tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo; y ácido acético. Reactivos de halogenación adecuados incluyen, por ejemplo, bromo, cloro, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, tribromuro de bis(dimetilacetamida)hidrógeno, tribromuro de tetrabutilamonio, bromuro de bromodimetilsulfonio, bromuro de hidrógeno-peróxido de hidrógeno, nitrodibromoacetonitrilo o bromuro de cobre (II). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de 0 °C a 200 °C, más preferentemente de 20 °C a 120 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente normalmente serán suficientes 30 minutos a 24 horas.

10 Etapa 2B

En esta etapa, un compuesto de fórmula 2-5 puede prepararse por la reacción de acoplamiento del compuesto halogenado de fórmula 2-2 con un compuesto de ácido borónico de fórmula 2-3 en un disolvente inerte.

15 Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, nitrobenceno y piridina; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, DME, tetrahidrofurano y dioxano; acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y agua.

20 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -100 °C a 250 °C, más preferentemente de 0 °C a la temperatura de reflujo. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferentemente de 20 minutos a 5 días, normalmente serán suficientes de 1 minuto a un día, preferentemente de 1 hora a 10 horas.

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador adecuado. Asimismo, no hay restricción particular a la naturaleza de los catalizadores usados, y aquí puede usarse igualmente cualquier catalizador comúnmente usado en reacciones de este tipo. Ejemplos de tales catalizadores incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de cobre (0), cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetónitrodicloropaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II).

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente aditivo adecuado. Ejemplos de tales agentes aditivos incluyen: trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo o trifenilarsina.

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base. Asimismo, no hay restricción particular a la naturaleza de las bases usadas, y aquí puede usarse igualmente cualquier base comúnmente usada en reacciones de este tipo. Ejemplos de tales bases incluyen: hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, carbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de talio (I), etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, acetato de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecano, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y *N*-metilpiperidina. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un reactivo deshidratante. Asimismo, no hay restricción particular a la naturaleza de los reactivos deshidratantes usados, y aquí puede usarse cualquier tipo de reactivo deshidratante comúnmente usado en reacciones de este tipo. Ejemplos de tales reactivos deshidratantes incluyen: tamices moleculares.

Etapa 2C

50 En esta etapa, el compuesto de fórmula 2-7 puede prepararse por la reacción de acoplamiento de un compuesto de cinc de fórmula 2-4 con el compuesto de fórmula 1-5 en un disolvente inerte.

Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, nitrobenceno y piridina; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador adecuado. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: diclorobis[trifenilfosfina]níquel, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de cobre (0), cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bisacetónitrodicloropaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II).

65 Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura de -50 °C a 150 °C, preferentemente de aproximadamente -10 °C

a 80 °C durante 5 minutos a 48 horas, preferentemente 30 minutos a 24 horas.

Etapa 2D

5 En esta etapa, el compuesto de fórmula 2-7 puede prepararse por la reacción de acoplamiento de un compuesto de cinc de fórmula 2-6 con el compuesto de fórmula 1-1 en un disolvente inerte.

Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 2C en el Esquema 2.

10

Etapa 2E

En esta etapa, un compuesto de ácido de fórmula 2-8 puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 2-7.

15

Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1B en el Esquema 1.

Etapa 2F

20

En esta etapa, un compuesto de amida de fórmula 2-9 puede prepararse acoplando la reacción del compuesto de ácido de fórmula 2-8 con el compuesto de amino de fórmula 1-10. Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1E en el Esquema 1.

25

Etapa 2F

En esta etapa, un compuesto de ácido de fórmula 1b puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 2-9.

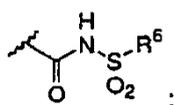
30

Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1B en el Esquema 1.

Esquema 3:

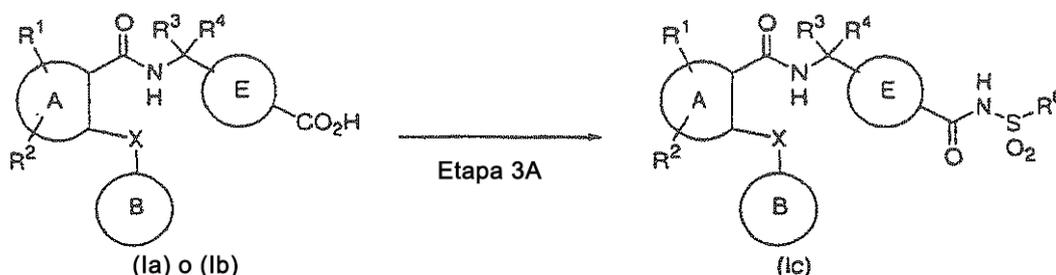
35

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (1c) en la que R⁵ representa



40 y R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

Esquema 3



45

En la fórmula anterior todos los símbolos son como ya se han definido.

Etapa 3A

50

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula 1c puede prepararse por el acoplamiento del compuesto de fórmula 1a o 1b, preparados como se describen en la Etapa 1J en el Esquema 1 y la Etapa 2F en el Esquema 2 respectivamente, con un compuesto de fórmula R⁶SO₂NH₂ en un disolvente inerte.

Esta reacción es esencialmente la misma que y puede llevarse a cabo del mismo modo que y usando los mismos reactivos y condiciones de reacción que la Etapa 1E en el Esquema 1.

Los materiales de partida en las síntesis generales anteriormente mencionadas pueden estar comercialmente disponibles u obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos para aquellos expertos en la materia.

En los Esquemas de 1 a 3 anteriores, ejemplos de disolventes adecuados incluyen una mezcla de dos cualesquiera o más de aquellos disolventes descritos en cada etapa.

10 Los compuestos de fórmula (I), y los procedimientos de preparación anteriormente mencionados de productos intermedios, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales tales como recristalización o purificación cromatográfica.

Por tanto, puede esperarse que los compuestos de fórmula (I) tengan efectos terapéuticos más eficaces siendo co-administrados con un AINE selectivo de COX-2.

Además, la presente invención también engloba una combinación, para el tratamiento de inflamación, artritis reumatoide, dolor, resfriado común, osteoartritis, dolor neuropático, tumor cerebral, diuresis, o similares, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo y un AINE selectivo de COX-2.

Los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o varios de otros componentes terapéuticos, por ejemplo, un AINE selectivo de COX-2, selectivo de COX-1 o no selectivo, opioide, anticonvulsivo, antidepresivo, anestésico local, fármaco antiinflamatorio que modifica la enfermedad, o un esteroide.

La combinación con un AINE selectivo de COX-2 está particularmente favorecida para su uso en la profilaxis y tratamiento de dolor y artritis. Ejemplos de un AINE selectivo de COX-2 son nimesulida, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

30 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) poseen una actividad como antagonista de receptores de prostaglandina E2, preferentemente como antagonista de receptores EP. Preferentemente, estos compuestos son útiles como analgésico, antiinflamatorio, diurético y similares, en sujetos mamíferos, especialmente seres humanos en necesidad de tales agentes. La afinidad, actividad de antagonista y actividad analgésica puede demostrarse por las siguientes pruebas, respectivamente.

Procedimiento para evaluar actividades biológicas:

Ensayos in vitro

40 Ensayo de unión a membrana celular de receptores EP humanos:

Expresión estable de receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293)

45 Los clones de ADNc de receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos se obtienen por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de bibliotecas de ADNc de riñón o corazón de rata (Clontech).

Células renales embrionarias humanas (HEK 293) se transfectan establemente con vectores de expresión para receptores EP1, 2, 3 y 4 humanos según el procedimiento descrito en el artículo; the journal of biological chemistry vol. 271 n° 39, pág. 23642-23645.

Preparación de fracción de membrana:

Los transfectantes de EP1, 2, 3 y 4 se cultivan en medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin y 500 µg/ml de G418 (medio de selección) a 37 °C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂ en aire. Para la preparación de membranas, las células se recogen con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugan a 400 x g durante 5 min. El sedimento se suspende con PBS frío (4 °C) que contiene 1/100 de volumen de mezcla inhibidora de proteasas (SIGMA) (fluoruro de (4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo 1 mM (AEBSF)), aprotinina 0,8 µM, leupeptina 22 µM, bestatina 40 µM, pepstatina A 15 µM y E-64 14 µM. Las células se lisan con disruptor ultrasónico de células durante 60 s de sonicación. Entonces, las mezclas de célula se centrifugan a 1.000 x g durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifuga a 160.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspende en tampón de ensayo (ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES)-KOH 10 mM, ácido etilendiaminatetraacético 1 mM (EDTA), MgCl₂ 10 mM, pH 6,0) y la concentración de proteína se determina por el procedimiento de Bradford (ensayo Bio-Rad). Esta preparación de membranas se almacena a -80 °C en congelador hasta que se use para el ensayo de unión.

Ensayo de unión:**Ensayo de unión de membranas**

5 Se realizan ensayos de unión de membranas a [³H]-PGE₂ en la mezcla de reacción de MES/KOH 10 mM (pH 6,0), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, [³H]-PGE₂ 1 nM (Amersham TRK431, 164 Ci/mmoles), 2-10 µg de proteína de la fracción de membrana (transfectante EP1, 2, 3 y 4/HEK293 humano) y compuesto de prueba (el volumen total es 0,1 ml en placa de polipropileno de 96 pocillos). La incubación se realiza durante 60 min a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre por filtración rápida a través de un filtro de fibra de vidrio (Printed Filtermat

10 B, 1205-404, fibra de vidrio, espesor doble, tamaño 102 x 258 mm, Wallac inc., previamente empapado en 0,2% de polietilenimina). Los filtros se lavan con tampón de ensayo y el [³H]-PGE₂ residual unido al filtro se determina por contador de centelleo líquido (1205 Betaplate™). La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica que se determina en presencia de PGE₂ 10 µM.

15 Ensayo de AMPc en transfectante de EP₄ humano

Células HEK293 que expresan receptores EP₄ humanos (células hEP₄) se mantienen en DMEM que contiene 10% de SBF y 500 µg/ml de geneticina. Para la recogida de células de hEP₄, el medio de cultivo se aspira y las células en matraz de 75 cm² se lavan con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se añaden otros 10 ml de

20 PBS a las células y se incuban durante 20 min a temperatura ambiente. Las células de EP₄ humanas se recogen pipeteando y se centrifugan a 300 x g durante 4 min. Las células se resuspenden en DMEM sin rojo neutro a una densidad de 7 x 10⁵ células/ml que contienen IBMX 0,2 mM (inhibidor de PDE), PGE₂ 1 nM y compuestos de prueba en tubos de PCR, y se incuban a 37 °C durante 10 min. La reacción se detiene calentando a 100 °C durante 10 min con ciclador térmico. La concentración de AMPc en mezclas de reacción se determina con el kit de AMPc de SPA

25 (Amersham) o cAMP Screen™ (Applied Biosystems) según las instrucciones de fabricación.

Referencia: Eur. J. Pharmacol. 340 (1997) 227-241

30 Tabla: Resultado del ensayo de unión de receptores EP humanos (bajo condición de tampón ácido e hipotónico, tampón MME) y ensayo funcional

Número de ejemplo	Ensayo de unión hEP ₄ K _i (nM)	Ensayo funcional EP ₄ humana Cl ₅₀ (nM) frente a PGE ₂ 1 nM
45	0,3	28
48	1,0	19
55	0,7	20
56	20	820
57	92	1800 (75% de inh. a 5000 nM)
68	2,4	43
79	0,7	21
148	0,7	3,6

Ensayos in vivo**35 Hiperalgia mecánica inducida por carragenina en ratas:**

Ratas SD de 4 semanas de edad macho ayunaron durante la noche. La hiperalgia se indujo por inyección intraplantar de λ-carragenina (0,1 ml de 1% en peso/volumen de suspensión en solución salina, Zushikagaku). Los compuestos de prueba (1 ml de 0,1% de metilcelulosa/100 g de peso corporal) se administraron por vía oral 5,5

40 horas después de la inyección de carragenina. El umbral de dolor mecánico se midió por analgesiómetro (Ugo Basile) 4, 5, 6,5 y 7,5 horas después de la inyección de carragenina y se calculó el cambio de umbral de dolor.

Referencia: Randall L.O. & Selitto I.J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409-419, 1957

45 Hiperalgia térmica inducida por prostaglandina E₂-(PGE₂) en ratas:

Ratas SD de 4 semanas de edad macho ayunaron durante la noche. La hiperalgia se indujo por inyección intraplantar de 100 ng de PGE₂ en 0,05% de etanol/solución salina (100 µl) en la pata trasera derecha de las ratas. Los animales se administraron por vía oral o intravenosamente con tanto vehículo (po: 0,1% de metilcelulosa, iv:

50 10% de DMSO/solución salina) como un compuesto de prueba antes de la inyección de PGE₂, respectivamente. Las ratas se colocaron en jaulas de plástico del aparato de prueba plantar (Ugo Basile) y la fuente de calor radiante móvil se enfocó sobre la pata trasera derecha de las ratas. La latencia térmica de retirada de la pata (s) se midió 15 min después de la inyección de PGE₂.

Referencia: Hargreaves K. y col., Pain 32, 77-88, 1988.

PRINCIPIO ACTIVO

- 5 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos.

Se forman sales de adición de ácido adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, 10 citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

- 15 Sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

20 Para una revisión sobre sales adecuadas véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

25 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando juntas disoluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según convenga. La sal puede precipitar en disolución y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto sin solvatar como solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

35 Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped en los que, a diferencia de los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente, o no ionizarse. Para una revisión de tales complejos véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Halebian (agosto de 1975).

40 En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

45 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en este documento, polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definen en lo sucesivo y compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I).

Como se ha establecido, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en este documento:

50 También dentro del alcance de la invención están los llamados 'profármacos' de los compuestos de fórmula (I). Así, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden convertirse, cuando se administran en o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B 55 Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos para aquellos expertos en la materia como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

60 Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

(i) en los que el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno con alquilo (C₁-C₈);

65 (ii) en los que el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo,

sustitución del hidrógeno con alcanoiloxi (C₁-C₆)-metilo; y

(iii) en los que el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR en la que R ≠ H), una amida de la misma, por ejemplo, sustitución de uno o ambos hidrógenos con alcanoil (C₁-C₁₀).

5

Otros ejemplos de grupos de sustitución según los anteriores ejemplos y ejemplos de otros tipos de profármaco pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos de profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

10

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Si un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alqueniño, son posibles isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. Si el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático tal como grupo tetrazolilo, puede producirse isomería tautómera ('tautomerismo'). De esto resulta que un

15

Dentro del alcance de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), que incluyen compuestos que presentan más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas sales de adición ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

20

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales muy conocidas para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

25

Técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

30

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diaestereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diaestereoisómeros

35

convertirse en el (los) enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios muy conocidos para un experto. Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% de isopropanol, normalmente del 2 al 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, normalmente 0,1% de dietilamina. La

40

concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Pueden separarse conglomerados estereoisoméricos por técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York,

45

1994). La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos están sustituidos con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la

50

naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ²H y ³H, carbono tal como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro tales como ³⁶Cl, flúor tales como ¹⁸F, yodo tales como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo tales como ³²P, y azufre tales como ³⁵S.

55

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ³H, y carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de

60

incorporación y rápidos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y de ahí que pueda preferirse en algunas circunstancias.

65

La sustitución con isótopos emisores de positrones tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N puede ser útil en estudios de

tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación por receptores del sustrato.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

10 FÁRMACO

Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tampones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este fin puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o varios de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o varios de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier componente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

30 ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración por vía oral puede implicar tragar, de manera que el compuesto entre en el tubo gastrointestinal, o puede emplearse administración oral o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi- y nano-partículas, geles, disolución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, esprays y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución de rápida disgregación tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutics Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más normalmente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso, de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

5

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

10

Otros posibles componentes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 15 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por rodillo para formar comprimidos. Las mezclas 20 de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, seco o fundidas, solidificarse fundidas o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; incluso puede encapsularse.

La formulación de comprimidos se trata en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. I", por H. Lieberman y L. 25 Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para administración por vía oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

30

Formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de chicle para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

35

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en músculo o en un órgano interno. Medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosos, intraarteriales, 40 intraperitoneales, intratecales, intraventriculares, intrauretrales, intraesternales, intracraneales, intramusculares y subcutáneos. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como 45 sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma secada que va a usarse conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos estéril.

La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede 50 llevarse a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de disoluciones parenterales puede 55 aumentarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semi- 60 sólido o líquido tixotrópico para administración como una preparación de liberación prolongada implantada que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas de fármaco y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

65

Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel o mucosa, es decir,

dérmicamente o transdérmicamente. Formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para extender sobre la piel, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse promotores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

15 ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (tanto solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un spray de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una fina niebla), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de uso en un formulación en polvo seco o en suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (normalmente inferior a 5 micrómetros). Esto puede lograrse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro en lecho fluidizado, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en disolución adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una fina niebla puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por descarga y el volumen de descarga puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Aromas adecuados tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a aquellas formulaciones de la invención previstas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad dosificada. Las unidades según la invención están normalmente dispuestas para administrar una dosis medida o "disparo" que contiene de 1 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diana global estará normalmente en el intervalo 1 µg a 10 mg que puede administrarse en una dosis única o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

60 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse rectalmente o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según convenga.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

5 ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o disolución micronizada en solución salina estéril de pH ajustado isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentillas y sistemas de partículas o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma Gellan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

KIT DE PARTES

En vista de que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para coadministración de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I según la invención, y medios para contener por separado dichas composiciones tales como un recipiente, botella dividida o envase de hoja metálica dividida. Un ejemplo de un kit tal es el envase alveolado familiar usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para valorar las composiciones separadas la una contra la otra. Para ayudar en el cumplimiento, el kit normalmente comprende indicaciones para administración y puede proveerse de una llamada ayuda de memoria.

DOSIFICACIÓN

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de 0,1 mg a 3000 mg, preferentemente de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración por vía oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 3000 mg, preferentemente de 1 mg a 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede solo requerir de 0,1 mg a 1000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis individuales o divididas.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se encuentra fuera de este intervalo, tal como lactantes y ancianos.

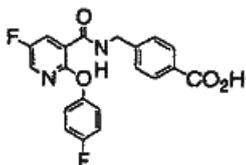
Para evitar dudas, referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Ejemplos

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se establezca de otro modo: todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25 °C; la evaporación de disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60 °C; las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (CCF) y los tiempos de reacción se facilitan para ilustración solo; los puntos de fusión (pf) facilitados están sin corregir (el polimorfismo puede producir diferentes puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguraron por al menos una de las siguientes técnicas: CCF (placas de CCF previamente recubiertas con gel de sílice de Merck 60 F₂₅₄), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción infrarroja (IR) o microanálisis. Los rendimientos se facilitan para fines ilustrativos solo. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (230-400 de malla, ASTM). Los datos de espectros de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos de espectros de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (99,8% de D) o sulfóxido de dimetilo (99,9% de D) como disolvente a menos que se indique lo contrario, con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quint = quintuplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los espectros de IR se midieron por un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados usuales; pe (punto de ebullición), pf (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), moles (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)), cuant. (rendimiento cuantitativo).

EJEMPLO 1

25 ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)METIL]BENZOICO



30 ETAPA 1. 5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (2,61 g, 14,9 mmoles), 4-fluorofenol (2,02 g, 18 mmoles), carbonato de potasio (4,56 g, 33 mmoles), bronce de cobre (211 mg, 3,3 mmoles) y yoduro cuproso (230 mg, 1,2 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico 2 N (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato de sodio). Después de eliminar el disolvente, el aceite residual se disolvió en metanol (50 ml). A la disolución se añadieron ácido clorhídrico conc. (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) proporcionando 2,63 g (67%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,11 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 7,7, 3,1 Hz), 7,11-7,07 (4H, m), 3,96 (3H, s); EM (ESI) m/z 266 (M + H)⁺.

ETAPA 2. Ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico

45 A una disolución con agitación de 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (etapa 1, 2,63 g, 9,9 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. Después de enfriarse, el pH valor se ajustó a 4,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró proporcionando 2,26 g (91%) del compuesto del título como sólidos blanquecinos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (1H, dd, J = 7,5, 3,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,16-7,13 (4H, m); EM (ESI) m/z 252 (M + H)⁺.

ETAPA 3. 4-[[[5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

55 A una disolución con agitación de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 2, 300 mg, 1,2 mmoles) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (284 mg, 1,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (670 mg, 3,5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBT) (368 mg, 2,4 mmoles) y trietilamina (3 ml). Después de agitarse durante la

noche, la reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml × 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) proporcionando 407 mg (85%) de los
 5 compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (1H, dd, J = 8,3, 3,1 Hz), 8,28 (1H, s a), 8,05 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,05 (4H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,91 (3H, s); EM (ESI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoico

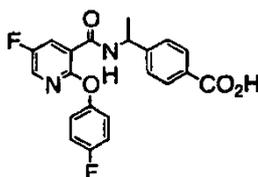
10

A una disolución con agitación de 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo (etapa 3, 407 mg, 1,02 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se evaporó. El residuo se repartió entre
 15 acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. Los sólidos residuales se recrystalizaron en acetato de etilo proporcionando 248 mg (64%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN H (CDCl₃) δ 8,40 (1H, dd, J = 8,3, 3,1 Hz), 8,30 (1H, s a), 8,09-8,04 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,06 (4H, m), 4,79 (2H, d, J = 5,9 Hz); EM (EI) m/z 384 (M⁺), (ESI) m/z 385 (M + H)⁺, 383 (M - H)⁻.

20

EJEMPLO 2

ÁCIDO 4-[1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



25

ETAPA 1. N-[1-(4-Bromofenil)etil]-5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-
 30 fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 2 del Ejemplo 1) y [1-(4-bromofenil)etil]amina: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (1H, ddd, J = 8,2, 3,1, 0,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 3,1, 1,1 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 7,0, 0,9 Hz), 7,25-7,09 (6H, m), 5,28 (1H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻.

ETAPA 2. 4-[1-([5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

35

Una mezcla de N-[1-(4-bromofenil)etil]-5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 1, 398 mg, 0,92 mmoles), 1,3-
 40 bis(difenilfosfino)-propano (38 mg, 0,09 mmoles), acetato de paladio (II) (21 mg, 0,09 mmoles), trietilamina (0,38 ml, 2,76 mmoles), N,N-dimetilformamida (6 ml) y metanol (4 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h bajo atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con agua (60 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) proporcionando 296 mg (78%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (1H, dd, J = 8,1, 3,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,04-7,99 (3H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,13 (4H, m), 5,38 (1H, dq, J = 7,3, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻.

45

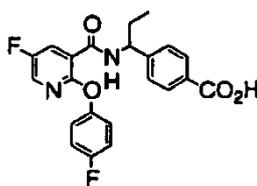
ETAPA 3. Ácido 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[1-([5-
 50 fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 3,1, 1,3 Hz), 8,02 (1H, ddd, J = 7,9, 3,1, 1,3 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,30-7,24 (4H, m), 5,18 (1H, dq, J = 7,9, 7,0 Hz), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)⁻.

EJEMPLO 3

55

ÁCIDO 4-[1-([5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]PROPIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[1-((5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxil)piridin-3-il]carbonil]amino)propil]benzoato de metilo

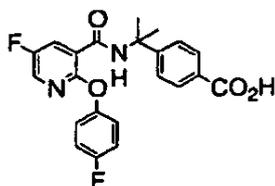
5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4-(1-aminopropil)benzoato de metilo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33-8,26 (2H, m), 8,05-7,99 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,20-7,15 (4H, m), 5,15 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,90 (3H, s), 1,92 (2H, dq, $J = 7,3, 7,3$ Hz), 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz); EM (ESI) m/z 427 ($M + H$) $^+$, 425 ($M - H$) $^-$.

10 ETAPA 2. Ácido 4-[1-((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)propil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[1-((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)propil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,99 (1H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,86 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30-7,21 (4H, m), 4,96 (1H, q, $J = 7,7$ Hz), 1,77 (2H, dq, $J = 7,7, 7,2$ Hz), 0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); EM (ESI) m/z 413 ($M + H$) $^+$, 411 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 4

20 ÁCIDO 4-[1-((5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)-1-METILETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[1-((5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)-1-metiletil]benzoato de metilo

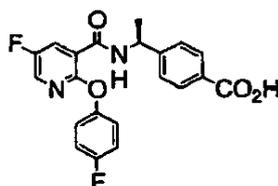
25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y 4-(1-amino-1-metiletil)benzoato de metilo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (1H, s a), 8,24 (1H, dd, $J = 8,2, 3,1$ Hz), 8,04-7,99 (3H, m), 7,51 (2H, dd, $J = 6,7, 1,9$ Hz), 7,18-7,16 (4H, m), 3,90 (3H, s), 1,80 (6H, s); EM (ESI) m/z 427 ($M + H$) $^+$, 425 ($M - H$) $^-$.

30 ETAPA 2. Ácido 4-[1-((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)-1-metiletil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[1-((5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)-1-metiletil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,29-7,27 (4H, m), 1,65 (6H, s); EM (ESI) m/z 413 ($M + H$) $^+$, 411 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 5

40 ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. [(1S)-1-(4-Bromofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo

45 Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]amina (10,00 g, 50,0 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,45 g, 52,5 mmoles), trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmoles) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (300 ml), hidrogenocarbonato de

sodio saturado acuoso (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano frío proporcionando 14,73 g (98%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,47-7,42 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,30 (2H, s a), 1,41 (12H, s a).

5

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-[(*Terc*-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo

Una mezcla de [(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (etapa 1, 14,73 g, 49,1 mmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (2,03 g, 4,91 mmoles), acetato de paladio (II) (1,10 g, 4,91 mmoles), trietilamina (20,5 ml, 147 mmoles), *N,N*-dimetilformamida (120 ml) y metanol (180 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h bajo atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (800 ml) y se lavó con agua (500 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1) proporcionando 12,83 g (94%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02-7,99 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,83 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 1,46-1,42 (12H, m).

10

15

ETAPA 3. Clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo

Se trató 4-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo (12,83 g, 45,9 mmoles) con ácido trifluoroacético (100 ml) y diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con disolución al 10% de cloruro de hidrógeno en metanol (100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo dando 9,40 g (95%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,67 (2H, s a), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,49 (1H, q, J = 6,9 Hz), 3,87 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz).

20

25

ETAPA 4. 4-[(1S)-1-([5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) los datos del compuesto del título fueron idénticos a los del racemato (etapa 2 del Ejemplo 2); EM (ESI) *m/z* 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻.

30

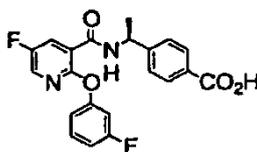
ETAPA 5. Ácido 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 4): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) los datos del compuesto del título fueron idénticos a los del racemato (etapa 3 del Ejemplo 2); EM (ESI) *m/z* 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)⁻.

35

EJEMPLO 6

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-FLUORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



45

ETAPA 1. Ácido 5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 y 2 del Ejemplo 1 a partir de ácido 2-hidroxi-5-fluoronicotínico y 3-fluorofenol; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,37 (1H, m), 8,23-8,15 (1H, m), 7,49-7,35 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m).

50

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-([5-Fluoro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 8,12-7,98 (4H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,05-6,89 (3H, m), 5,36 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz).

55

ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-([5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

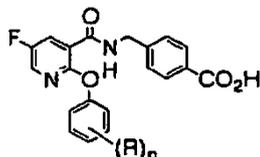
60

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-

{{[5-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 8,14-8,02 (4H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,27-6,89 (3H, m), 5,36 (1H, m), 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 399 (M + H)⁺, 397 (M - H)⁻.

5 EL PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LOS EJEMPLOS 10 a 42

Los compuestos desvelados en lo sucesivo se prepararon según el siguiente procedimiento:



10

ETAPA 1. 4-[[[2-Cloro-5-fluoropiridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de *terc*-butilo

A una disolución con agitación de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (2,0 g, 10 mmoles) y 4-(aminometil)benzoato de *terc*-butilo (1,65 g, 8 mmoles) en diclorometano (25 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,88 g, 15 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBT) (1,53 g, 10 mmoles) y trietilamina (5 ml). Después de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice (200 g) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (20/1) proporcionando 2,39 g (82%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,9, 3,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 (1H, s a), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,58 (9H, s).

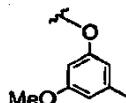
ETAPA 2. Ácido 4-[[[5-fluoro-2-(sustituido-fenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoico

25

A una disolución de fenol sustituido (0,15 mmoles) se añadieron una disolución de 4-[[[2-cloro-5-fluoropiridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1, 0,05 mmoles) en tolueno (0,6 ml) y 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (PS-BEMP, 0,15 mmoles). Entonces la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. A la mezcla resultante se añadieron AcOEt (0,5 ml) y HCl ac. 0,5 N (0,5 ml). La fase orgánica se extrajo y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por EM-CL preparativa (XTerra® C18, 20 x 50 mm) eluyendo con H₂O/MeOH/1% de HCO₂H acuoso (90/5/5 a 10/85/5). Después de añadir una disolución de TFA-DCE (1-1, 0,6 ml) al material purificado, la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Entonces la mezcla se concentró a vacío proporcionando el producto deseado.

35 EJEMPLO 10

ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(3-METOXI-5-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



40

EM observada (ESI) m/z 411,01 (M + H)⁺
Masa exacta calcd para C₂₂ H₁₉ F N₂ O₅: m/z 410,13

EJEMPLO 11

45

ÁCIDO 4-[[[2-(2-CLOROFENOXI)-5-FLUOROPRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



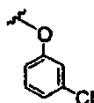
50

EM observada (ESI) m/z 400,96 (M + H)⁺
Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₄ Cl F N₂ O₄: m/z 400,06

EJEMPLO 12

55

ÁCIDO 4-[[[2-(3-CLOROFENOXI)-5-FLUOROPRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO

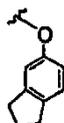


EM observada (ESI) m/z 400,96 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₄ C₁ F N₂ O₄: m/z 400,06

5

EJEMPLO 13

ÁCIDO 4-[[[2-(2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-ILOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO

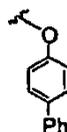


10

EM observada (ESI) m/z 407,05 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₃ H₁₉ F N₂ O₄: m/z 406,13

15 **EJEMPLO 14**

ÁCIDO 4-[[[2-(BIFENIL-4-ILOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



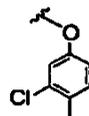
20

EM observada (ESI) m/z 443,03 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₆ H₁₉ F N₂ O₄: m/z 442,13

EJEMPLO 15

25

ÁCIDO 4-[[[2-(3-CLORO-4-METILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



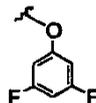
30

EM observada (ESI) m/z 414,96 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₆ C₁ F N₂ O₄: m/z 414,08

EJEMPLO 16

35

ÁCIDO 4-[[[2-(3,5-DIFLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



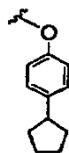
40

EM observada (ESI) m/z 402,97 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₃ F₃ N₂ O₄: m/z 402,08

EJEMPLO 17

45

ÁCIDO 4-[[[2-(4-CICLOPENTILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO

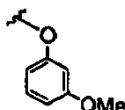


EM observada (ESI) m/z 435,05 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₅ H₂₃ F N₂ O₄: m/z 434,16

5

EJEMPLO 18

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(3-METOXIFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



10

EM observada (ESI) m/z 397,01 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₇ F N₂ O₅: m/z 396,11

15 **EJEMPLO 19**

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-FENOXIPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



20

EM observada (ESI) m/z 367,01 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₅ F N₂ O₄: m/z 366,1

EJEMPLO 20

25

ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(2-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO

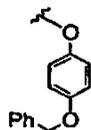


30

EM observada (ESI) m/z 385,02 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₄ F₂ N₂ O₄: m/z 384,09

EJEMPLO 21

35 ÁCIDO 4-(((2-[4-(BENCILOXI)FENOXI]-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO

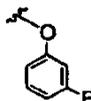


40

EM observada (ESI) m/z 473,04 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₇ H₂₁ F N₂ O₅: m/z 472,14

EJEMPLO 22

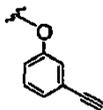
45 ÁCIDO 4-(((5-FLUORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)METIL)BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 385,02 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₄ F₂ N₂ O₄: m/z 384,09

EJEMPLO 23

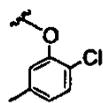
5 ÁCIDO 4-[[[2-(3-ETINILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



10 EM observada (ESI) m/z 390,98 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₂ H₁₅ F N₂ O₄: m/z 390,1

EJEMPLO 24

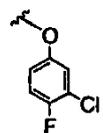
15 ÁCIDO 4-[[[2-(2-CLORO-5-METILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 414,96 (M + H)⁺
 20 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₆ Cl F N₂ O₄: m/z 414,08

EJEMPLO 25

25 ÁCIDO 4-[[[2-(3-CLORO-4-FLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 418,95 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₃ Cl F₂ N₂ O₄: m/z 418,05

30 **EJEMPLO 26**

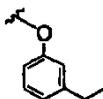
ÁCIDO 4-[[[2-(2,6-DIFLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



35 EM observada (ESI) m/z 402,97 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₃ F₃ N₂ O₄: m/z 402,08

40 **EJEMPLO 27**

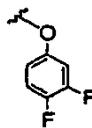
ÁCIDO 4-[[[2-(3-ETILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



45 EM observada (ESI) m/z 395,06 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₂ H₁₉ F N₂ O₄: m/z 394,13

EJEMPLO 28

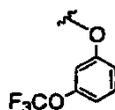
50 ÁCIDO 4-[[[2-(3,4-DIFLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 402,97 (M + H)⁺
 5 Masa exacta calcd para C₂₀ H₁₃ F₃ N₂ O₄: m/z 402,08

EJEMPLO 29

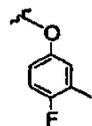
10 ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-[3-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 451,00 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₄ F₄ N₂ O₅: m/z 450,08
 15

EJEMPLO 30

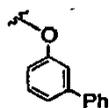
ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(4-FLUORO-3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 399,02 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₆ F₂ N₂ O₄: m/z 398,11
 20

25 **EJEMPLO 31**

ÁCIDO 4-[[[2-(BIFENIL-3-ILOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 443,03 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₆ H₁₉ F N₂ O₄: m/z 442,13
 30

EJEMPLO 32

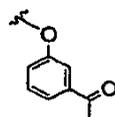
35 ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 381,00 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₇ F N₂ O₄: m/z 380,12
 40

EJEMPLO 33

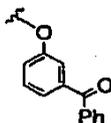
45 ÁCIDO 4-[[[2-(3-ACETILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 409,00 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₂ H₁₇ F N₂ O₅: m/z 408,11

EJEMPLO 37

5 ÁCIDO 4-[[[2-(3-BENZOILFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



10 EM observada (ESI) m/z 471,03 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₇ H₁₉ F N₂ O₅: m/z 470,13

EJEMPLO 38

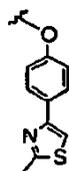
15 ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 381,00 (M + H)⁺
 20 Masa exacta calcd para C₂₁ H₁₇ F N₂ O₄: m/z 380,12

EJEMPLO 40

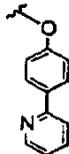
25 ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-[4-(2-METIL-1,3-TIAZOL-4-IL)FENOXI]PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 463,96 (M + H)⁺
 30 Masa exacta calcd para C₂₄ H₁₈ F N₃ O₄ S: m/z 463,10

EJEMPLO 42

35 ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(4-PIRIDIN-2-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



EM observada (ESI) m/z 444,00 (M + H)⁺
 Masa exacta calcd para C₂₅ H₁₈ F N₃ O₄: m/z 443,13

40 **EJEMPLO 43**

ÁCIDO 4-[[[5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[[[5-Cloro-2-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

5 A una disolución con agitación de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)nicotínico (150 mg, 0,56 mmoles), clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (136 mg, 0,67 mmoles) y trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmoles) en diclorometano (8 ml) se añadió tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (230 mg, 0,84 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (30 ml), disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) proporcionando 155 mg (67%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,59 (1H, dd, J = 2,6, 0,9 Hz), 8,26-8,17 (1H, m), 8,13 (1H, dd, J = 2,8, 0,9 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,15-7,07 (4H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (3H, s); EM (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻.

15

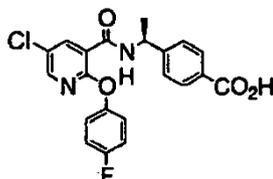
ETAPA 2. Ácido 4-[[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Una mezcla de 4-[[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo (etapa 1, 154 mg, 0,37 mmoles), tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) e hidróxido sódico 2 N (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por CCF [diclorometano /acetato de etilo (1:2)] dando 98 mg (66%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,13 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 2,6, 1,5 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 2,6, 1,5 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29-7,26 (4H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,0 Hz); EM (ESI) m/z 401 (M + H)⁺, 399 (M - H)⁻.

25

EJEMPLO 44

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[[5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXY)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



30

ETAPA 1. Ácido 4-((1S)-1-[[[benciloxi]carbonil]amino]etil]benzoico

A una mezcla enfriada (0 °C) ácido de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoico (Chem. Eur. J. 1999, 5, 1095, 16,2 g, 98 mmoles) y disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (100 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (20,5 g, 120 mmoles) gota a gota durante un periodo de 30 min, seguido de la adición de disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico adicional (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (100 ml) y luego se secó a vacío dando 26 g (88%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,15 (7H, m), 5,12-4,94 (3H, m), 4,82 (1H, s a), 1,40 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 300 (M + H)⁺, 298 (M - H)⁻.

40

ETAPA 2. 4-((1S)-1-[[[Benciloxi]carbonil]amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

A una disolución de ácido 4-((1S)-1-[[[benciloxi]carbonil]amino]etil]benzoico (etapa 1, 3,7 g, 12,4 mmoles) y cloruro de benciltrietilamonio (3,0 g, 13 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (100 ml) se añadió carbonato de potasio anhidro (47 g, 340 mmoles), seguido de 2-bromo-2-metilpropano (89 g, 650 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 55 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (500 ml) con agitación. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) proporcionando 3,48 g (79%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,24 (7H, m), 5,15-4,99 (3H, m), 4,88 (1H, s a), 1,58 (9H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).

50

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-Aminoetil]benzoato de *terc*-butilo

55

A una disolución con agitación de 4-((1S)-1-((benciloxi)carbonil)amino)etil)benzoato de *terc*-butilo (etapa 2, 3,48 g, 9,8 mmoles) en una mezcla de etanol (25 ml) y ácido acético (25 ml) se añadió 10% de paladio-carbono (400 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio se eliminó por filtración y se lavó con etanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió

5

entre acetato de etilo (200 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron dando 2,02 g (93%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,22-4,12 (1H, dq, J = 7,3, 6,6 Hz), 1,80 (2H, s a), 1,58 (9H, s), 1,38 (3H, d, J = 6,6 Hz).

10

ETAPA 4. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14 (1H, s a), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,17-7,11 (4H, m), 5,36 (1H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,58 (9H, s); EM (ESI) m/z 415 (M + H)⁺.

15

ETAPA 5. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una disolución de 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 4, 2,1 g; 4,3 mmoles) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió completamente (4 h). El disolvente y la mayoría del ácido trifluoroacético se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado de gel de sílice sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con diclorometano/metanol

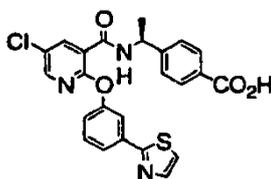
20

25

(20/1) y recristalización (acetato de etilo-éter diisopropílico) dando 1,24 g (86%) de los compuestos del título como cristales blancos: pf 198,2 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, s a), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-7,12 (4H, m), 5,46-5,30 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻.

30 EJEMPLO 45

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-[3-(1,3-TIAZOL-2-IL)FENOXI]PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



35

ETAPA 1. 4-((1S)-1-((2,5-Dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo

A una disolución con agitación de ácido 2,5-dicloronicotínico (Syn. Commun. 1989, 19, 553-9, 1,92 g, 10 mmoles) y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *terc*-butilo (Ejemplo 44 etapa 3, 2,02 g, 9,1 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,59 g, 13,5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBT) (2,07 g, 13,5 mmoles) y trietilamina (4 ml). Después de agitarse durante la noche, la reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna

40

45

de lavado sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (20/1) proporcionando 2,51 g (70%) de los compuestos del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,33 (1H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,58 (9H, s).

50 ETAPA 2. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1, 178 mg, 0,45 mmoles), 3-(1,3-tiazol-2-il)fenol (162 mg, 0,91 mmoles) y 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP, 217 µl, 0,75 mmoles) en tolueno (2 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se eluyó sobre columna corta de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (4/1)) proporcionando

55

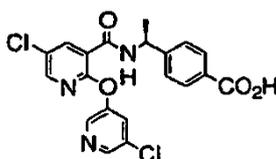
259 mg (cuant.) del compuesto del título como un amorfo blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15-8,11 (2H, m), 7,97-7,94 (2H, m), 7,90-7,83 (3H, m), 7,58-7,38 (3H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 1,61-1,57 (12H, m); EM (ESI) m/z 536 (M + H)⁺, 534 (M - H)⁻.

60 ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,16-8,14 (2H, m), 8,07-8,04 (2H, m), 7,90-7,85 (3H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,29-7,21 (1H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz); EM (ESI) m/z 480 (M + H)⁺, 478 (M - H)⁻.

EJEMPLO 46

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-((5-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)nicotínico

15 Una mezcla de ácido 2,5-dicloronicotínico (Syn. Commun. 1989, 19, 553-9, 500 mg, 2,6 mmoles), 3-cloro-5-hidroxipiridina (404 mg, 3,1 mmoles), bronce de cobre (36 mg, 0,57 mmoles), yoduro cuproso (40 mg, 0,21 mmoles) y carbonato de potasio (792 mg, 5,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite[®] y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (2 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por
20 filtración y se secaron bajo presión reducida a 40 °C proporcionando 349 mg del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (3H, s a), 7,96 (2H, s a), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 285 (M + H)⁺.

ETAPA 2. 4-((1S)-1-((5-Cloro-2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)nicotínico (etapa 1) y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 3 del Ejemplo 44): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,55-8,54 (1H, m), 8,42-8,41 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,99-7,96 (2H, m), 7,80-7,82 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,42-7,39 (2H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 1,62-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻.

30

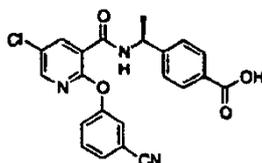
ETAPA 3. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 2): RMN ¹H (DMSO-
35 d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,55 (1H, J = 2,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,98 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,89-7,86 (2H, m), 7,53-7,50 (2H, m), 5,21-5,16 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻.

EJEMPLO 47

40

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3-CIANO)FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-(3-cianofenoxi)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 46 a partir de ácido 2,5-dicloronicotínico (Syn. Commun. 1989, 19, 553-9) y 3-hidroxibenzonitrilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40-8,33 (2H, m), 7,74-7,52 (4H, m), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 229 (M - COOH)⁻.

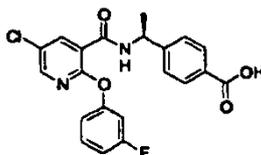
50

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-cianofenoxi)nicotínico (etapa 1) y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 3 del Ejemplo 44):
55 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,98-7,95 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,64-7,38 (6H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 1,61-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 476 (M - H)⁻.

ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,64-7,39 (6H, m), 5,39 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 422 (M + H)⁺, 420 (M - H)⁻.

EJEMPLO 4810 ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICOETAPA 1. 4-((1S)-1-([2,5-Dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

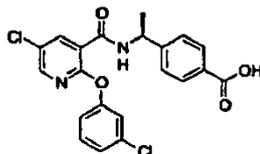
15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 45 a partir de ácido 2,5-dicloronicotínico y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,40-5,30 (1H, m), 3,92 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 353 (M + H)⁺, 351 (M - H)⁻.

20 ETAPA 2. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

Una mezcla de 4-((1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1, 177 mg, 0,50 mmoles), 3-fluorofenol (224 mg, 2,0 mmoles) y bicarbonato sódico (105 mg, 1,25 mmoles) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 ml) se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) proporcionando 180 mg (84%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,07-7,98 (3H, m), 7,47-7,37 (3H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 6,98-6,88 (2H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

35 A una disolución con agitación de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2, 180 mg, 0,42 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2 N acuoso. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N (2 ml). La mezcla acuosa se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. Los sólidos residuales se recrystalizaron en acetato de etilo proporcionando 103 mg (60%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,08-8,05 (3H, m), 7,47-7,40 (3H, m), 7,07-6,91 (3H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,1 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻.

45 **EJEMPLO 49**ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO50 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 48 a partir de 4-((1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-clorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05-7,97 (3H, m), 7,45-7,37 (3H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,21-7,18 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 5,42-5,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 445 (M

+ H)⁺, 443 (M - H)⁻.

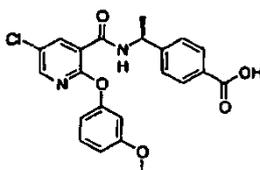
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,08-8,03 (3H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,33-7,30 (1H, m), 7,21-7,20 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 5,38 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻.

10

EJEMPLO 50

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-METOXIFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



15

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-metoxifenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *tert*-butilo

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 sustituyendo 3-fluorofenol por 3-metoxifenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,18-8,15 (2H, m), 7,96-7,94 (2H, m), 7,41-7,34 (3H, m), 6,88-6,84 (1H, m), 6,76-6,70 (2H, m), 5,40-5,31 (1H, m), 3,83 (3H, s), 1,69-1,57 (12H, m); EM (ESI) m/z 483 (M + H)⁺, 481 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

25

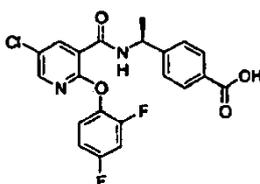
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,20-8,16 (2H, m), 8,07-8,05 (2H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,88-6,85 (1H, m), 6,76-6,70 (2H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 3,83 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻.

30

EJEMPLO 51

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(2,4-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

35



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,4-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05-7,98 (3H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35-7,27 (1H, m), 7,06-6,93 (2H, m), 5,442-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 447 (M + H)⁺, 445 (M - H)⁻.

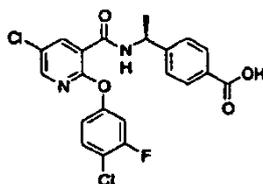
45

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

50 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09-8,02 (3H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,36-7,28 (1H, m), 7,06-6,94 (2H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻.

EJEMPLO 52

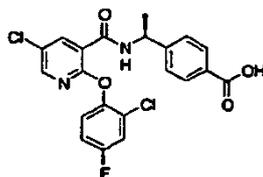
55

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-CLORO-3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO5 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 sustituyendo 3-fluorofenol por 4-cloro-3-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,98-7,94 (2H, m), 7,91-7,89 (1H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,41-7,38 (2H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, m), 5,41-5,30 (1H, m), 1,60-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 7,94-7,92 (1H, m), 7,52-7,44 (3H, m), 7,04 (1H, dd, J = 9,2, 2,7 Hz), 6,93 (1H, ddd, J = 8,6, 2,7, 1,4 Hz), 5,43-5,35 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻.

20 **EJEMPLO 53**ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(2-CLORO-4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO

25

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

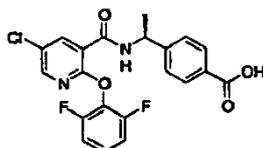
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2-cloro-4-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04-7,98 (2H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 5,45-5,33 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 463 (M + H)⁺, 461 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

35

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13-8,05 (4H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,34-7,26 (2H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 5,45-5,35 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻.

40

EJEMPLO 54ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(2,6-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO

45

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,6-difluorofenol: RMN ¹H

50

(CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05-7,94 (3H, m), 7,48-7,42 (2H, m), 7,33-7,23 (1H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 5,45-5,33 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 447 (M + H)⁺, 445 (M - H)⁻.

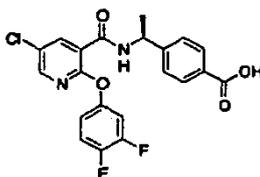
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13-8,06 (3H, m), 8,00-7,91 (1H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 7,34-7,23 (1H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 5,45-5,35 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻.

EJEMPLO 55

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3,4-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

15



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de *tert*-butilo

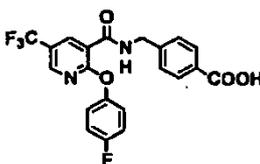
20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 sustituyendo 3-fluorofenol por 3,4-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,91 (3H, m), 7,41-7,38 (2H, m), 7,30-7,20 (H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,36 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 1,61-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 489 (M + H)⁺, 487 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 7,99-7,96 (1H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,31-7,21 (1H, m), 7,09-7,02 (1H, m), 6,94-6,88 (1H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻.

EJEMPLO 56

ÁCIDO 4-[[[2-(4-FLUOROFENOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



ETAPA 1. 2-(4-Fluorofenoxi)-5-yodonicotinato de metilo

40

A una disolución de 4-fluorofenol (224 mg, 2,0 mmoles) en DMF (5,0 ml) se añadió hidruro de sodio (48 mg, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min se añadió 2-cloro-5-yodonicotinato de metilo (*J. Org. Chem.* 1989, 54, 3618, 594 mg, 2,0 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Entonces la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato de sodio). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) proporcionando 644 mg (86%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,41 (1H, s), 7,09 (4H, d, J = 6,2 Hz), 3,95 (3H, s); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

ETAPA 2. 2-(4-Fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo

Una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-yodonicotinato de metilo (etapa 1, 373 mg, 1,0 mmol), trifluoroacetato de sodio (1,36 g, 10 mmoles) y yoduro de cobre (I) (960 mg, 5,0 mmoles) en 1-metil-pirrolidina (8,0 ml) se agitó a 160 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron

(sulfato de sodio). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó revelando en placa de CCF con hexano/acetato de etilo (1/1) proporcionando 32 mg (10%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,5 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,99 (3H, s); EM (ESI) m/z 316 (M + H)⁺.

5 ETAPA 3. Ácido 2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico

Una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (etapa 2, 32 mg, 0,10 mmoles) y disolución acuosa 4,0 M de hidróxido de litio (1,0 ml, 4,0 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y dioxano (10 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor de pH se ajustó a 4,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron proporcionando 29 mg (99%) del compuesto del título: EM (ESI) m/z 256 (M - 45).

15 ETAPA 4. 4-[[[2-(4-Fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico (etapa 3) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,45 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (3H, s); EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺.

20

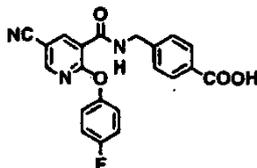
ETAPA 5. Ácido 4-[[[2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 56 a partir de 4-[[[2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,46 (1H, s), 8,22 (2H, s a), 7,45 (2H, s a), 7,23-7,10 (4H, m), 4,80 (2H, d, J = 6,8 Hz); EM (ESI) m/z 435 (M + H)⁺, 433 (M - H)⁺.

25

EJEMPLO 57

30 ÁCIDO 4-[[[5-CIANO-2-(4-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



ETAPA 1. 5-Bromo-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

35

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 56 a partir de 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (J. Org. Chem. 1989, 54, 3618-3624) y 4-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,95 (3H, s); EM (ESI) m/z 326 (M + H)⁺.

40 ETAPA 2. 5-Ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (etapa 1, 163 mg, 0,50 mmoles), cianuro de sodio (49 mg, 1,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmoles) y yoduro de cobre (9,5 mg, 0,05 mmoles) en propionitrilo (4,0 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h con agitación. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite[®]. El filtrado se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó revelando en placa de CCF con hexano/acetato de etilo (3/1) proporcionando 97 mg (71%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,5 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,12 (2H, s), 3,99 (3H, s); EM (ESI) m/z 272 (M⁺).

45

50 ETAPA 3. Ácido 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 56 a partir de 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (4H, d, J = 6,3 Hz); EM (ESI) m/z 259 (M + H)⁺, 257 (M - H)⁺.

55

ETAPA 4. 4-[[[5-Ciano-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 3) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,91 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,12 (4H, m),

60

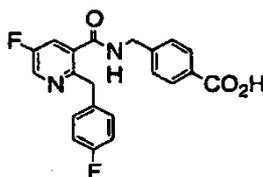
4,78 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,91 (3H, s); EM (ESI) m/z 406 (M + H)⁺, 404 (M + H)⁺.

ETAPA 5. Ácido 4-[[[5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoico

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 56 a partir de 4-[[[5-ciano-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,10 (4H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,7 Hz); EM (ESI) m/z 392 (M + H)⁺, 390 (M - H)⁺.

10 **EJEMPLO 58**

ÁCIDO 4-[[[5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]METIL]BENZOICO



15

ETAPA 1. 5-Fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo

Se trató ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (1,00 g, 5,70 mmoles) con disolución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en hexano (5,70 ml, 11,4 mmoles), metanol (4 ml) y diclorometano (14 ml) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con ácido acético y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) proporcionando 0,78 g (72%) de los compuestos del título como un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 7,6, 3,1 Hz), 3,98 (3H, s).

20 ETAPA 2. 5-Fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo

25

A una disolución con agitación de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (etapa 1, 350 mg, 1,85 mmoles) y diclorobis[trifenilfosfina]níquel (II) (362 mg, 0,55 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una disolución 0,5 M de cloruro de 4-fluorobencilcinc en tetrahidrofurano (5,54 ml, 2,77 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) proporcionando 439 mg (90%) de los compuestos del título como un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,6, 2,9 Hz), 7,26-7,19 (2H, m), 6,98-6,92 (2H, m), 4,52 (2H, s), 3,89 (3H, s); EM (ESI) m/z 264 (M + H)⁺.

30

35 ETAPA 3. Ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo (etapa 2): EM (ESI) m/z 250 (M + H)⁺.

40

ETAPA 4. 4-[[[5-Fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 3) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,49 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 7,9, 2,8 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 4,6, 4,0 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 6,93-6,86 (2H, m), 6,08 (1H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,29 (2H, s), 3,92 (3H, s); EM (ESI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻.

45 ETAPA 5. Ácido 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoico

50

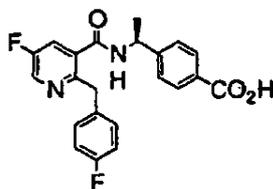
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[[[5-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo (etapa 4): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,20 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18-7,14 (2H, m), 7,02 (2H, dd, J = 8,8, 8,6 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,20 (2H, s); EM (ESI) m/z 383 (M + H)⁺, 381 (M - H)⁻.

55

EJEMPLO 59

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[[5-FLUORO-2-(4-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO

60



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5S)-Fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]aminoetil]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 3 del Ejemplo 58) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,59 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,09 (2H, m), 7,03-6,96 (2H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,08 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5S)-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]aminoetil]benzoico

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-((5S)-fluoro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]aminoetil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-6,96 (4H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,09 (1H, d, J = 13,9 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻.

20 EJEMPLO 60

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5S)-CLORO-2-(4-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



25

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo

A una disolución con agitación de 2,5-dicloronicotinato de metilo (Journal of Chemical and Engineering Data 1981, 26, 332, 350 mg, 1,70 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (196 mg, 0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió una disolución 0,5 M de cloruro de 4-fluorobencilcinc en tetrahidrofurano (4,08 ml, 2,04 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (6/1) proporcionando 416 mg (88%) de los compuestos del título como un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,24-7,20 (2H, m), 6,96-6,90 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,89 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(4-fluorobencil)nicotínico

40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(4-fluorobencil)nicotinato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,73 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,24-7,04 (4H, m), 3,35 (2H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5S)-Cloro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]aminoetil]benzoato de metilo

45

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96-7,92 (3H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-6,96 (4H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,08 (1H, d, J = 14,0 MHz), 3,85 (3H, s), 1,42 (2H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-((5S)-cloro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il)carbonil]aminoetil]benzoico

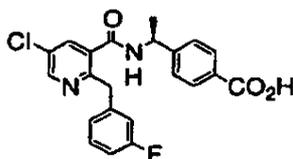
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-

{{[5-cloro-2-(4-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil}aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,95-7,90 (3H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-6,96 (4H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,09 (1H, d, J = 14,0 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻.

5

EJEMPLO 61

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



10

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-fluorobencil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo y 3-fluorobencilcloruro de cinc: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,26-6,84 (4H, m), 4,54 (2H, s), 3,89 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotinato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,34-7,26 (1H, m), 7,03-6,98 (3H, m), 4,48 (2H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)aminoetil]benzoato de metilo

25

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27-7,20 (1H, m), 7,02-6,89 (3H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻.

30

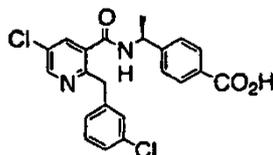
ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil)aminoetil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-{{[5-cloro-2-(3-fluorobencil)piridin-3-il]carbonil}aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28-7,20 (1H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 5,18-8,08 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,2 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 413 (M + H)⁺, 411 (M - H)⁻.

35

EJEMPLO 62

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLOROBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



45

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-clorobencil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo y 3-clorobencilcloruro de cinc: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,26-7,12 (4H, m), 4,52 (2H, s), 3,89 (3H, s).

50

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotinato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,32-7,13 (4H, m), 4,47 (2H, s).

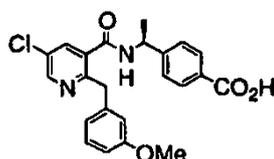
55

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98-7,92 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,18 (3H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,12 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,85 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98-7,90 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,24-7,19 (3H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,12 (1H, d, J = 13,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 63ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-METOXIBENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICOETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-metoxibencil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo y 3-metoxibencilcloruro de cinc: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,83-6,70 (3H, m), 4,53 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,75 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-metoxibencil)nicotínico

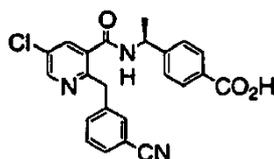
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-metoxibencil)nicotinato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,18-7,13 (1H, m), 6,75-6,71 (3H, m), 4,34 (2H, s), 3,69 (3H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-metoxibencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-metoxibencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,15 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94-7,90 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,74-6,63 (3H, m), 5,18-5,08 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,09 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,66 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 439 (M + H)⁺, 437 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxibencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxibencil)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,94-7,88 (3H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,74-6,64 (3H, m), 5,19-5,09 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,10 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,66 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻.

EJEMPLO 64ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CIANO-BENCIL)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

55

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-cianobencil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 58 a partir de 2,5-dicloronicotinato de metilo y bromuro de 3-cianobencilcinc: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,58-7,34 (4H, m), 4,57 (2H, s), 3,91 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotínico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotinato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,55-7,46 (2H, m), 4,52 (2H, s).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({[5-Cloro-2-(3-cianobencil)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-cianobencil)nicotínico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05-8,02 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,27 (6H, m), 6,01 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,32-5,23 (1H, m), 4,30 (2H, s), 3,93 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M - H)⁻.

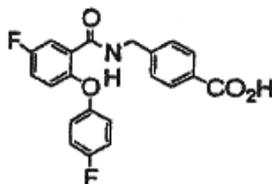
20

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cianobencil)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cianobencil)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,20 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,40 (6H, m), 5,18-5,08 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,17 (1H, d, J = 14,4 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 420 (M + H)⁺, 418 (M - H)⁻.

EJEMPLO 65

30

ÁCIDO 4-({[5-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO}METIL)BENZOICOETAPA 1. 4-({[5-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino}metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (Anales de la Asociación Química Argentina 1985, 73, 509) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,14-7,03 (3H, m), 6,96-6,92 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 9,2, 4,4 Hz), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,91 (3H, s); EM (ESI) m/z 398 (M + H)⁺, 396 (M - H)⁻.

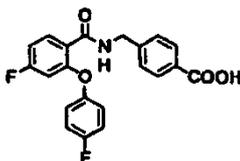
40

ETAPA 2. Ácido 4-({[5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino}metil)benzoico

45 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-({[5-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino}metil)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,94 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,37-7,19 (5H, m), 7,08-6,99 (3H, m), 4,47 (2H, d, J = 5,9 Hz); EM (ESI) m/z 384 (M + H)⁺, 382 (M - H)⁻.

EJEMPLO 66

50

ÁCIDO 4-({[4-FLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO}METIL)BENZOICO

ETAPA 1. Ácido 4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico

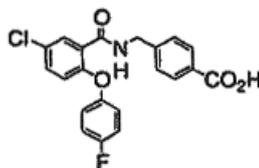
Una mezcla ácido de 2-cloro-4-fluorobenzoico (1,74 g, 10 mmoles), 4-fluorofenol (2,24 g, 20 mmoles), cobre (50 mg, 0,78 mmoles), yoduro de cobre (I) (50 mg, 0,28 mmoles), carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) y piridina (0,40 ml, 5,0 mmoles) en agua (6,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 h con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El valor de pH del filtrado se ajustó a 9,0 mediante la adición de disolución acuosa 2 M de carbonato sódico. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron proporcionando 29 mg (99%) del compuesto del título: EM (ESI) m/z 250 (M⁺).

ETAPA 2. 4-([4-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99-7,99 (2H, m), 7,38-7,28(4H, m), 7,12-7,00 (4H, m), 6,41 (1H, dd, J = 2,7, 8,1 Hz), 4,63 (2H, s), 3,86 (3H, s); EM (ESI) m/z 398 (M + H)⁺, 396 (M + H)⁺.

ETAPA 3. Ácido 4-([4-Fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-([4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (1H, t, J = 8,7 Hz), 8,04 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17-7,03 (4H, m), 6,92 (1H, dt, J = 2,5, 8,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,75 (2H, d, J = 5,7 Hz); EM (ESI) m/z 384 (M + H)⁺, 382 (M - H)⁻.

EJEMPLO 67ÁCIDO 4-([5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)METIL) BENZOICOETAPA 1. 5-Cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo

A una disolución con agitación de 4-fluorofenol (1,60 g, 14,3 mmoles) e hidruro de sodio (0,34 g, 14,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se añadió una disolución de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (2,70 g, 14,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua (150 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20:1) proporcionando 2,60 g (65%) de los compuestos del título como aceite ligeramente amarillo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,06-6,85 (5H, m), 3,84 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico

Una mezcla de 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1, 2,60 g, 9,26 mmoles), tetrahidrofurano (20 ml), metanol (20 ml) e hidróxido sódico 2 N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando 2,41 g (98%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,14-7,02 (4H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz); EM (ESI) m/z 265 (M - H)⁻.

ETAPA 3. 4-([5-Cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,97-7,94 (3H, m), 7,36-7,32 (3H, m), 7,11-6,96 (4H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (3H, s); EM (ESI) m/z 414 (M + H)⁺, 412 (M - H)⁻.

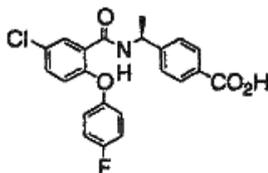
ETAPA 4. Ácido 4-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)metil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-([5-

cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,98 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,36-7,08 (6H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,9 Hz); EM (ESI) m/z 400 (M + H) $^+$, 398 (M - H) $^-$.

5 EJEMPLO 68

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



10

ETAPA 1. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2 del Ejemplo 67) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,36-7,29 (3H, m), 7,23-6,96 (4H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,32 (1H, dq, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 428 (M + H) $^+$, 426 (M - H) $^-$.

15

ETAPA 2. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

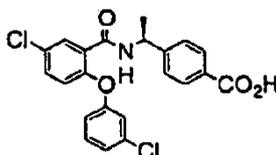
20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,38-7,32 (3H, m), 7,14-6,98 (4H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,34 (1H, dq, J = 7,3, 7,0 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 414 (M + H) $^+$, 412 (M - H) $^-$.

25

EJEMPLO 70

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



30

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3-clorofenol: RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 7,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,25-6,80 (5H, m), 3,81 (3H, s).

35

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,14-6,80 (5H, m).

40

ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

45

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,93 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,42-7,19 (5H, m), 6,97-6,81 (3H, m), 5,32 (1H, dq, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz).

50

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

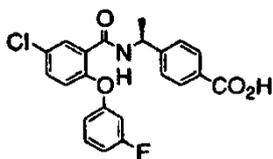
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61-7,54 (2H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,19-6,91 (4H, m), 5,03 (1H, dq, J = 7,9, 7,0 Hz),

55

1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 430 (M + H)⁺, 428 (M - H)⁻.

EJEMPLO 71

5 ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



10 ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,31-7,06 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,83-6,61 (3H, m), 3,81 (3H, s).

15 ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,85 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,42-7,33 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz); 6,98-6,90 (1H, m), 6,84-6,71 (2H, m).

20

ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

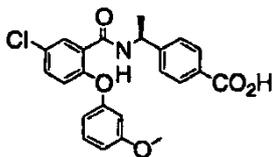
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,42-7,26 (4H, m), 6,94-6,88 (2H, m), 6,74-6,65 (2H, m), 5,28 (1H, dq, J = 7,4, 7,3 Hz), 3,90 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz).

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,43-7,29 (4H, m), 6,95-6,89 (2H, m), 6,75-6,67 (2H, m), 5,29 (1H, dq, J = 8,4, 7,0 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 414 (M + H)⁺, 412 (M - H)⁻.

35 **EJEMPLO 72**

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-METOXIFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



40

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3-metoxifenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,67-6,64 (1H, m), 6,53-6,49 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s).

ETAPA 2. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de metilo (etapa 1, 220 mg, 0,75 mmoles) e hidróxido sodico 2 N (2 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se evaporó dando 168 mg (80%) del ácido carboxílico correspondiente. Este ácido se usó para la siguiente reacción sin más purificación. A una disolución con agitación de este ácido (168 mg, 0,60 mmoles) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5, 143 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (172 mg, 0,90 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBT) (137 mg, 0,90 mmoles) y trietilamina (91 ul).

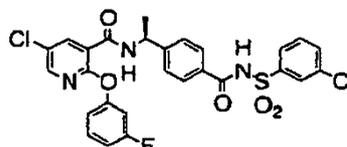
Después de agitarse durante la noche, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) proporcionando 245 mg (93%) de los compuestos del título como un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,94-7,86 (3H, m), 7,38-7,25 (4H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,77-6,73 (1H, m), 6,57-6,52 (2H, m), 5,29 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,78 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 3. Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,9, 7,0 MHz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,74-6,71 (1H, m), 6,58-6,52 (2H, m), 5,06 (1H, dq, J = 7,0 Hz), 3,72 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 426 (M + H)⁺, 424 (M - H)⁻.

EJEMPLO 79

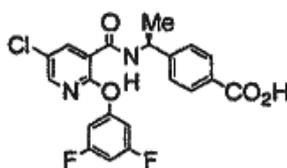
5-CLORO-N-((1S)-1-[4-((3-CLOROFENIL)SULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL}-2-(3-FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA



A una disolución con agitación de ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico (200 mg, 0,48 mmoles) en diclorometano seco (5 ml) bajo argón se añadió 3-clorobencenosulfonamida (105 mg, 0,55 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (67 mg, 0,55 mmoles) y finalmente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (105 mg, 0,55 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice (30 g) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (20/1) dando un producto deseado. La recristalización del producto en acetato de etilo proporcionó 68 mg (24%) de los compuestos del título como una aguja incolora: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,97-7,89 (2H, m), 7,80 (4H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29-7,19 (4H, m), 5,15 (1H, dq, J = 7,6, 7,0 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 80

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[5-CLORO-2-(3,5-DIFLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



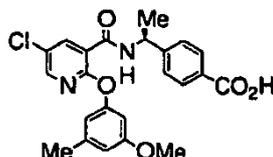
ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[[5-Cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3,5-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,83-6,69 (2H, m), 6,40-6,32 (2H, m), 6,25 (1H, s a), 5,39-5,30 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,59 (9H, s).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19-7,00 (3H, m), 5,22-5,11 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻.

EJEMPLO 81

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-METOXI-5-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO5 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3-metoxi-5-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,95 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,67 (1H, s), 6,55-6,51 (2H, m), 5,40-5,30 (1H, m), 3,80 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,58 (9H, s), 1,57 (3H, d, J = 6,8 Hz).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,64-6,57 (3H, m), 5,22-5,11 (1H, m), 3,73 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M - H)⁻.

20

EJEMPLO 82ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-(AMINOCARBONIL)-2-(3-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL]BENZOICO

25

ETAPA 1. 3-Bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 3-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,38-7,29 (1H, m), 6,96-6,72 (4H, m), 3,92 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoico

35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,40-7,32 (1H, m), 6,97-6,76 (4H, m).

ETAPA 3. 3-Bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzamida

40

Una mezcla de ácido 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 2, 550 mg, 1,77 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (430 mg, 2,65 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriarse hasta 0 °C se añadió lentamente disolución al 25% de amoníaco a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 M (100 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) dando 441 mg (80%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,36-7,27 (1H, m), 6,97-6,59 (6H, m).

50 ETAPA 4. 5-(Aminocarbonyl)-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 3-bromo-4-(3-fluorofenoxi)benzamida (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,36-7,27 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90-6,70 (3H, m), 6,31 (2H, s), 3,85 (3H, s); EM (ESI) m/z 290 (M + H)⁺.

55

ETAPA 5. Ácido 5-aminocarbonil-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-aminocarbonil-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 4): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,12-8,05 (2H, m), 7,47-7,37 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01-6,76 (3H, m); EM (ESI) m/z 276 (M + H)⁺, 274 (M - H)⁻.

ETAPA 6. 4-((1S)-1-([5-(Aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

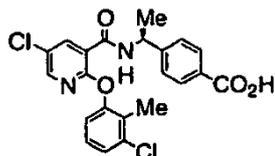
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-aminocarbonil-2-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 5) y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,42-7,27 (3H, m), 7,00-6,77 (5H, m), 6,12 (1H, s a), 5,32-5,22 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,51 (2H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 437 (M + H)⁺, 435 (M - H)⁻.

ETAPA 7. Ácido 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-(aminocarbonil)-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 6): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,38 (4H, m), 7,10-6,84 (4H, m), 5,13-5,04 (1H, m), 1,38 (2H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 423 (M + H)⁺, 421 (M - H)⁻.

EJEMPLO 83**ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO**

25

**ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-2-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, dd, J = 2,6, 0,7 Hz), 8,18-7,99 (4H, m), 7,44-7,34 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,45-5,35 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻.

35

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

Una mezcla de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2, 230 mg, 0,56 mmoles), *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 M (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) dando 191 mg (86%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46-7,15 (1H, m), 5,24-5,14 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

45

EJEMPLO 84**ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-PIRIDIN-2-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO**

50

**ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-

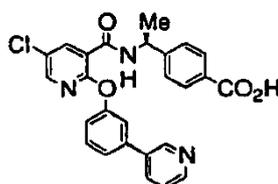
{{(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil}amino}etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-piridin-2-ilfenol (Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 1009): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,71-8,68 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,13 (1H, d; J = 2,8 Hz), 8,02-7,99 (2H, m), 7,92-7,81 (2H, m), 7,79-7,76 (2H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30-7,20 (2H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-
10 ((5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,67 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,85 (6H, m), 7,60-7,50 (3H, m), 7,40-7,27 (2H, m), 5,25-5,15 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻.

15 EJEMPLO 85

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3-PIRIDIN-3-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



20

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-
25 {{{(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil}amino}etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-piridin-3-ilfenol (J. Med. Chem. 1981, 24, 1475): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17-8,15 (2H, m), 8,02-7,99 (2H, m), 7,90-7,86 (1H, m), 7,62-7,36 (6H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

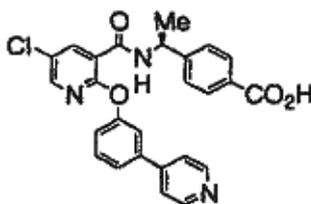
30

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-
35 ((5-cloro-2-(3-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,90 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,30-8,06 (3H, m), 7,89-7,81 (2H, m), 7,63-7,47 (6H, m), 7,27 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,25-5,15 (1H, m), 1,67 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻.

35

EJEMPLO 86

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3-PIRIDIN-4-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



40

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-
45 {{{(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil}amino}etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-piridin-4-ilfenol (J. Heterocycl. Chem. 1991, 28, 933): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,69 (2H, dd, J = 4,4, 1,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, s a), 8,00 (2H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz), 7,61-7,42 (7H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 488 (M + H)⁺, 486 (M - H)⁻.

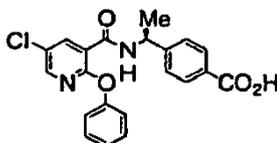
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-
50 ((5-cloro-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ

9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,65 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74-7,53 (7H, m), 7,34-7,31 (1H, m), 5,25-5,14 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻.

5 EJEMPLO 87

ÁCIDO 4-((1S)-1-((5-CLORO-2-FENOXIPIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL)BENZOICO



10

ETAPA 1. 4-((1S)-1-((5-Cloro-2-fenoxipiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-
 15 {[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y fenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,50-7,41 (4H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 5,42-5,33 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il)carbonil)amino)etil)benzoico

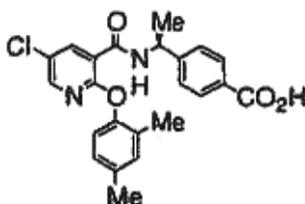
20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-
 {[(5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,27-7,18 (3H, m), 5,22-5,13 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 397 (M + H)⁺, 395 (M - H)⁻.

25

EJEMPLO 88

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(2,4-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



30

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

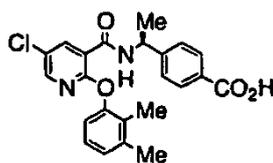
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-
 35 {[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,4-dimetilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,02-7,98 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26-7,09 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,45-5,36 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 439 (M + H)⁺, 437 (M - H)⁻.

40 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-
 45 {[(5-cloro-2-(2,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino}etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,09-6,95 (3H, m), 5,24-5,14 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻.

EJEMPLO 89

50 ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(2,3-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,3-dimetilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02-7,99 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,13 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,46-5,36 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz).

10

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

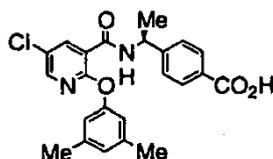
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de RMN ¹H 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,16-7,05 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,24-5,15 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻.

15

EJEMPLO 90

20

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3,5-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,5-dimetilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, dd, J = 2,6, 0,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, s), 6,77 (2H, s), 5,42-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,36 (6H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,1 Hz).

30

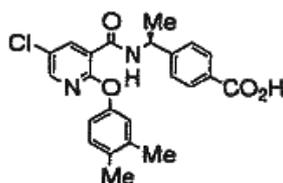
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,86 (1H, s), 6,78 (2H, s), 5,21-5,12 (1H, m), 2,27 (6H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻.

40

EJEMPLO 91

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3,4-DIMETILFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



45

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,4-dimetilfenol: RMN ¹H

50

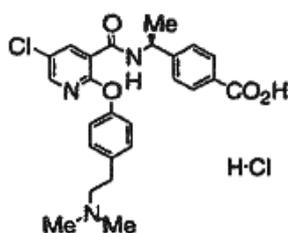
(CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,97-6,87 (2H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,29 (6H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,1 Hz).

5 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-d₆) 8,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,97-6,89 (2H, m), 5,22-5,12 (1H, m), 2,22 (6H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 425 (M + H)⁺, 423 (M - H)⁻.

EJEMPLO 92

15 CLORHIDRATO DE ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[2-(DIMETILAMINO)ETIL]FENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



20 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[2-(dimetilamino)etil]fenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

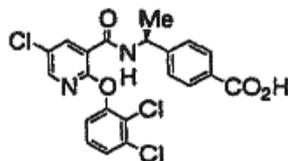
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 4-[2-(dimetilamino)etil]fenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02-7,98 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33-7,30 (2H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 5,39-5,30 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,87-2,82 (2H, m), 2,63-2,58 (2H, m), 2,33 (6H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz).

ETAPA 2. Clorhidrato de ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[2-(dimetilamino)etil]fenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[2-(dimetilamino)etil]fenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1) y luego se convirtió en la sal de clorhidrato con disolución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,22-5,12 (1H, m), 3,29-3,25 (2H, m), 3,04-2,99 (2H, m), 2,80 (6H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 468 (M + H)⁺, 466 (M - H)⁻.

EJEMPLO 93

40 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(2,3-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,3-diclorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10-7,99 (4H, m), 7,48-7,21 (5H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,1 Hz).

50 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,79 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,41 (5H, m), 5,24-5,15 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻.

5

EJEMPLO 94

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(2,4-DICLOROFENOXY)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



10

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2,4-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,4-diclorofeno: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09-7,99 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,44-5,34 (1H, m), 3,89 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz).

15

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

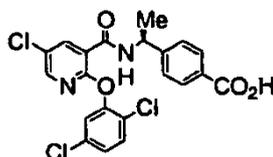
20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55-7,44 (4H, m), 5,24-5,14 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻.

25

EJEMPLO 95

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(2,5-DICLOROFENOXY)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



30

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2,5-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2,5-diclorofeno: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,27-7,99 (3H, m), 7,46-7,43 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz).

35

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,5-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

40

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,5-diclorofenoxy)piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,61 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 5,25-5,15 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻.

45

EJEMPLO 96

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3,4-DICLOROFENOXY)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO

50



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,4-diclorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 5,42-5,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz).

10

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

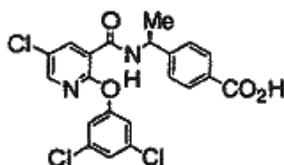
- El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 5,22-5,13 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻.

15

EJEMPLO 97

20

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3,5-DICLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo

- El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3,5-diclorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 1,8 Hz), 5,41-5,31 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz).

30

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico

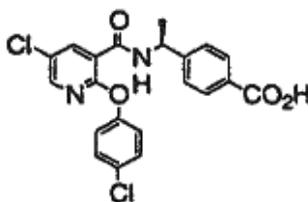
- El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52-7,49 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 1,8 Hz), 5,22-5,12 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 465 (M + H)⁺, 463 (M - H)⁻.

35

EJEMPLO 98

40

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(4-CLOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



45

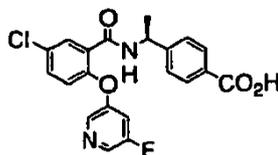
El compuesto del título se preparó según el procedimiento de dos etapas descrito en la etapa 2 y 3 del Ejemplo 45. En primer lugar, 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 4-clorofenol. A continuación, el producto en bruto se convirtió en el ácido carboxílico

correspondiente: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,11-8,02 (3H, m), 7,50-7,39 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,44-5,31 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 431 (M + H) $^+$, 429 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 99

5

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)OXI]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



10 ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 5-fluoropiridin-3-ol: EM (ESI) m/z 282 (M + H) $^+$.

15 ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoico

A una disolución de 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoato de metilo (80 mg, 0,28 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (2,5 ml). El precipitado se recogió por filtración proporcionando 61 mg (80%) del compuesto del título: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,24 (1H, s a), 8,19 (1H, s a), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, td, J = 9,4, 2,2 Hz).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-({5-Cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,38-7,25 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (1H, td, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,38-5,25 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz).

30

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoil}amino)etil]benzoico

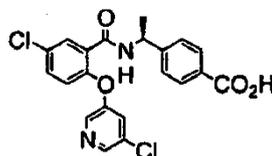
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,36-7,26 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,98-6,90 (2H, m), 5,36-5,20 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz); EM (ESI) m/z 415 (M + H) $^+$, 413 (M - H) $^-$.

35

EJEMPLO 100

40

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXI]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



45 ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento de dos etapas descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 y la etapa 2 del Ejemplo 99. En primer lugar, 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo se hizo reaccionar con 5-cloropiridin-3-ol. A continuación, el producto en bruto se hidrolizó al ácido carboxílico correspondiente: RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz).

50

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo

55 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del

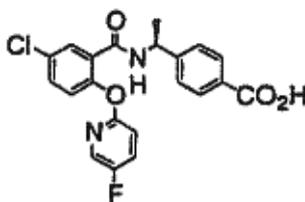
Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,37-7,28 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,5, 2,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,37-5,22 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz).

5 ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoil}amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]benzoil}amino)etil]benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,37-7,29 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,6, 2,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,37-5,23 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻.

EJEMPLO 101

15 ÁCIDO 4-[(1S)-1-({5-CLORO-2-[(5-FLUOROPIRIDIN-2-IL)OXI]BENZOIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



20 ETAPA 1. 5-Cloro-2-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,35 g, 12,6 mmoles), 2-cloro-5-nitropiridina (2,00 g, 12,6 mmoles) y carbonato de potasio (5,23 g, 37,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla acuosa se extrajo con una mezcla (3/1) de acetato de etilo y tolueno. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) proporcionando 3,79 g (97%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,94 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,73 (3H, s).

30 ETAPA 2. 2-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-5-clorobenzoato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo (etapa 1, 1,59 g, 5,2 mmoles) y 5% de paladio sobre carbono activo (149 mg) en acetato de etilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite[®] y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50/1) proporcionando 301 mg (21%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,74 (3H, s), 3,49 (2H, s a).

40 ETAPA 3. 5-Cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo

A una disolución de nitrito de sodio (224 mg, 3,25 mmoles) en agua (5 ml) se añadió 2-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-5-clorobenzoato de metilo (907 mg, 3,25 mmoles) y ácido tetrafluorobórico al 48% en agua (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida a temperatura ambiente. A los sólidos de tetrafluoroborato se añadieron clorobenceno (5 ml) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (8/1) proporcionando 382 mg (42%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,59-7,41 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,9, 3,5 Hz), 3,72 (3H, s).

ETAPA 4. Ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoico

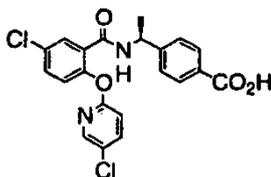
A una disolución de 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo (204 mg, 0,72 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió disolución acuosa 2 M de hidróxido sodico (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Entonces la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (2 ml). Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida proporcionando 184 mg (95%) del compuesto del título: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,02 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,85-7,66 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz).

ETAPA 5. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoico (etapa 5) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,39 (2H, m), 7,35-7,21 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,9, 3,3 Hz), 5,31-5,17 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

ETAPA 6. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05-7,93 (4H, m), 7,52-7,40 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,9, 3,5 Hz), 5,34-5,19 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 415 (M + H)⁺, 413 (M - H)⁻.

EJEMPLO 102ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[(5-CLOROPIRIDIN-2-IL)OXI]BENZOIL)AMINO)ETIL]BENZOICOETAPA 1. 5-Cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo

A una disolución de 2-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-5-clorobenzoato de metilo (etapa 2 del Ejemplo 101, 1,00 g, 3,6 mmoles) en ácido clorhídrico 0,66 M (11 ml) se añadió nitrito de sodio (252 mg, 3,6 mmoles) en agua (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla se añadió gota a gota a una suspensión con agitación de cloruro de cobre (II) (1,21 g, 9,0 mmoles) en acetona (18 ml) y agua (5,4 ml). El conjunto se agitó a 50 °C durante 30 min. Entonces la mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió disolución de amoníaco. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20/1) proporcionando 347 mg (32%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,72 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,7 MHz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz).

ETAPA 3. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo

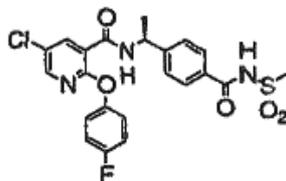
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,28-5,16 (1H, m), 3,91 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz).

ETAPA 4. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 99 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]benzoil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04-7,94 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,33-7,13 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,30-5,15 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 431 (M + H)⁺, 429 (M - H)⁻.

EJEMPLO 103

5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-[(1S)-1-(4-
[(METILSULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL]NICOTINAMIDA



Una mezcla de ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44, 250 mg, 0,60 mmoles), metanosulfonamida (60 mg, 0,63 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (139 mg, 0,73 mmoles) y dimetilaminopiridieno (78 mg, 0,63 mmoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40/1) proporcionando 292 mg (98%) del compuesto del título RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,52 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,16-8,02 (1H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,10 (4H, m), 5,44-5,28 (1H, m), 3,41 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 492 (M + H)⁺, 490 (M - H)⁻.

EJEMPLO 104

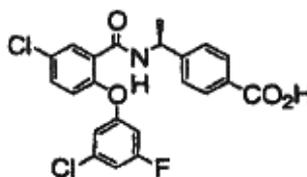
15 5-CLORO-N-((1S)-1-[4-((2-CLOROFENIL)SULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL}-2-(4-FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA



20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 2-clorobencenosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23-8,12 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,47-7,16 (5H, m), 7,15-7,01 (5H, m), 5,45-5,25 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz); EM (ESI) m/z 588 (M + H)⁺, 586 (M - H)⁻.

EJEMPLO 105

30 ÁCIDO 4-((1S)-1-[5-CLORO-2-(3-CLORO-5-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-((1S)-1-[5-Cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoato de metilo

35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento de tres etapas descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67, etapa 2 del Ejemplo 43 y etapa 3 del Ejemplo 1. En primer lugar, 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo se hizo reaccionar con 3-cloro-5-fluorofenol. A continuación, el producto en bruto se hidrolizó al ácido carboxílico correspondiente. Finalmente, el ácido carboxílico se condensó con clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93-6,86 (1H, m), 6,69 (1H, s, a), 6,53 (1H, td, J = 9,4, 2,2 Hz), 5,36-5,19 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz).

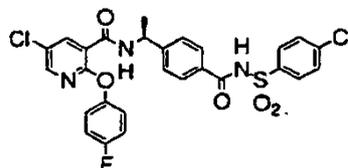
ETAPA 2. Ácido 4-((1S)-1-[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoico

45 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 43 a partir de 4-((1S)-1-[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94-6,88 (1H, m), 6,72-6,68 (1H, m), 6,53 (1H, td, J = 9,4, 2,2 Hz), 5,34-5,23 (1H, m), 1,50 (3H,

d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 448 (M + H)⁺, 446 (M - H)⁻.

EJEMPLO 106

5 5-CLORO-N-((1S)-1-[4-((4-CLOROFENIL)SULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL}-2-(4-FLUOROFENOXI)NICOTINAMIDA



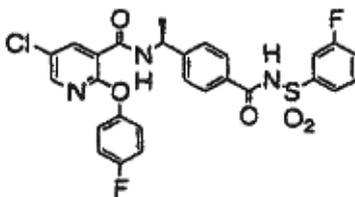
10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il]carbonyl]amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 4-clorobencenosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16-8,03 (1H, m), 8,08 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21-7,08 (4H, m), 5,39-5,24 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 7,4 Hz); EM (ESI) m/z 588 (M + H)⁺, 586 (M - H)⁻.

15

EJEMPLO 108

5-CLORO-2-(4-FLUOROFENOXI)-N-((1S)-1-[4-((3-FLUOROFENIL)SULFONIL)AMINO]CARBONIL)FENIL]ETIL}NICOTINAMIDA

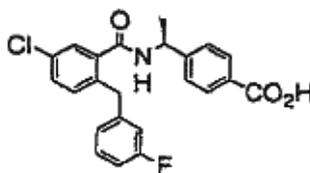
20



25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 103 a partir de ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il]carbonyl]amino]etil]benzoico (etapa 5 del Ejemplo 44) y 3-fluorobencenosulfonamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (1H, s a), 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14-8,08 (1H, m), 7,98-7,91 (1H, m), 7,89-7,81 (1H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61-7,50 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,30 (1H, m), 7,21-7,08 (4H, m), 5,37-5,24 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,8 Hz); EM (ESI) m/z 572 (M + H)⁺, 570 (M - H)⁻.

30 **EJEMPLO 112**

ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-(3-FLUOROBENCIL)BENZOIL]AMINO]ETIL)BENZOICO



35

ETAPA 1. 2-(Bromometil)-5-clorobenzoato de metilo

40 Una mezcla de 5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,13 g, 17,0 mmoles), N-bromosuccinimida (3,17 g, 17,8 mmoles), peróxido de benzoílo (0,41 g, 1,70 mmoles) y tetracloruro de carbono (80 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (60:1) proporcionando 1,13 g (25%) de los compuestos del título como un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 4,92 (2H, s), 3,96 (3H, s).

45

ETAPA 2. 5-Cloro-2-(3-fluorobencil)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (etapa 1, 300 mg, 1,14 mmoles) y

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (132 mg, 0,11 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 30 min. Entonces se añadió ácido 3-fluorofenilborónico (191 mg, 1,37 mmoles) y disolución 2 M de carbonato sódico (2,28 ml, 4,55 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con

5 ácido clorhídrico 1 M (30 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por CCF [hexano/acetato de etilo (8:1)] dando 107 mg (34%) del compuesto del título como un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,26-7,14 (2H, m), 6,91-6,79 (3H, m), 4,34 (2H, s), 3,84 (3H, s).

10 ETAPA 3. Ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,27-7,15 (2H, m), 6,92-6,80 (3H, m), 4,40 (3H, s).

15

ETAPA 4. 4-((1S)-1-[[5-Cloro-2-(3-fluorobencil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoico (etapa 3) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del

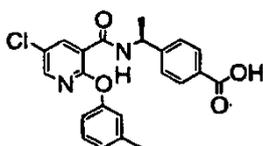
20 Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00-7,96 (2H, m), 7,36-7,14 (6H, m), 6,90-6,74 (3H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,20 (1H, dq, J = 7,3, 7,0 Hz), 4,12 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 426 (M + H)⁺, 424 (M - H)⁻.

ETAPA 5. Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoil]amino]etil)benzoico

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorobencil)benzoil]amino]etil)benzoato de metilo (etapa 4): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49-7,20 (6H, m), 7,00-6,92 (3H, m), 5,11 (1H, dq, J = 7,2, 7,2 Hz), 4,08 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,02 (1H, d, J = 14,8 Hz), 1,39 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 412 (M + H)⁺, 410 (M - H)⁻.

30 EJEMPLO 113

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[5-CLORO-2-(3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



35

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[[5-Cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-[[2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y *m*-cresol: EM (ESI) m/z

40 467 (M + H)⁺, 465 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,9 (1H, s a), 9,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,10-6,90 (3H, m), 5,30-5,05 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 411 (M + H)⁺, 409 (M - H)⁻.

50 EJEMPLO 114

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[[5-CLORO-2-(2,3-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



55

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 2,3-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,05-6,86 (3H, m), 6,72-6,60 (1H, m), 3,85 (3H, s).

5 ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,20-7,00 (2H, m), 6,95-6,70 (2H, m).

10

ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoico (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,44-7,31 (3H, m), 7,14-7,00 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,81-6,68 (1H, m), 5,33 (1H, dq, J = 7,4, 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

15

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

20

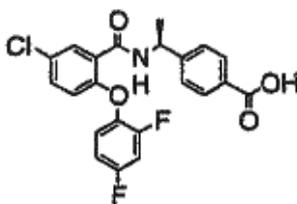
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,06 (3H, m), 6,85-6,72 (1H, m), 5,12-4,94 (1H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻.

25

EJEMPLO 115

ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(2,4-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO

30



ETAPA 1. 5-Cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo

35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 2,4-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,05-6,91 (2H, m), 6,89-6,80 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,85 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoico

40

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,11 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,18-7,07 (1H, m), 7,06-6,86 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,9 Hz).

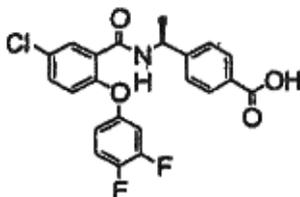
45 ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoico (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,80-7,70 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,14-6,87 (3H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,45-5,27 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

50

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

55 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,38 (5H, m), 7,26-7,03 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,17-5,00 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻.

EJEMPLO 116ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3,4-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO

5

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 3,4-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,11 (1H, q, J = 9,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,85-6,72 (1H, m), 6,71-6,59 (1H, m), 3,83 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoico

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, ddt, J = 8,7, 2,8, 0,7 Hz), 7,17 (1H, q, J = 9,2 Hz), 6,97-6,85 (2H, m), 6,80-6,70 (1H, m).

ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoyl]amino)etil)benzoato de metilo

20

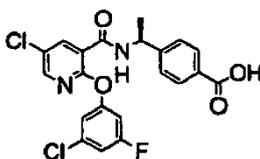
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoico (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,98-7,93 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,35-7,29 (2H, m), 7,14 (1H, q, J = 8,9 Hz), 6,88-6,78 (2H, m), 6,73-6,66 (1H, m), 5,31 (1H, dq, J = 7,4, 25 6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoyl]amino)etil)benzoico

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoyl]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,48-7,32 (3H, m), 7,17-7,03 (2H, m), 6,85-6,75 (1H, m), 5,13-4,93 (1H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻.

EJEMPLO 117

35

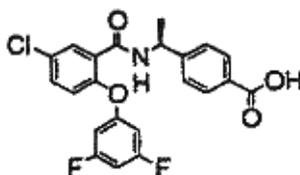
ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLORO-5-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO40 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3-cloro-5-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,88-7,80 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,02 (1H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 6,87-6,80 (1H, m), 5,43-5,27 (1H, m), 1,68-1,55 (12H, m); EM (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)⁻.

45

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

50 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,26 (1H, m), 7,25-7,11 (2H, m), 5,23-5,06 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3 Hz); EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻.

EJEMPLO 118ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3,5-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO

5

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-
10 fluorobenzoato de metilo y 3,5-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00-7,90 (1H, m), 7,55-7,47 (1H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,60-6,35 (3H, m), 3,81 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoico

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,65-6,40 (3H, m).

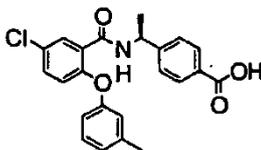
ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoyl]amino)etil)benzoato de metilo

20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoico (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz); 6,58-6,68 (1H, m), 6,48-6,38 (2H, m), 5,31 (1H, 25 dq, J = 7,9, 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoyl]amino)etil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-
30 {[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoyl]amino)etil}benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,9 (1H, s a), 8,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68-7,55 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-6,90 (1H, m), 6,70-6,58 (2H, m), 5,04 (1H, dq, J = 7,7, 6,9 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻.

35 **EJEMPLO 119**ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-METILFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO

40

ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-
45 fluorobenzoato de metilo y *m*-cresol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,96-6,87 (2H, m), 6,81-6,72 (2H, m), 3,83 (3H, s), 2,83 (3H, s).

ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-
50 (3-metilfenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,15 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,10-7,02 (1H, m), 6,93-6,85 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,37 (3H, s).

ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoyl]amino)etil)benzoato de metilo

55 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato

de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoico (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,86 (3H, m), 7,40-7,20 (4H, m), 7,07-6,98 (1H, m), 6,98-6,74 (3H, m), 5,38-5,20 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 424 (M + H)⁺, 422 (M - H)⁻.

5 ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino}etil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,02-6,90 (2H, m), 6,83-6,72 (2H, m), 5,11-4,96 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 410 (M + H)⁺, 408 (M - H)⁻.

EJEMPLO 120

15 ÁCIDO 4-((1S)-1-[[5-CLORO-2-(2,6-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO}ETIL)BENZOICO



ETAPA 1. 2-(2,6-Difluorofenoxi)-5-nitrobenzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (J. Org. Chem. 1990, 55, 2034) y 2,6-difluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,83 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,32-7,20 (1H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,98 (3H, s); EM (ESI) m/z 310 (M + H)⁺.

25 ETAPA 2. 5-Amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoato de metilo

Una suspensión de 2-(2,6-difluorofenoxi)-5-nitrobenzoato de metilo (etapa 1, 365 mg, 1,18 mmoles) y 5% de Pd/C (37 mg) en metanol (10 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. Después de filtración a través de una almohadilla de Celite[®], el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5/1 a 1/2) proporcionando 325 mg del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,21 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,12-6,88 (3H, m), 6,77 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,64-6,58 (1H, m), 3,87 (3H, s).

35 ETAPA 3. Ácido 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,25-7,12 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

40 ETAPA 4. Ácido 5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico

A una disolución de ácido 5-amino-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico (etapa 3, 234 mg, 0,88 mmoles) en ácido clorhídrico 6 N (2,6 ml) se añadió una disolución de nitrito de sodio (74 mg, 1,07 mmoles) en agua (0,5 ml) a 0 °C durante 15 min. La mezcla se añadió a una suspensión de cloruro de cobre (120 mg) en ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) proporcionando 210 mg (84%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,40-7,20 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 9,0 Hz).

50 ETAPA 5. 4-((1S)-1-[[5-Cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5) y ácido 5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoico (etapa 4): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83-7,74 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,23 (2H, m), 7,16-7,04 (2H, m), 6,67-6,61 (1H, m), 5,48-5,33 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺.

ETAPA 6. Ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil)benzoico

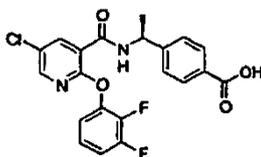
60 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-

{[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 5): RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,8 (1H, s a), 8,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,42-7,25 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,23-5,05 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M + H) $^+$, 430 (M - H) $^-$.

5

EJEMPLO 121

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(2,3-DIFLUOROFENOX)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



10

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil)benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-
15 {[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 2,3-difluorofenol: RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,98-7,92 (3H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 7,23-7,07 (3H, m), 5,43-5,32 (1H, m), 1,61-1,56 (12H, m); EM (ESI) m/z 489 (M + H) $^+$, 487 (M - H) $^-$.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil)benzoico

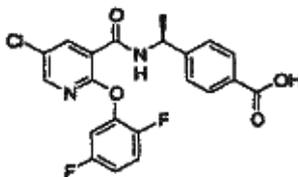
20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-
([5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil)benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 7,99-7,97 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,21-7,09 (3H, m), 5,44-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 433 (M + H) $^+$,
25 431 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 122

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(2,5-DIFLUOROFENOX)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

30



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil)benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-
35 {[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 2,5-difluorofenol: RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00-7,87 (3H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 7,25-7,11 (2H, m), 7,05-6,96 (1H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 1,61-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 489 (M + H) $^+$, 487 (M - H) $^-$.

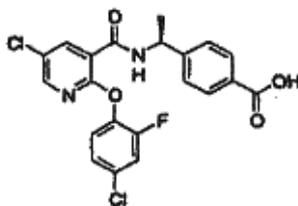
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-
([5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil)benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ^1H (CDCl $_3$) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 8,00-7,98 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,29-6,97 (3H, m), 5,43-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 433 (M + H) $^+$,
45 431 (M - H) $^-$.

EJEMPLO 123

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-CLORO-2-FLUOROFENOX)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

50



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

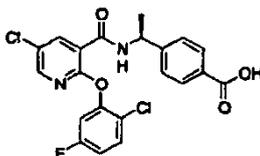
5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonyl)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-cloro-2-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,97-7,94 (3H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,31-7,21 (3H, m), 5,37 (1H, quint, J = 7,0 Hz), 1,61-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 503 (M - H)⁻.

10 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,08-9,06 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88-7,85 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 10,5,2,4 15 Hz), 7,53-7,34 (4H, m), 5,21-5,11 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻.

EJEMPLO 124

20 ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(2-CLORO-5-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

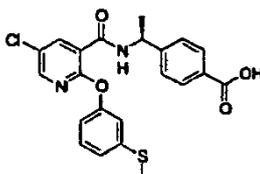
25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonyl)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 2-cloro-5-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,06-8,04 (1H, m), 7,97-7,94 (2H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 7,12-7,00 (2H, m), 5,43-5,32 (1H, m), 1,61-1,58 (12H, m); EM (ESI) m/z 505 (M + H)⁺, 30 503 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87-7,85 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,2, 5,9 Hz), 7,53-7,50 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 9,2, 3,0 Hz), 7,24-7,17 (1H, m), 5,22-5,13 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻.

40 EJEMPLO 125

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-[3-(METILTIO)FENOXI]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



45 **ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-[3-(metiltio)fenoxi]piridin-3-il)carbonyl)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonyl)amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 3-(metiltio)fenol (J.

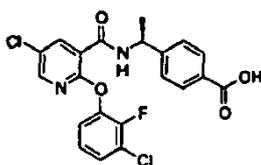
Amer. Chem. Soc. **1957**, 79, 717): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,13-8,10 (1H, m), 7,97-7,94 (2H, m), 7,41-7,34 (3H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 6,93-6,89 (1H, m), 5,41-5,31 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,60-1,57 (12H, m); EM (ESI) m/z 499.(M + H)⁺, 497 (M - H)⁻.

5 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[3-(metiltio)fenoxi]piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-[3-(metiltio)fenoxi]piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,16-8,13 (2H, m), 8,08-8,05 (2H, m), 7,47-7,44 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,21-7,17 (1H, m), 7,04-7,03 (1H, m), 6,93-6,89 (1H, m), 5,43-5,33 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)⁻.

EJEMPLO 126

15 ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-(3-CLORO-2-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



20 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-[(5-Cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

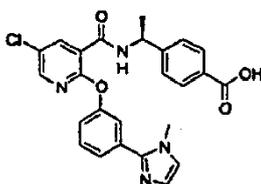
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-[(2,5-dicloropiridin-3-il)carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-2-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,03-8,00 (2H, m), 7,96-7,93 (1H, m), 7,45-7,35 (3H, m), 7,27-7,15 (2H, m), 5,43-5,35 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 463 (M + H)⁺, 461 (M - H)⁻.

25 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-[(5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 8,00-7,96 (1H, m), 7,49-7,46 (2H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,31-7,15 (2H, m), 5,45-5,34 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,8 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 449 (M + H)⁺, 447 (M - H)⁻.

35 **EJEMPLO 127**

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[(5-CLORO-2-[3-(1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)FENOXI]PIRIDIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



40

ETAPA 1. 2-(3-Metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol

Una mezcla de 3-yodoanisol (0,6 ml, 5 mmoles), 1-metil-2-(tributilestanil)-1H-imidazol (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 677, 2,5 g, 6 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (421 mg, 0,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60 °C durante 8 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y la mezcla básica se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 6). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml x 2) y se secaron (sulfato de sodio). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) proporcionando 724 mg (77%) del compuesto del título como aceite naranja pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39-7,33 (1H, m), 7,22-7,16 (2H, m), 7,13-7,12 (1H, m), 6,97-6,94 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,76 (3H, s); EM (ESI) m/z 189 (M + H)⁺.

ETAPA 2. 3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)fenol

55 A una disolución con agitación de 2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol (etapa 1, 724 mg, 3,8 mmoles) en

diclorometano (2 ml) se añadió una disolución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se vertió en disolución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida proporcionando 205 mg (31%) del compuesto del título como un sólido marrón pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,29-7,22 (2H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,83-6,78 (1H, m), 3,72 (3H, s); EM (ESI) m/z 175 (M + H)⁺, 173 (M-H)⁻.

ETAPA 3. 4-((1S)-1-((5-Cloro-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

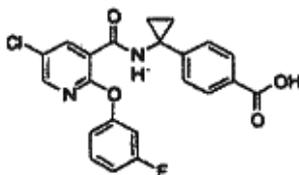
10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenol (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14-8,12 (2H, m), 8,01-7,99 (2H, m), 7,58-7,52 (3H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 7,13-7,12 (1H, m), 7,00-6,99 (1H, m), 5,42-5,32 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 491 (M + H)⁺, 489 (M - H)⁻.

15 ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-((5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-((5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il)carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,04 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 MHz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87-7,84 (2H, m), 7,56-7,50 (5H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 1,1 Hz), 5,24-5,13 (1H, m), 3,76 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 477 (M + H)⁺, 475 (M - H)⁻.

EJEMPLO 128

25 ÁCIDO 4-[1-((5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL)CARBONIL)AMINO]CICLOPROPIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico

30 A una disolución con agitación de 2,5-dicloronicotinato de metilo (J. Med. Chem. 1993, 36, 2676, 353 mg, 1,71 mmoles) y 3-fluorofenol (291 mg, 2,6 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadió carbonato de potasio (360 mg, 2,6 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se calentó a reflujo temperatura durante 16 h con destilación azeotrópica usando un aparato de Dean Stark. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida dando 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinato de metilo en bruto. 35 A una disolución con agitación del éster en bruto en metanol (10 ml) se añadió disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (10 ml). La mezcla ácida se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró proporcionando 448 mg (93%) del compuesto del título como sólidos blanquecinos: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,44 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,46-7,36 (1H, m), 7,07-6,89 (3H, m); EM (ESI) m/z 268 (M + H)⁺.

45 ETAPA 2. N-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 1) y [1-(4-bromofenil)ciclopropil]amina (Org. Lett. 2003, 5, 753): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,26 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,48-7,39 (3H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 50 7,08-6,90 (3H, m), 1,36 (4H, s); EM (ESI) m/z 461 (M + H)⁺, 459 (M - H)⁻.

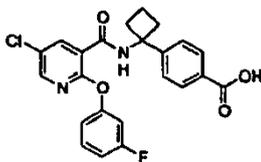
ETAPA 3. 4-[1-((5-Cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]ciclopropil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de N-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,30 (1H, s a), 8,17 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,98-7,95 (2H, m), 7,48-7,40 (1H, m), 7,32-7,29 (2H, m), 7,07-6,92 (3H, m), 3,90 (3H, s), 1,47-1,45 (4H, m); EM (ESI) m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-[1-((5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]ciclopropil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)ciclopropil]benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,26 (1H, s a), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 7,19-7,07 (3H, m), 1,36 (4H, s), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M - H)⁻.

5

EJEMPLO 129ÁCIDO 4-[1-({[5-CLORO-2-(3-FLUOROFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)CICLOBUTIL]BENZOICO

10

ETAPA 1. N-[1-(4-Bromofenil)ciclobutil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida

Una mezcla de ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarboxílico (200 mg, 0,78 mmoles), difenilfosforilazida (202 µl, 0,94 mmoles) y trietilamina (131 µl, 0,94 mmoles) en tolueno (3 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 3 h. Entonces se añadió una disolución de hidróxido de amonio (5 ml) a la mezcla de reacción y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se concentró dando [1-(4-bromofenil)ciclopropil]amina como un aceite negro. La amina en bruto se hizo reaccionar con ácido 5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotínico (etapa 1 del Ejemplo 128) según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,24 (1H, s a), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-6,92 (8H, m), 2,74-1,43 (6H, m); EM (ESI) m/z 475 (M + H)⁺, 473 (M - H)⁻.

20

ETAPA 2. 4-[1-({[5-Cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)ciclobutil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de N-[1-(4-bromofenil)ciclobutil]-5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)nicotinamida (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,30 (1H, s a), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04-8,01 (2H, m), 7,57-7,55 (2H, m), 7,49-7,41 (1H, m), 7,08-6,95 (3H, m), 3,90 (3H, s), 2,78-2,46 (4H, m), 2,22-2,11 (1H, m), 2,05-1,93 (1H, m); EM (ESI) m/z 455 (M + H)⁺, 453 (M - H)⁻.

25

30

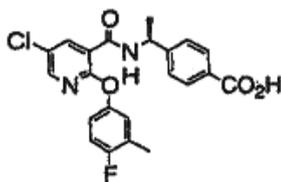
ETAPA 3. Ácido 4-[1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)ciclobutil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)ciclobutil]benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,32 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,08-8,05 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,49-7,41 (1H, m), 7,12-6,87 (3H, m), 2,80-2,56 (4H, m), 2,27-1,94 (2H, m), no se observó un pico de COOH; EM (ESI) m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M - H)⁻.

35

EJEMPLO 130

40

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-(4-FLUORO-3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)ETIL]BENZOICOETAPA 1. 4-[(1S)-1-({[5-Cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-({[2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-fluoro-3-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23-8,10 (2H, m), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15-6,90 (3H, m), 5,50-5,30 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,65-1,55 (3H, m), 1,58 (9H, s); EM (ESI) m/z 485 (M + H)⁺, 483 (M - H)⁻.

50

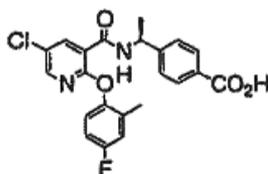
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-

5 CC(C)(C)OC(=O)NCCNC(=O)c1c(Cl)nc(Oc2cc(F)cc2)c1 ({{[5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,02 (3H, m), 5,18 (1H, dq, J = 7,8, 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

5 EJEMPLO 131

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-(4-FLUORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



10

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-({[5-Cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de *terc*-butilo

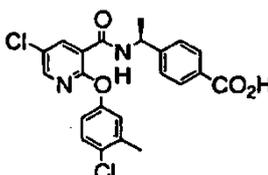
15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-{{[2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-fluoro-2-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,13-6,93 (3H, m), 5,39 (1H, dq, J = 7,6, 6,9 Hz), 2,12 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,58 (9H, s); EM (ESI) m/z 485 (M + H)⁺, 483 (M - H)⁻.

20 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-{{[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,87 (1H, s a), 9,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,02 (3H, m), 5,19 (1H, dq, J = 7,7, 7,0 Hz), 2,06 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 132

30 ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-(4-CLORO-3-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



35 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-({[5-Cloro-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoato de *terc*-butilo

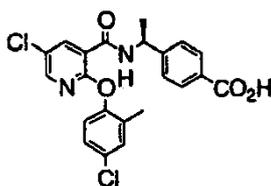
40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-{{[2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-cloro-3-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 MHz), 8,09 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,37 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 5,36 (1H, dq, J = 7,3, 7,0 Hz), 2,41 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,58 (9H, s); EM (ESI) m/z 501 (M + H)⁺, 499 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico

45 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-{{[5-cloro-2-(4-cloro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) S 12,88 (1H, s a), 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 5,17 (1H, dq, J = 7,9, 7,0 Hz), 2,33 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

50 EJEMPLO 133

ÁCIDO 4-[(1S)-1-({[5-CLORO-2-(4-CLORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL}AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 4-cloro-2-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,36 (1H, dq, J = 7,6, 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻.

10

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoico

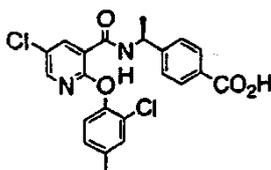
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,19 (1H, dq, J = 7,7, 7,2 Hz), 2,06 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

15

EJEMPLO 134

20

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(2-CLORO-4-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



25 ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(2-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 2-cloro-4-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,31 (1H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 5,39 (1H, dq, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻.

30

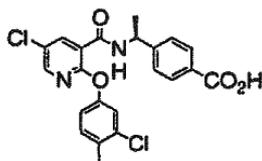
ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoico

35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,39 (1H, m), 7,34-7,18 (2H, m), 5,20 (1H, dq, J = 7,7, 6,9 Hz), 2,34 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

40

EJEMPLO 135

ÁCIDO 4-[(1S)-1-((5-CLORO-2-(3-CLORO-4-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



45

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-((5-Cloro-2-(3-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-((1S)-1-((2,5-dicloropiridin-3-il)carbonyl)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-4-metilfenol: RMN

50

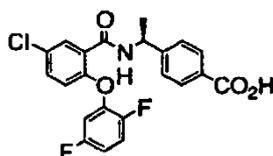
^1H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 5,37 (1H, dq, J = 7,3, 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 459 (M + H)⁺, 457 (M - H)⁻.

5 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ^1H (DMSO-*d*₆) δ 9,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 5,18 (1H, dq, J = 7,9, 7,2 Hz), 2,34 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,2 Hz); EM (ESI) m/z 445 (M + H)⁺, 443 (M - H)⁻.

EJEMPLO 136

15 ÁCIDO 4-((1S)-1-{[5-CLORO-2-(2,5-DIFLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO}ETIL)BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo

20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-fluorobenzoato de metilo y 2,5-difluorofenol: RMN ^1H (CDCl₃) δ 7,95 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,20-7,10 (1 H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85-6,73 (1H, m), 6,68-6,56 (1H, m), 3,85 (3H, s).

25 ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoato de metilo (etapa 1): EM (ESI) m/z 283 (M - H)⁻.

30 ETAPA 3. 4-((1S)-1-{[5-Cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoyl]amino}etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ^1H (CDCl₃) δ 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,45-7,32 (3H, m), 7,25-7,13 (1H, m), 6,97-6,82 (2H, m), 6,80-6,67 (1H, m), 5,33 (1H, dq, J = 7,4, 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 446 (M + H)⁺, 444 (M - H)⁻.

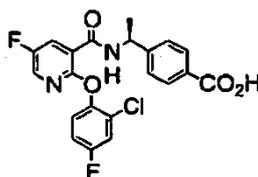
ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-{[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoyl]amino}etil)benzoico

40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-((1S)-1-{[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoyl]amino}etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ^1H (DMSO-*d*₆) δ 8,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,52-7,37 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,08-6,97 (1H, m), 6,96-6,86 (1H, m), 5,06 (1H, dq, J = 7,8, 6,9 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺, 430 (M - H)⁻.

45

EJEMPLO 137

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([2-(2-CLORO-4-FLUOROFENOXI)-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO



50

ETAPA 1. 4-((1S)-1-([2-Cloro-5-fluoropiridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 45 a partir de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ^1H

(CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,8, 2,9 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, m), 5,36 (1H, m), 3,92 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 6,9 Hz).

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-([2-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

5

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1) y 2-cloro-4-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (1H, dd, J = 8,1, 2,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,02-7,99 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 5,39 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz).

10

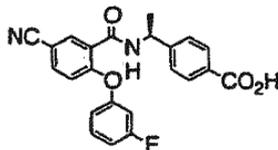
ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,7, 2,9 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 2,9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55-7,45 (1H, m), 7,31(1H, m), 5,20 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 433 (M + H)⁺, 431 (M - H)⁻.

EJEMPLO 138

20

ÁCIDO 4-[(1S)-1-[5-CIANO-2-(3-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO]ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 y 2 del Ejemplo 67 a partir de 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo y 3-fluorofenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,00-6,78 (4H, m).

30

ETAPA 2. 4-[(1S)-1-[5-Ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoico (etapa 1) y clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, s), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77-7,65 (2H, m), 7,47-7,34 (3H, m), 7,04-6,80 (4H, m), 5,35 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,8 Hz).

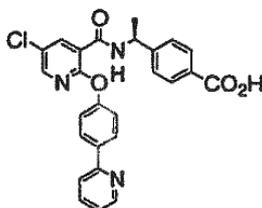
35

ETAPA 3. Ácido 4-[(1S)-1-[5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoico

40 A una disolución con agitación de 4-[(1S)-1-[5-ciano-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil]benzoato de metilo (etapa 2, 200 mg, 0,47 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió una disolución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,95 ml, 0,95 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
45 cromatografía en columna de lavado sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1) proporcionando 62 mg (33%) del compuesto del título como sólidos blancos: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (1H, s a), 8,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,40 (3H, m), 7,12-6,90 (4H, m), 5,07 (1H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,9 Hz); EM (ESI) m/z 405 (M + H)⁺, 403 (M - H)⁻.

EJEMPLO 139

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-PIRIDIN-2-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

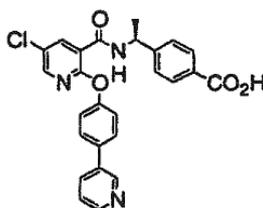


ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-piridin-2-ilfenol (Tetrahedron, 1998, 54, 1289): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,71 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19-7,71 (8H, m), 7,41 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,29-7,25 (3H, m), 5,36 (1H, m), 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,57 (9H, s).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,67 (1H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (3H, m), 8,14-7,85 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,30 (3H, m), 5,18 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻.

15 EJEMPLO 140ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-PIRIDIN-3-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

20

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-piridin-3-ilfenol (J. Med. Chem. 1986, 29, 1461): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,88 (1H, m), 8,64-8,53 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H; d, J = 7,5 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,38 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,57 (9H, s).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

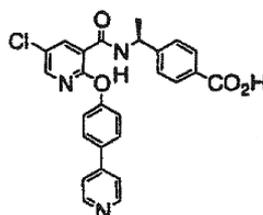
30

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,90 (1H, m), 8,56 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,17 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,1 Hz); EM (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻.

35

EJEMPLO 141ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(4-PIRIDIN-4-ILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICO

40

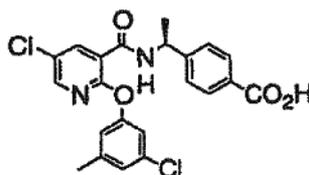
ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo

45 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *terc*-butilo (etapa 1 del Ejemplo 45) y 4-piridin-4-ilfenol (J. Med. Chem. 2003, 46, 3709): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,68 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,38 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,57 (9H, s).

50

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

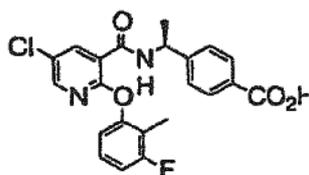
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 44 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de *tert*-butilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,63 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (4H, m), 7,72 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,19 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 474 (M + H)⁺, 472 (M - H)⁻.

EJEMPLO 142ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLORO-5-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICOETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-cloro-5-metilfenol (J. Org. Chem. 1996, 61, 6814): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,01 (3H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,85 (1H, m), 5,36 (1H, m), 3,91 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,5 Hz).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,14 (2H, m), 6,99 (1H, s), 5,16 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 444 (M + H)⁺, 442 (M - H)⁻.

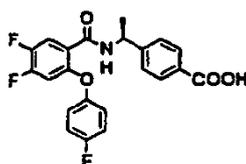
EJEMPLO 143ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUORO-2-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO]ETIL]BENZOICOETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([2,5-dicloropiridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-fluoro-2-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, m), 7,03 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,40 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,5 Hz).

ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-2-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31-7,24 (1H, m), 7,10-6,99 (2H, m), 5,18 (1H, m), 1,97 (3H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 146ÁCIDO 4-[(1S)-1-([4,5-DIFLUORO-2-(4-FLUOROFENOXI)BENZOIL]AMINO)ETIL]BENZOICO



ETAPA 1. Ácido 4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 66 a partir de ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzoico y 4-fluorofenol: EM (ESI) m/z 222 (M - H)⁻.

ETAPA 2. 4-((1S)-1-([4,5-Difluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

- 10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoico (etapa 1) y 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5): EM (ESI) m/z 430 (M + H)⁺, 428 (M - H)⁻.

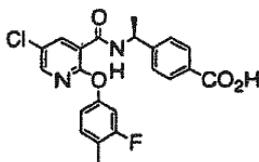
ETAPA 3. Ácido 4-((1S)-1-([4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico

- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 4-((1S)-1-([4,5-difluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 2): RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,59 (1H, m), 7,40-7,26 (3H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 6,78-6,69 (3H, m), 5,10 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 416 (M + H)⁺, 414 (M - H)⁻.

20

EJEMPLO 147

ÁCIDO 4-[(1S)-1-([5-CLORO-2-(3-FLUORO-4-METILFENOXI)PIRIDIN-3-IL]CARBONIL)AMINO)ETIL]BENZOICO



25

ETAPA 1. 4-[(1S)-1-([5-Cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo

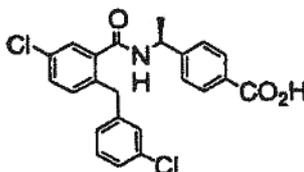
- 30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 45 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 48) y 3-fluoro-4-metilfenol: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, m), 6,25 (2H, m), 5,36 (1H, m), 3,91 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 443 (M + H)⁺, 441 (M - H)⁻.

- 35 ETAPA 2. Ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico

- 40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 83 a partir de 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,94 (1H, m), 5,16 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,7 Hz); EM (ESI) m/z 429 (M + H)⁺, 427 (M - H)⁻.

EJEMPLO 148

- 45 ÁCIDO 4-((1S)-1-([5-CLORO-2-(3-CLOROBENCIL)BENZOIL]AMINO)ETIL)BENZOICO



ETAPA 1. 5-Cloro-2-(3-clorobencil)benzoato de metilo

50

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 112 a partir de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 112) y ácido 3-clorofenilborónico: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3 Hz), 7,22-7,10 (4H, m), 7,02-6,99 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,84 (3H, s).

5 ETAPA 2. Ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoato de metilo (etapa 1): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,25-7,00 (5H, m), 4,38 (2H, s).

10

ETAPA 3. 4-((1S)-1-([5-Cloro-2-(3-clorobencil)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de ácido 5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoico (etapa 2) y clorhidrato de 4-((1S)-1-aminoetil)benzoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 15 8): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (2H, dd, J = 6,5, 1,7 Hz), 7,36-7,26 (4H, m), 7,19-7,13 (3H, m), 7,05 (1H, s a), 6,97-6,94 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,19 (1H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz), 4,11 (2H, s), 3,92 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 442 (M + H)⁺, 440 (M - H)⁻.

ETAPA 4. Ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoil]amino)etil)benzoico

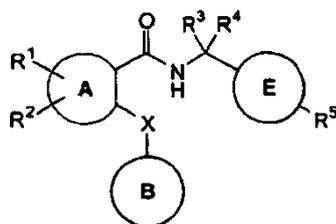
20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 48 a partir de 4-((1S)-1-15 {5-cloro-2-(3-clorobencil)benzoil]amino)etil)benzoato de metilo (etapa 3): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,33 (5H, m), 7,25-7,17 (3H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 5,11 (1H, dq, J = 7,2, 7,0 Hz), 4,04 (2H, s), 1,39 (3H, d, J = 7,0 Hz); EM (ESI) m/z 428 (M + H)⁺, 426 (M - H)⁻.

25

REIVINDICACIONES

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



(I)

5

en la que

A es un fenilo o piridilo;

10

B es fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un grupo α seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, alquinilo C₂₋₆, alcanóilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos alquilo C₁₋₄, arilo, aralcoxi C₇₋₁₀, arilcarbonilo, alquiltio C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), o dos grupos adyacentes α pueden unirse juntos para formar una cadena de propileno;

15

E es 1,4-fenileno sin sustituir;

X es CH₂ o O;

20 R¹ es halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano o aminocarbonilo;

R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano o aminocarbonilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄; o R³ y R⁴ se unen juntos para formar una cadena de alquileo C₂₋₆; y

25

R⁵ es -CO₂H o -C(=O)-NH-SO₂R⁶, en la que R⁶ es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N y estando opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo α seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, alquinilo C₂₋₆, alcanóilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquiltio C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), benciloxi, fenilo, benzóilo, y tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

35

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el al menos un grupo α está seleccionado de F, Cl, metilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, etinilo, acetilo, ciclopentilo, metiltio, dimetilaminoetilo, fenilo, imidazolilo opcionalmente sustituido con metilo, grupos tiazolilo opcionalmente sustituidos con metilo, piridilo y benciloxi.

40 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es halógeno y R² es H.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄.

45 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R³ es alquilo C₁₋₄ y R⁴ es H.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R³ es metilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con halógeno.

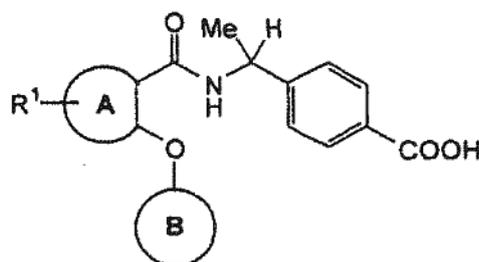
50

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el grupo arilo es fenilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁵ es -CO₂H.

55

11. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

5 A es un fenilo o piridilo;

B es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo α seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, alquilino C₂₋₆, alcanóilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos alquilo C₁₋₄, arilo, aralcoxi C₇₋₁₀, arilcarbonilo, alquilitio C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), o dos grupos

10 adyacentes α pueden unirse juntos para formar una cadena de propileno; y

R¹ es halógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que está seleccionado de los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 20 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 25 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 30 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]piridin-3-il] carbonil] amino]etil] benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 35 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 40 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 45 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 50 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
 55 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;

ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico; y
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;

5 13. El compuesto de la reivindicación 1, que está seleccionado de los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 10 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cianofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(3-clorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 15 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 20 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(3,4-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 25 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(3,5-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(2,5-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(3-metilfenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 30 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-(2,6-difluorofenoxi)benzoil]amino}etil}benzoico;
 ácido 4-((1S)-1-{{[5-cloro-2-fenoxipiridin-3-il]carbonil}amino}etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(2,3-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 35 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico; y
 ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;

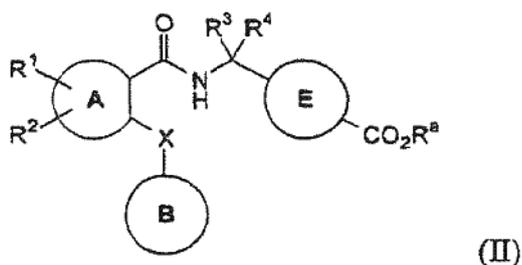
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

40 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende además otro agente farmacológicamente activo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición farmacéutica de la
 45 reivindicación 14 ó 15 para su uso en un procedimiento para tratar una condición de enfermedad mediada por prostaglandina en un sujeto mamífero.

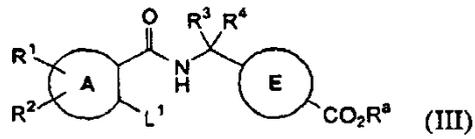
17. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad es dolor, inflamación, osteoartritis o artritis reumatoide.

50 18. Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



55 en la que A, B, E y R¹-R⁴ son como se definen para la fórmula (I) en la reivindicación 1, y R^a es alquilo C₁₋₆ o aralquilo C₇₋₁₂.

19. Un compuesto de fórmula (III):



5 en la que A, E, R¹-R⁴ y R^a son como se definen en la reivindicación 18, y L¹ es halógeno, grupo alcano C₁₋₄-sulfoniloxi, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, haloalcano C₁₋₄-sulfoniloxi o -B(OH)₂;

con la condición de que se excluya 4-[(5-bromo-2-yodobenzoilamino)metil]benzoato.