

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 677**

51 Int. Cl.:

C07C 229/18 (2006.01) **A61K 31/192** (2006.01)

C07C 255/54 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

C07C 311/08 (2006.01)

C07C 317/22 (2006.01)

C07C 317/36 (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01)

C07C 323/65 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2005 E 05758184 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1765768**

54 Título: **Ácidos sustituidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

08.07.2004 GB 0415320

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

12.02.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BONNERT, ROGER VICTOR;
THOM, STEPHEN;
PATEL, ANIL y
LUKER, TIMOTHY JON**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 677 T3

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

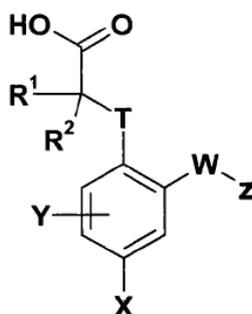
DESCRIPCIÓN

Ácidos sustituidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias

La presente invención se relaciona a ácidos sustituidos como compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de trastornos respiratorios, composiciones farmacéuticas que las contienen, y procesos para su preparación.

- 5 La WO99/11605 divulga ciertos ácidos 5-alkil-2-arylaminofenilacético como inhibidores selectivos de la COX-2 ciclooxigenasa de los cuales dice que son útiles en el tratamiento, inter alia, de asma. La WO2004/048314 divulga ácidos amino fenilacéticos para el tratamiento de trastornos dependientes de COX-2, inter alia asma.

- 10 La EPA 1 170 594 divulga métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por prostaglandina D2, un ligando para el receptor de orfano CRTH2. La GB 1356834 divulga una serie de compuestos de los que se dice poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Se ha encontrado que ciertos ácidos son activos en el receptor CRTH2, y que como consecuencia se espera que sean potencialmente útiles para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, incluyendo asma y COPD. En un primer aspecto la invención proporciona por tanto un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

- 15 en el cual:
- T es $S(O)_n$ (donde n es 0, 1 o 2), CR^1R^2 o NR^{13} ;
- W es O, $S(O)_n$ (donde n es 0, 1 o 2), NR^{13} , CR^1OR^2 o CR^1R^2 ;
- X es trifluorometilo o halógeno,
- 20 Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^3 , OR^4 , SR^4 , SOR^3 , $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3 , C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ donde n es 0, 1 o 2;
- 25 Z es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, CO_2R^6 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, NR^6COR^6 , $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^6CONR^4R^5$, $NR^6SO_2NR^4R^5$, arilo, heteroarilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;
- 30 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo o un grupo C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, C_3-C_7 cicloalquilo, NR^6R^7 , OR^6 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2);
- o
- 35 R^1 y R^2 pueden formar juntos un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S, NR^6 y sustituidos en sí mismos por uno o más C_1-C_3 alquilo o halógeno;
- R^3 representa C_3-C_7 cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, C_2-C_6 alqueno o C_2-C_6 alquino todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n = 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, C_3 - C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_3 - C_7 cicloalquilo, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde $n = 0, 1$ o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

o

- 5 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde $n = 0, 1$ o 2), NR^8 , y en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno o C_{1-3} alquilo; R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo;

R^8 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, $-COC_1-C_4$ alquilo, $CO_2C_1-C_4$ alquilo o $CONR^6C_1-C_4$ alquilo;

- 10 R^9 representa arilo, heteroarilo, C_3 - C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, los dos últimos grupos pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_3 - C_7 cicloalquilo, arilo, heteroarilo OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde $n = 0, 1$ o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

- 15 R^{10} y R^{11} representan independientemente arilo o heteroarilo, hidrógeno, C_3 - C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_3 - C_7 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde $n = 0, 1$ o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

o

- 20 R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde $n = 0, 1$ o 2), NR^8 , y en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno o C_1 - C_3 alquilo,

R^{12} representa un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo los cuales pueden ser sustituidos con uno o más átomos de halógeno, y

R^{13} representa un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo los cuales pueden ser sustituidos con uno o más átomos de halógeno o C_3 - C_7 cicloalquilo, SO_2R^6 o COC_1-C_4 alquilo,

- 25 y en donde:

arilo se selecciona de fenilo o naftilo;

- 30 heteroarilo es un anillo aromático de 5-7 miembros o un anillo bicíclico fusionado 6,6- o 6,5 que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, u O, en donde el anillo bicíclico puede estar enlazado a través de carbono o nitrógeno y pueden estar enlazados a través del anillo de 5 o 6 miembros y puede estar completa o parcialmente saturado y puede estar completa o parcialmente saturado;

- 35 cualquier grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, CO_2R^6 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^6CONR^4R^5$, $NR^6SO_2NR^4R^5$, arilo, heteroarilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinoilo, C_3 - C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, C_3 - C_7 cicloalquilo, OR^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

con la condición de que cuando T es carbono el sustituyente en el grupo Z no puede ser $NR^{10}R^{11}$, donde $R^{10}R^{11}$ son independientemente hidrógeno, arilo, o alquilo.

- 40 Ejemplos de heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol, azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina y quinolona.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo o alquenoilo o una unidad estructural alquilo o alquenoilo en un grupo sustituyente pueden ser lineales o ramificadas.

- 45 Los anillos heterocíclicos tal como se define para R^4 , R^5 y R^{10} y R^{11} significan heterociclos saturados, incluyendo ejemplos la morfolina, azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina.

Preferiblemente X es trifluorometilo, cloro o fluoro.

Preferiblemente Y es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, tal como metilo. Más preferiblemente Y es hidrógeno.

- 5 Preferiblemente Z es fenilo, opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Sustituyentes preferidos para todos los grupos Z incluyen aquellos sustituyentes ejemplificados aquí, en particular, heteroarilo, aril halógeno, SO₂R⁹, CF₃ y CN. Más preferiblemente los sustituyentes son halógeno, SO₂R⁹ donde R⁹ es metilo o etilo, CF₃ o CN. Más preferiblemente Z es fenilo sustituido por dos sustituyentes, uno de los cuales es SO₂R⁹ donde R⁹ es metilo o etilo, y el otro es halógeno, preferiblemente cloro fluoro, o CF₃.

Preferiblemente R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃. Más preferiblemente R¹ y R² son independientemente hidrógeno o metilo. Lo más preferiblemente, R¹ y R² son ambos hidrógeno.

- 10 Preferiblemente, W es O, S(O)_n (donde n es 0, 1 o 2), NR¹³, CR¹R². Más preferiblemente W es O, S, NH o CH₂. La más preferiblemente W es O, S o NH. E incluso más preferiblemente W es O;

Preferiblemente, T es S, CR¹R² o NR¹³. Más preferiblemente T es S, CR¹R² donde R¹, R² son independientemente hidrógeno o metilo, o T es un grupo NH.

Lo más preferiblemente T es CH₂, o NH.

Compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 15 N-(4-Cloro-2-fenoxifenil) glicina;
 ácido 3-[2-(3-Cianofenoxi)-4-(trifluorometil) fenil]propanoico;
 ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico;
 ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico;
 ácido [(4-Cloro-2-{[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]tio}fenil) tio]acético;
- 20 N-{4-Cloro-2-[2-cloxo-4-(etilsulfonyl) fenoxi]fenil} glicina;
 ácido {(4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]fenil)tio}acético;
 ácido 3-{2-[2-Cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil}propanoico;
 ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-α-metil-bencenopropanoico;
 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina;
- 25 N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina;
 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-2-metil-alanina;
 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-glicina;
 ácido [[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]tio]-acético;
- 30 N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-N-metil-glicina;
 ácido 2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 2-[4-(metilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
- 35 ácido 2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 N-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil]-D-alanina;

- N-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-D-alanina;
 N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina;
 N-[2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina;
- 5 N-[4-cloro-2-(2-cloro-4-cianofenoxi)fenil]-glicina;
 N-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-clorofenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-pirimidinil) fenoxi]fenil]-glicina;
- 10 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(2-piridinil) fenoxi]fenil]-glicina;
 ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[2-ciano-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico;
 N-(4-Cloro-2-[2-cloro-4-[(etilsulfonyl) amino]fenoxi]fenil) glicina;
 N-(4-Cloro-2-[3-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;
- 15 N-(4-Cloro-2-[4-ciano-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;
 N-(4-Cloro-2-[2-ciano-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;
 N-(4-Cloro-2-[4-[(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;
 N-(4-Cloro-2-[4-[metil(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi] fenil)glicina;
 ácido 4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico;
- 20 ácido 4-cloro-2-[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico;
 ácido 4-fluoro-2-[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico;
 ácido 2-[4-(etilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 2-[2-ciano-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 2-[2-ciano-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
- 25 ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico;
 ácido 4-Cloro-2-[[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenil]amino]-bencenopropanoico
 ácido 4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenil]amino]-bencenopropanoico
 ácido 4-cloro-2-[[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenil]tio]-benceno propanoico;
- 30 ácido 4-cloro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico,
 ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

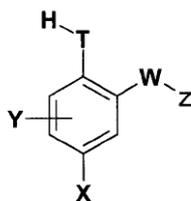
Ciertos compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los

mismos que incluyen racematos. Los tautómeros y las mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención.

5 El compuesto de la fórmula (I) anterior puede ser convertido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina, butilamina terciaria y procaína, o una sal de adición ácida tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

10 Será evidente para los experimentados en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales en los reactivos de partida o compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Así, la preparación del compuesto de la fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de los grupos funcionales está descrita completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula (II):



15 (II)

en el cual $T = S$ o NR^{13} y W, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de la fórmula (III):



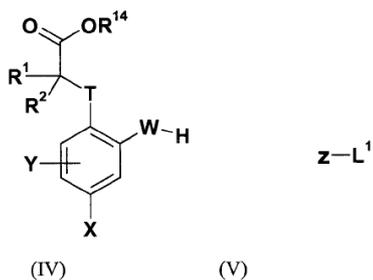
20 En donde R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R^{14} es H o un grupo alquilo C_1-C_{10} y L es un grupo saliente, y opcionalmente después de cualquiera de los siguientes en cualquier orden:

- remoción de cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R^{14} al ácido correspondiente
- oxidación de sulfuros a sulfóxidos o sulfonas
- 25 • formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

30 La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado tal como etanol utilizando una base tal como acetato de sodio, carbonato o similares. Los grupos R^{14} adecuados incluyen grupos alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo o tert-butilo. Un L adecuado es un grupo saliente tal como triflato o halo, en particular cloro o bromo. L también puede ser hidroxilo de tal manera que puede ejecutarse una reacción de Mitsunobu con el compuesto (II) utilizando por ejemplo, trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo.

La hidrólisis del grupo éster R^{14} puede llevarse a cabo utilizando procedimientos de rutina, por ejemplo tratamiento de ésteres de metilo y etilo con hidróxido de sodio acuoso, y tratamiento de ésteres de tert-butilo con ácidos tales como ácido trifluoroacético.

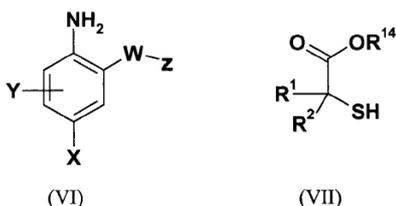
35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V)



en la cual R^1 , R^2 , X, Y y Z son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos y $W = S$, NR^{13} u O. L^1 es halógeno, alcohol activado tal como triflato o alquil sulfona o sulfóxido.

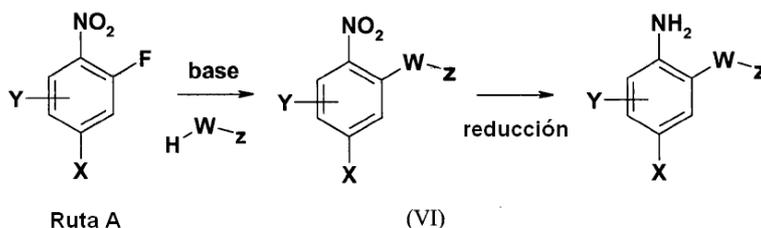
5 La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado tal como 1-metil-2-pirrolidiona con una base tal como carbonato de potasio, preferiblemente a temperaturas elevadas.

Los compuestos de la fórmula (I), donde $T = S$ pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con un agente diazotizante y un compuesto de la fórmula (VII), seguido por eliminación de cualquier grupo protector:



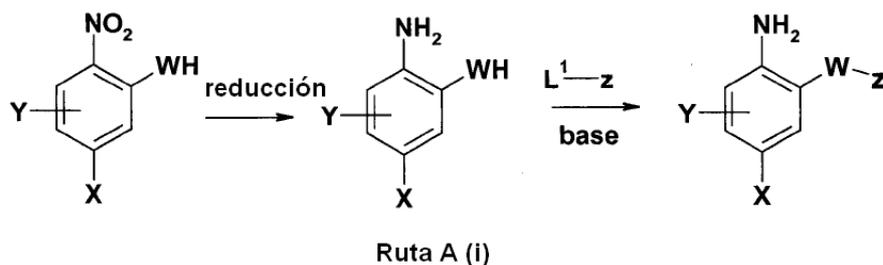
10 La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado tal como acetonitrilo utilizando isoamilonitrilo a partir del diazonio, luego reacción con mercaptoacetato de etilo, preferiblemente a temperaturas elevadas.

Los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser preparados utilizando la ruta general A:



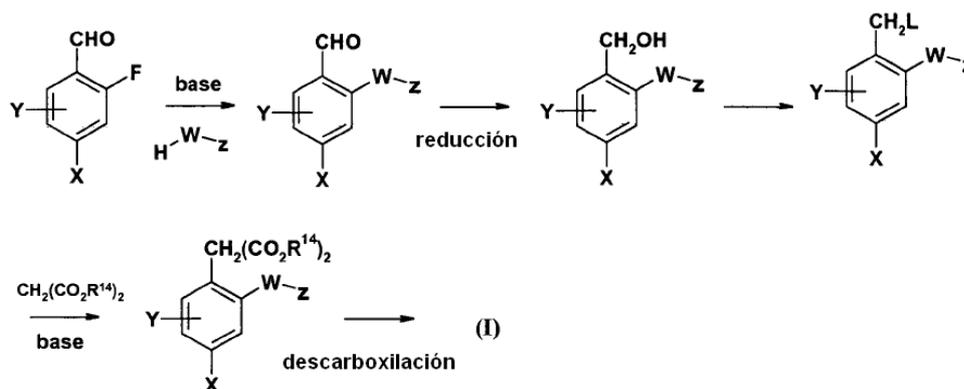
15 en la cual $W = O$, S o NR^{13} y X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. La primera etapa puede llevarse a cabo en un solvente adecuado tal como DMF con una base tal como carbonato de potasio, preferiblemente a temperaturas elevadas. El grupo nitro puede ser reducido entonces a la anilina utilizando un agente reductor adecuado tal como hierro en ácido acético o hidrogenación.

Las etapas pueden reversarse como se delinea en la Ruta A (i):



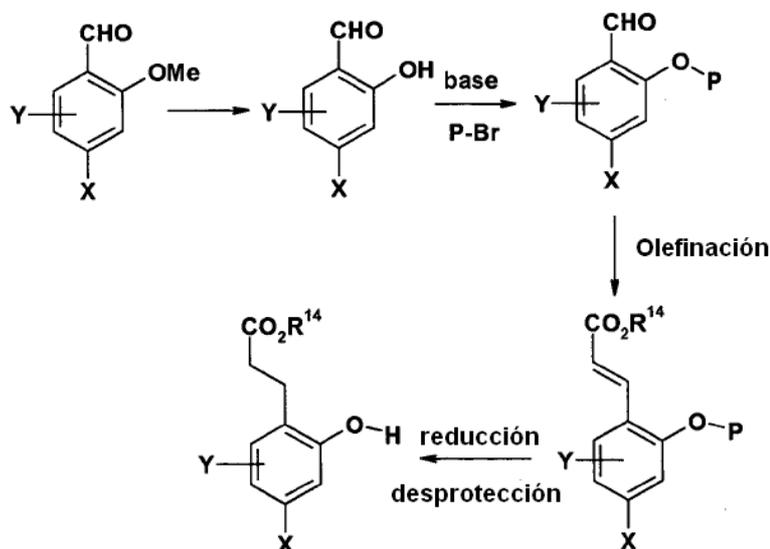
- 5 en la cual L^1 es un grupo saliente, $W = O, S$ o NR^{13} y X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. El grupo nitro se reduce primero a la anilina utilizando un agente reductor adecuado tal como hierro en ácido acético o hidrogenación. La segunda etapa introduce el grupo "Z", la cual puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado tal como DMF con una base tal como carbonato de potasio, preferiblemente a temperaturas elevadas.

Los compuestos de la fórmula (I), donde $T = CR^1R^2$, pueden prepararse utilizando la ruta general B:



Ruta B

- 10 en la cual L es un grupo saliente, $W = O, S$ o NR^{13} y X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. La primera etapa puede llevarse a cabo en un solvente adecuado tal como DMF con una base tal como carbonato de potasio, preferiblemente a temperaturas elevadas. El grupo formilo puede ser reducido entonces al alcohol utilizando un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio en etanol. El alcohol puede ser convertido en un grupo saliente tal como un mesilato, usando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina y desplazado con el anión de un dialquilmalonato. El diéster puede ser descarboxilado con cloruro de sodio en DMSO/agua a temperaturas elevadas.
- 15 Ciertas composiciones de la fórmula (IV), donde $T = CR^1R^2$ y $W = O$ pueden prepararse utilizando la ruta general B (i):

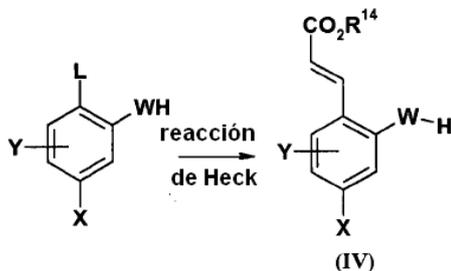


Ruta B (i)

- 20 en la cual X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. P es un grupo protector tal como bencilo. La primera etapa puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado tal como DMF con un agente desalquilante tal como cloruro de litio, preferiblemente a temperaturas elevadas. El grupo alcohol puede ser protegido entonces utilizando un reactivo protector adecuado tal como bromobencilo. El grupo formilo puede ser convertido en un alqueno utilizando el procedimiento de Homer-Wadsworth Emmons, haciendo reaccionar con un grupo fosfonato en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio. El alqueno correspondiente se

reduce y el grupo protector es eliminado en una etapa utilizando un método de reducción adecuado tal como hidrogenación.

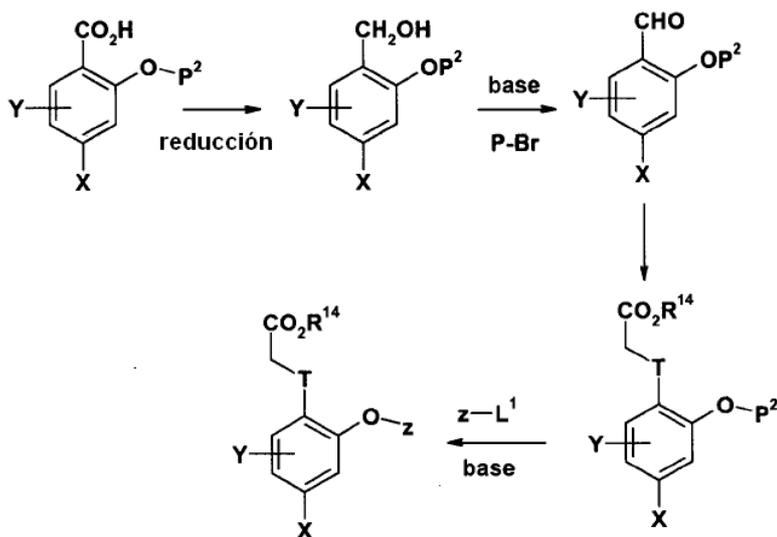
Algunos compuestos de la fórmula (IV), donde $T = CR^1R^2$ pueden prepararse mediante el método general B (ii):



Ruta B (ii)

- 5 en el cual L es un grupo saliente, W, X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. La primera reacción puede llevarse a cabo con un alqueno adecuado utilizando un catalizador de paladio, en un solvente adecuado tal como DMF.

Algunos compuestos de la fórmula (I), donde $T = CR^1R^2$ y W es O, pueden prepararse por el método general B (iii):

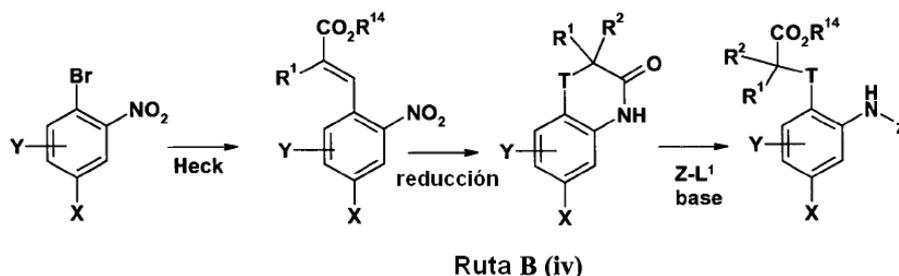


Ruta B (iii)

- 10 en el cual X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. P^2 puede ser hidrógeno, metilo o un grupo protector alcohol. La primera etapa puede llevarse a cabo con un agente reductor adecuado tal como borano en un solvente tal como THF a temperaturas elevadas.

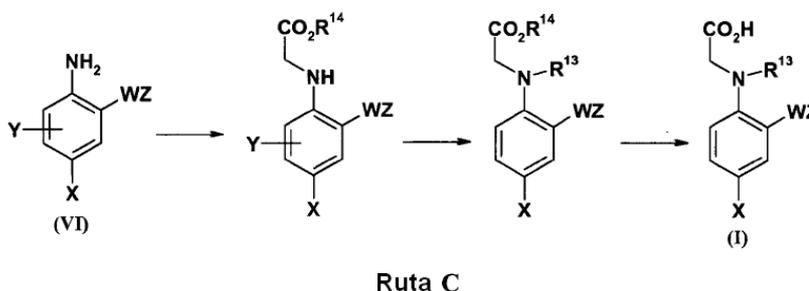
- 15 El alcohol es convertido entonces al aldehído en la presencia de un agente oxidante adecuado tal como dióxido de manganeso. El ácido propanoico es formado por reacción con trietilamina y ácido fórmico y luego ácido de Meldrum en un solvente adecuado tal como DMF a temperaturas elevadas. El grupo Z es introducido como se describe en la ruta A (i). El grupo protector P^2 o cuando P^2 es alquilo, puede ser retirado en cualquier etapa en la secuencia utilizando métodos descritos en la Ruta B (i) o procedimientos conocidos en la literatura. La secuencia de etapas también puede ser reversada, por ejemplo el grupo Z puede ser agregado como la primera etapa en la secuencia.

Los compuestos de la fórmula (I), donde $T = CR^1R^2$, y $W = N$ pueden prepararse utilizando la ruta general B (iv):



5 en la cual L^1 es un grupo saliente (como se define en (V)), X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. La primera etapa es una reacción de Heck como se delinea para la Ruta B (ii). El producto luego es reducido utilizando un reactivo adecuado tal como Platino sobre carbón. El grupo Z se agrega entonces en la presencia de una base tal como hidruro de sodio.

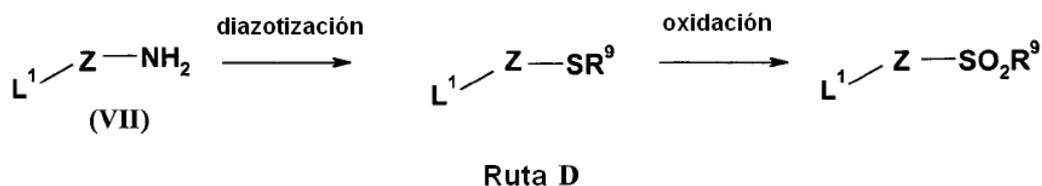
Los compuestos de la fórmula (I) donde $T = NR^{13}$, pueden prepararse utilizando ruta general C:



en la cual X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son los derivados protegidos de los mismos.

10 El compuesto VI es alquilado como se describió anteriormente. El átomo de nitrógeno puede ser alquilado utilizando sulfato de dimetilo en la presencia de base tal como bicarbonato de sodio a temperaturas elevadas para dar los compuestos de la fórmula (II). El éster es desprotegido utilizando una base adecuada tal como hidróxido para dar compuestos de la fórmula (I). El grupo (VI) puede ser preparado como se delinea en la Ruta A.

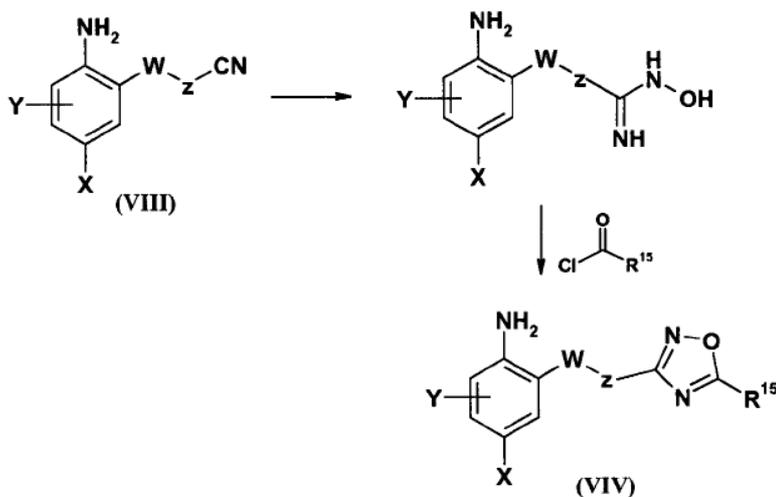
El grupo $Z-L^1$, donde el sustituyente = SO_2R^9 pueden ser preparado por la Ruta general D:



15 en la cual L^1 = un grupo saliente como se define en (V). R^9 y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. Los compuestos de la fórmula (VII) son diazotizados utilizando un reactivo tal como isoamilnitrito, luego se hacen reaccionar con R^9S-SR^9 , preferiblemente a temperaturas elevadas. El producto es oxidado entonces utilizando un reactivo tal como oxona o ácido meta-cloroperbenzoico en un solvente clorado tal como diclorometano o similares. Los compuestos de la fórmula (VII) son disponibles comercialmente o pueden ser preparados por los experimentados en la técnica utilizando procedimientos de la literatura.

20

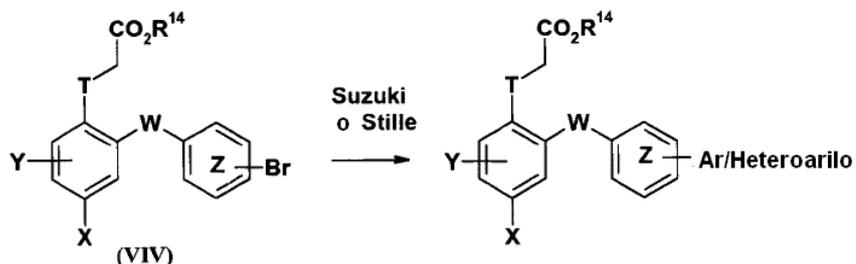
Los compuestos de la fórmula (VI), donde el grupo Z tiene un sustituyente = arilo o heteroarilo puede ser preparados por Rutas generales D (i) o D(ii):



Ruta D(i)

5 en las cuales W, X, Y, Z y R¹⁴ son como se define en las fórmulas (I) y (II) o son derivados protegidos de los mismos. R¹⁵ es alquilo. Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden ser preparados por métodos delineados en la Ruta A como se describe para compuestos de la fórmula (VI). Los compuestos de la fórmula (VIII) son tratados con hidroxilamina y una base adecuada tal como carbonato a temperaturas elevadas.

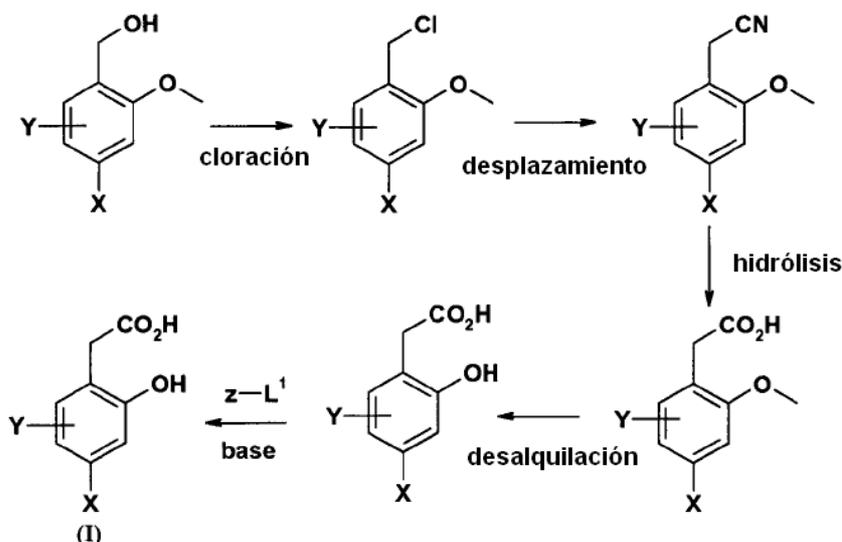
El producto resultante es tratado con un cloruro de ácido en la presencia de una base, tal como piridina, para dar el heterociclo deseado en compuestos de la fórmula (IV):



Ruta D(ii)

10 en la cual T, W, X, Y, Z y R¹⁴ son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. Los compuestos de la fórmula (VI) pueden hacer reaccionar bien sea con un ácido Borónico o con un Organoestannano utilizando un catalizador adecuado tal como Pd(dppf)Cl₂ en la presencia de una base tal como fluoruro de cesio a temperaturas elevadas, en un solvente tal como dioxano.

Los compuestos de la fórmula (I) donde T es un enlace pueden prepararse por el método en general E:



Ruta E

en la cual X, Y, y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. L^1 es un grupo saliente como se define en (V). La primera etapa puede llevarse a cabo utilizando un agente clorante tal como cloruro de tionilo, en un solvente adecuado tal como diclorometano. Este puede ser convertido en el nitrilo utilizando un reactivo adecuado tal como cianuro de sodio en un solvente polar tal como DMF a temperaturas elevadas. El grupo ácido puede ser formado utilizando una base fuerte, tal como hidróxido, adecuadamente hidróxido de potasio. El grupo éter puede ser escindido utilizando condiciones de desalquilación adecuadas, tales como calentamiento en una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético. El grupo $Z-L^1$ es introducido como se describe en la ruta A (i):

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como agentes farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y pueden ser usados en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en animales humanos y no humanos las cuales son exacerbadas o causadas por producción excesiva o no regulada de PGD2 y sus metabolitos. Ejemplos de tales condiciones/enfermedades incluyen:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por ejercicio, inducido por fármacos (incluyendo aspirina e inducido por NSAID) e inducido por polvo, tanto intermitente y persistente y de todos los grados de severidad, y otras causas de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística, sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican terapias antineoplásicas e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo tratamiento de toses crónicas asociadas con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o incluyendo osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias y secundarias, con relación a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de parte de baja de la espalda y cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis crónica inducida por cristales incluyendo gota de urato, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionada con apatita de calcio, inflamación de la bursa y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta de tejido conectivo y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia

- 5 reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución en las articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones por hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; dolor en la parte baja de la espalda; fiebre mediterránea familiar; síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar en hibernación, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías;
- 10 3. dolor y remodelación de tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo lesiones por deportes] o enfermedades: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otras enfermedades de las articulaciones (tales como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de articulaciones temporomandibulares), enfermedad de remodelación ósea (tales como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastornos del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
- 15 4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones por hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiformis, lichen planus, lichen sclerosus et atrophica, pioderma gangrenosum, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigos, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie masculina paterna, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel sin melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas por fármacos;
- 20 5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis perenne y alérgica vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmunes; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, fúngicas y bacterianas;
- 25 6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis; periodontitis; oesofagitis; incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, pruritis ani; enfermedad celíaca, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con alimentos las cuales pueden tener efectos remotos desde el vientre (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
- 30 8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica; prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis, enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
- 35 9. rechazo a aloinjertos: agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de transfusión sanguínea; o enfermedad de injerto contra huésped;
- 40 10. CNS: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia gravis; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, bien sea de origen central o periférico) incluyendo dolor de vísceras, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor que surge de invasión por cáncer y tumores, síndromes de dolor neuropático incluyendo diabético, post-herpético, y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones de sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
- 45 11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, síndrome de antifosfolípidos;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de deficiencia inmune adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos;
- 50 13. cardiovasculares: aterosclerosis, que afectan la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide del miocardio; lesiones por reperfusión isquémicas; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo infectivas (por ejemplo sífilítica); vasculitis, trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas;
14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestinos y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y enfermedades malignas que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastáticas y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y,

15. tracto gastrointestinal: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminante, trastorno de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el vientre, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema.

5 16. Enfermedades asociadas con niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos.

Así, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se utilizan para tratar enfermedades en las cuales el receptor de quimioquina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh2.

10 Condiciones particulares que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en los cuales hay niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se utilicen para tratar asma.

15 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió aquí anteriormente en la manufactura de un medicamento para uso en terapia.

La invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra concurrente o secuencialmente o como preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

20 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los agentes listados más adelante.

25 Agentes antiinflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante NSAID), incluyendo inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 bien sea aplicados tópicos o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarcoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (bien sea administrados por ruta tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares tales como ácido hialurónico y derivados; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

30

35 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o un agonista o antagonista de la función de citoquina, (incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de señalización de la citoquina tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa, beta, y gammainterferones; factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas de la interleuquina o inhibidores tales como anakinra; inhibidores del factor alfa (TNF- α) de necrosis tumoral tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF que incluyen moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

40

Además la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal direccionado a linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1-15).

45 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

50 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMP), esto es, las estromelisinás, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisinasa-1 (MMP-3), estromelisinasa-2 (MMP-10), y estromelisinasa-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

- 5 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP) tales como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(sustituido en 5)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.
- 10 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista de receptor para leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4, seleccionados del grupo consistente de la fenotiazin-3-1 tal como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.
- 15 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de isoenzima selectivo de PDE incluyendo un inhibidor PDE4 y un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.
- 20 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicado oral, tópica o parenteralmente.
- 25 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor gastroprotector de histamina tipo 2.
- 30 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.
- 35 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de un adrenorreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina clorhidrato, oximetazolina clorhidrato, tetrahidrozolina clorhidrato, xilometazolina clorhidrato, tramazolina clorhidrato o etilnorepinefrina clorhidrato.
- 40 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y agentes anticolinérgicos que incluyen antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.
- 45 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista de beta-adrenorreceptor (incluyendo subtipos 1-4 de receptor beta) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.
- 50 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.
- La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolide, acetonide de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonide, propionato de fluticasona, ciclesonide o furoato de mometasona.
- La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPAR.
- La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio aplicado por vía sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

5 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazide y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonide.

10 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, una macrolida, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa reversa de nucleósido tal como didanosina, lamivudine, estavudine, zalcitabine o zidovudine; o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido tal como nevirapine o efavirenz.

15 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador de beta-adrenorreceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente para la disminución de lípidos tales como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tales como pentoxifilina; un trombolítico, o un
20 anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación de plaquetas.

25 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como salegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la retoma de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezilo, rivastigimina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

30 La presente invención se relaciona todavía adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento de dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo un opiode o un derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol o un agente antiinflamatorio no esteroidal.

35 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (incluyendo inhalación) tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser utilizado en combinación con un agente antiosteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno o un bifosfonato tal como alendronato.

40 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa, (ii) antagonista del factor de activación de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o
45 IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de kinin-B.sub1. - o B.sub2.; (x) agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi)
50 factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (XVII) factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina, (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga a receptor de quimioatracción expresada en células TH2 (tales como antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tales como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser utilizado en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

- 5 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplástico o una combinación de los mismos, tal como se utilizan en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina similar a 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- 10 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador al descenso del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromataasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5 α -reductasa tal como finasteride;
- 15 (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerígenas (por ejemplo un inhibidor de metaloproteínasa tal como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador de la uroquinasa plasminógeno);
- 20 (iv) un inhibidor de la función de factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo de factor de crecimiento (por ejemplo un anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el cetuximab [C₂25] anti-erbB1), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil) -7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil) -6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil) -7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 25 (v) un agente antiangiogénico tal como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo el bevacizumab anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- 30 (vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- 35 (vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti ras;
- 40 (viii) un agente utilizado en una metodología de terapia genética, por ejemplo metodología para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia profármaco de enzima dirigida al gen) como metodologías tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa y metodología para incrementar la tolerancia de los pacientes a quimioterapia o radioterapia tales como terapia de genes de resistencia a multifármacos; o
- 45 (ix) un agente utilizado en una metodología inmunoterapéutica, por ejemplo metodologías ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales de un paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factores estimuladores de la colonia de granulocitos macrófagos, metodologías para disminuir la energía de células T, metodologías que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, metodologías que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina, y metodologías que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.
- 50 En un aspecto todavía adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió aquí anteriormente en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del receptor de CRTh2 es beneficiosa.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas por el contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser considerados de acuerdo con lo anterior.

Se divulga un método para tratar enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos en donde el prostanoide se enlaza a su receptor (especialmente CRTh2), el cual comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió aquí anteriormente.

5 Se divulga un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente psoriasis, en un paciente que sufre de, o está en riesgo de, dicha enfermedad, el cual comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió aquí anteriormente.

10 Para los usos terapéuticos antes mencionados la dosificación administrada, desde luego, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

Para los usos terapéuticos antes mencionados, la dosificación administrada, desde luego, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

15 El compuesto de la fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser utilizados por sí mismos pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de la fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80% en peso, todavía más preferiblemente de 0.10 a 70% en peso, y aun más preferiblemente de 0.10 a 50% en peso del ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

20 La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía tópica (por ejemplo al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones en polvo seco; o por vía sistémica, por ejemplo por administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferiblemente el compuesto de la invención se administra oralmente.

30 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se establezca otra cosa:

(i) cuando se dan, los datos de ^1H RMN se citan en la forma de valores delta para protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno;

(ii) espectros de masas (MS): en general se reportan solamente los iones que indican la masa original, y a menos que se establezca otra cosa el ion de masa citado es el ion de masa positivo - $(\text{M}+\text{H})^+$;

35 (iii) los compuestos del título de los ejemplos y métodos fueron nombrados utilizando el ACD/Name (version 6.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

(iv) a menos que se establezca otra cosa, la HPLC en fase reversa fue conducida utilizando una columna de sílica en fase reversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra;

(v) los solventes fueron secados con MgSO_4 o Na_2SO_4

40 (vi) se usan las siguientes abreviaturas:

EtOAc Acetato de etilo

DCM Diclorometano

h horas

HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

NMP N-metilpirrolidina

DMF N,N-dimetilformamida

THF tetrahidrofuranoo

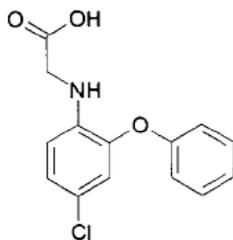
mcpba Ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich 77% máximo)

Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano

RT temperatura ambiente

Ejemplo 1

N-(4-Cloro-2-fenoxifenil) glicina



(i) 4-Cloro-2-fenoxianilina

- 5 2-Fluoro-4-cloro-nitrobenzono (0.50g), fenol (0.27 g) y carbonato de potasio (0.40 g) en DMSO seco (10 ml) fueron agitados a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue diluida con agua, extraída con dietil éter, secada y evaporada bajo presión reducida para dar un aceite amarillo (0.90 g). El aceite fue disuelto en ácido acético glacial (20 ml) y tratado con polvo de hierro reducido (0.90 g). La mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas, filtrada a través de celita, lavada con DCM y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida, con rendimiento de 0.9 g.
- 10

MS: ESI(+ve) 220 (M+1)

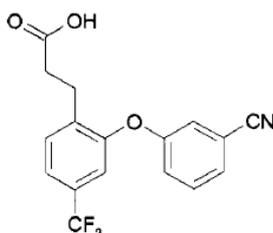
(ii) N-(4-Cloro-2-fenoxifenil) glicina

- 15 Una mezcla del producto de la etapa (i) (0.9g), bromoacetato de t-butilo (0.8 ml) y acetato de sodio (0.5 g) en etanol fue calentado bajo reflujo durante 20 horas, enfriado y evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetato de etilo, lavado con agua, secado y evaporado bajo presión reducida para dar un aceite naranja (1.4 g). El aceite fue disuelto en ácido trifluoroacético/DCM 1:1 (20 ml), agitado a temperatura ambiente durante 24 horas y luego evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC en fase reversa, con rendimiento de 0.149 g. 1H NMR DMSO-d₆: δ 7.40-7.36 (2H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.06-6.96 (3H, m), 6.76 (1H, s), 6.63-6.61 (1H, d), 5.56 (1H, m), 3.86 (2H, s).

20 MS: APCI (-ve) 276 (M-1)

Ejemplo 2

Ácido 3-[2-(3-Cianofenoxi)-4-(trifluorometil) fenil]propanoico



(i) 3-[2-Formil-5-(trifluorometil) fenoxi]benzonitrilo

- 25 Una mezcla de 4-(1,1,1-trifluorometil)-2-fluoro-benzaldehído (2.5g), carbonato de potasio (1.79 g) y 3-cianofenol (1.54 g) en DMF (20 ml) fue calentada a 110°C durante 2 horas y luego enfriada. Se agregó agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil 2:1 para dar un aceite incoloro, rendimiento 2,0 g.

MS: ESI (-ve) 290 (M-1)

(ii) 3-[2-(Hidroximetil) -5-(trifluorometil) fenoxi]benzonitrilo

- 5 El producto de la etapa (i) (2.0 g) fue disuelto en etanol seco (20 ml) y luego se agregó borohidruro de sodio (0.15 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego evaporada bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido fue sometido a partición entre ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo, las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida, con rendimiento de 0.70g.

$^1\text{H NMR CDCl}_3$: δ 7.73-7.66 (1H, m), 7.52-7.39 (3H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 7.11-7.08 (1H, m), 4.81-4.79 (2H, s), 1.91 (1H, bs).

(iii) 2-(3-Cianofenoxi)-4-(trifluorometil) bencilo metanosulfonato

- 10 Se agregó trietilamina (0.33 ml) seguida por cloruro de metanosulfonilo (0.185 ml) a una solución del producto de la etapa (ii) (0,7 g) en DCM (20 ml) a -20°C . La mezcla fue agitada a 0°C durante 1 hora, luego diluida con diclorometano, lavada con agua, secada y evaporada bajo presión reducida, rendimiento 0.97g.

MS: ESI (-ve) 278 (M-OMs)

(iv) [2-(3-cianofenoxi)-4-(trifluorometil) bencil]malonato de dietilo

- 15 Se agregó hidruro de sodio (60% en peso, dispersión en aceite, 0.105 g) a una solución de dietil malonato (0.40 ml) en THF seco (20 ml) a 0°C . La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, enfriada a 0°C , y luego se agregó una solución del producto de la etapa (iii) (0.97 g) en THF (10 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua y la mezcla se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida para dar un aceite el cual fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 2:1. Rendimiento 0.6 g.

MS: ESI(-ve) 434 (M-1)

(v) Ácido 3-[2-(3-Cianofenoxi)-4-(trifluorometil) fenil]propanoico

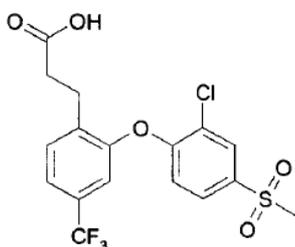
- 25 Se agregó cloruro de sodio (0.1 g) a una solución del producto de la etapa (iv) (0.6 g) en DMSO (5 ml) y agua (1 ml) y luego se calentó a 120°C durante 12 horas. La mezcla fue enfriada y sometida a partición entre hidróxido de sodio 2 M y dietil éter. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M, extraída con acetato de etilo y la capa orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC en fase reversa. Rendimiento 0.108g.

$^1\text{H NMR: DMSO-d}_6$: δ 7.35-7.32 (1H, m), 7.65-7.54 (5H, m), 7.25-7.24 (1H, s), 2.89-2.85 (2H, t), 2.59-2.51 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 334 (M-1)

30 Ejemplo 3

Ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico



(i) 2-Metoxi-4-(trifluorometil) benzaldehído

- 35 Una solución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 50 ml) fue agregada a una solución de (4-(1,1,1-trifluorometil) -2-fluoro-benzaldehído (5.0 g) en metanol (50 ml) y la mezcla calentada bajo reflujo durante 2 horas. Se agregó agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida para dar un residuo que fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 3:1, rendimiento 3.18 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.94-7.92 (1H, d), 7.31-7.22 (2H, m), 4.00 (3H, s).

(ii) 2-Hidroxi-4-(trifluorometil) benzaldehído

5 Una mezcla del producto de la etapa (i) (3.18 g) y cloruro de litio (1.96 g) en DMF (30 ml) fue calentada a 150°C durante 5 horas. La mezcla fue sometida a partición entre dietil éter y ácido clorhídrico 2 M, la capa orgánica fue secada, y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 3:1, con rendimiento de 2.30 g.

MS: ESI (-ve) 189 (M-1)

(iii) 2-(Benciloxi)-4-(trifluorometil) benzaldehído

10 Una mezcla del producto de la etapa (ii) (2.3 g), bromuro de bencilo (1.44 ml) y carbonato de potasio (1.67 g) en DMF (20 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue sometida a partición entre dietil éter y agua, la capa orgánica fue secada, y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con éter de petróleo 40/60//dietil éter 4:1, rendimiento 2.83 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 10.56-10.55 (1H, s), 7.97-7.96 (1H, d), 7.47-7.25 (7H, m), 5.23 (2H, s).

(iv) tert-Butilo (2E)-3-[2-(benciloxi)-4-(trifluorometil) fenil]acrilato

15 Se agregó hidruro de sodio (60% en peso, dispersión en aceite, 0.406 g) a una solución de tert-butil-P,P-dimetilfosfonoacetato (2.27g) en DMF seco (20 ml) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, enfriada a 0°C, y luego se agregó el producto de la etapa (iii) (2.83 g). Después de 16 horas la mezcla fue sometida a partición entre dietil éter y agua, se secó la capa orgánica, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 4:1, rendimiento 3.25g.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.98-7.93 (1H, d), 7.63-7.18 (8H, m), 6.52-6.46 (1H, d), 5.18 (2H, s), 1.52 (9H, s).

(v) tert-Butilo 3-[2-hidroxi-4-(trifluorometil) fenil]propanoate

25 Una mezcla del producto de la etapa (iv) (3.25 g) y 10% de paladio sobre carbono (0.325 g) en etanol (40 ml) fue hidrogenado a una presión de 3.0 bar durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un sólido blanco (2.22g).

MS: ESI (-ve) 289 (M-1)

(vi) 3-Cloro-4-fluorofenilo metilo sulfuro

30 Se agregó yodometano (1.15 ml) a una mezcla en agitación de 3-cloro-4-fluoro-bencenotiol (3.0 g) y carbonato de potasio (2.48 g) en DMF (20 ml) y se dejó durante la noche. La reacción fue diluida con agua y extraída con dietil éter, las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida, con rendimiento de 4.3 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.31-7.14 (2H, m), 7.13-7.03 (1H, m), 3.23-3.21 (3H, s).

(vii) 3-Cloro-4-fluorofenilo metilo sulfona

35 Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (70% de pureza, 10.75 g) a una solución del producto de la etapa (vi) (4.3 g) en DCM (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue sometida a partición entre DCM/solución acuosa de metabisulfito de sodio, las fases orgánicas fueron lavadas con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. Rendimiento 4.0g

¹H NMR CDCl₃: δ 8.06-8.03 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.38-7.32 (1H, m), 3.08 (3H, s).

(viii) Ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil] propanoico

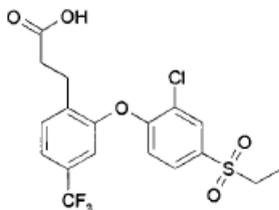
40 Una mezcla del producto de la etapa (v) (0.6 g), el producto de la etapa (vii) (0.43 g) y carbonato de potasio (0.285 g) en NMP (10 ml) fue calentada a 70°C durante 4 horas. La mezcla fue sometida a partición entre dietil éter y agua, la capa orgánica fue secada y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en DCM al 50%/ácido trifluoroacético (20 ml) y agitado a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por RPHPLC, con rendimiento de 0.175 g.

45 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.17-8.16 (1H, s), 7.87-7.84 (1H, d), 7.69-7.61 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.08-7.06 (1H, d), 3.28 (3H, s), 2.87-2.82 (2H, t), 2.62-2.57 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 421 (M-1)

Ejemplo 4

Ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico



5 (i) 3-Cloro-4-fluorofenilo etilo sulfona

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapas (vi)-(vii) usando yodoetano. ¹H NMR CDCl₃: δ 8.01-7.98 (1H, d), 7.84-7.79 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 3.17-3.09 (2H, q), 1.33-1.26 (3H, t).

(ii) Ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico

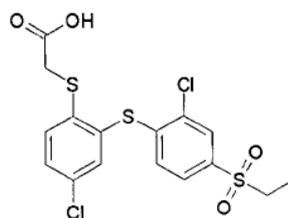
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 usando el producto de la etapa (i).

10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.07-8.00 (1H, d), 7.81-7.77 (1H, d), 7.698-7.56 (2H, m), 7.40 (1H, bm), 7.01-6.98 (1H, d), 3.39-3.32 (2H, q), 2.77-2.72 (2H, t), 2.26-2.21 (2H, t), 1.14-1.09 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 435 (M-1)

Ejemplo 5

Ácido [(4-Cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil) tio]acético



15

(i) 2-Cloro-4-(etilsulfonyl) benzenotiol

20 Se agregó hidrosulfuro de sodio (0.252 g) al producto del ejemplo 4 etapa (i) (1.0 g) en DMF seco (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con solución de hidróxido de sodio 2 M y se extrajo con dietil éter. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M, extraída con acetato de etilo, secada y evaporada bajo presión reducida, con rendimiento crudo de 1.60 g.

MS: ESI (-ve) 235 (M-1)

(ii) 4-Cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]tio]-1-nitrobenceno

25 Una mezcla del producto de la etapa (i) (1.60 g), carbonato de potasio (0.934 g) y 2-fluoro-4-cloro-nitrobenceno (1.18 g) en DMF (20 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas, evaporadas bajo presión reducida y el residuo purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 4:1, con rendimiento de 0.80 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.23-8. (1H, d), 8.11-8.10 (1H, s), 7.90-7.84 (2H, m), 7.34-7.31 (1H, d), 6.76-6.75 (1H, d), 3.10 (2H, q), 1.37-1.26 (3H, t).

(iii) 4-Cloro-2- [[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]tio]anilina

5 El producto de la etapa (ii) (0.80 g) y hierro reducido en polvo (0.80 g) en ácido acético glacial (30 ml) fue agitado vigorosamente a temperatura durante 2 horas. La mezcla fue filtrada a través de celita, y el filtrado evaporado bajo presión reducida para dar un aceite marrón que fue neutralizado con NaOH 2 M y extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas, evaporadas bajo presión reducida y el residuo purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/acetato de etilo 2:1, con rendimiento de 0.70 g.

1H NMR CDCl₃: δ 7.88-7.87 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.44-7.43 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 6.82-6.75 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.12-3.05 (2H, q), 1.32-1.18 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 360 (M-1)

(iv) [(4-cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenil]tio]fenil) tio]acetato de etilo

10 Se agregó mercaptoacetato de etilo (0.11 ml) seguido por isoamilonitrilo (0.16 ml) a una solución del producto de la etapa (iii) (0.35 g) en acetonitrilo seco (20 ml) y se calentó a 60°C durante 10 horas. La mezcla fue diluida con agua, extraída con dietil éter, las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica utilizando isohexano/dietil éter 1:1, con rendimiento de 0.10 g.

MS: ESI (+ve) 465 (M+1)

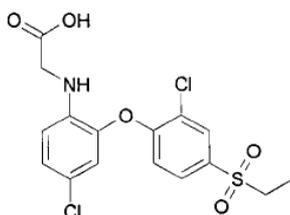
15 (v) Ácido [(4-Cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenil]tio]fenil) tio]acético

20 Una mezcla del producto de la etapa (iv) (0.10 g), hidróxido de sodio (0.018 g) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue sometida a partición entre ácido clorhídrico 2 M/acetato de etilo, las fases orgánicas se separaron, secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC en fase reversa. Rendimiento de 0.012 g 1H NMR DMSO-d₆: δ 7.97 (1H, s), 7.71-7.63 (3H, m), 7.50-7.48 (1H, d), 6.81-6.79(1H, d), 3.80 (2H, s), 3.40-3.31 (2H, q), 1.11-1.07 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 435/437 (M-1)

Ejemplo 6

N-{4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil}glicina



25 (i) 2-Cloro-4-(etilsulfonil) fenol

El producto del ejemplo 4 etapa (i) (1.0 g) en NMP seco (20 ml) fue tratado con 2-butin-1-ol (0.63 ml) y tert-butóxido de sodio (0.864 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla fue sometida a partición entre agua/acetato de etilo, las fases orgánicas fueron separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida, rendimiento 1.06 g.

30 MS: ESI (-ve) 219 (M-1)

(ii) 4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-1-nitrobenceno

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 1.0g.

35 1H NMR CDCl₃: δ □8.08-8.05 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, d), 7.38-7.26 (1H, d), 7.08-7.04 (2H, d), 3.19-3.12 (2H, q), 1.35-1.30 (3H, t).

(iii) 4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]anilina

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa (iii) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0.95g.

MS: ESI (-ve) 344/346 (M-1)

(iv) Etilo N-{4-cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil}glicinato

- 5 Una mezcla del producto de la etapa (iii) (0.95 g), bromoacetato de etilo (0.145 ml) y acetato de sodio (0.160 g) en etanol seco (30 ml) fue calentada bajo reflujo durante 24 horas. Se agregaron 5 equivalentes adicionales de bromoacetato de etilo y se calentó durante 48 horas adicionales. La mezcla fue sometida a partición entre agua/acetato de etilo, las fases orgánicas separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 1:1, con rendimiento de 0.44 g.

MS: ESI (+ve) 431 (M+1)

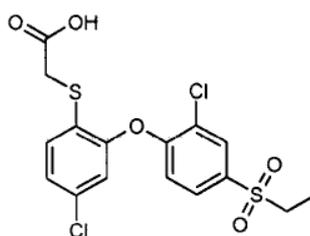
(v) N-{4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil}glicina

- 10 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa (v) usando el producto de la etapa (iv). Rendimiento 0.181g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ □8.04 (1H, s), 7.78-7.75 (1H, d), 7.15-7.13 (1H, d), 7.05 (1H, s), 6.98-6.96 (1H, d), 6.65-6.63 (1H, d), 5.40 (1H, bs), 3.40-3.31 (4H, m), 1.13-1.07 (3H, t). MS: ESI (-ve) 402/404 (M-1)

Ejemplo 7

- 15 Ácido ((4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil)tio)acético



(i) Etilo ((4-cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil)tio)acetato

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa (iv) usando el producto del ejemplo 6 etapa (iii). Rendimiento 0.4g.

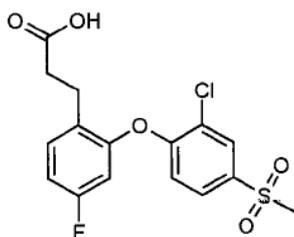
- 20 MS: ESI (+ve) 467 (M+NH₄)

(ii) Ácido ((4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil)tio)acético

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa (v) usando el producto de la etapa (i), rendimiento 0.02g. ¹H NMR DMSO-d₆: δ □8.07 (1H, s), 7.79-7.76 (1H, d), 7.54-7.47 (1H, d), 7.41-7.33 (2H, m), 7.00-6.97 (1H, d), 3.77 (2H, s), 3.50-3.23 (2H, q), 1.23-1.05 (3H, t). MS: ESI (-ve) 419/421 (M-1)

25 Ejemplo 8

Ácido 3-{2-[2-Cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil}propanoico



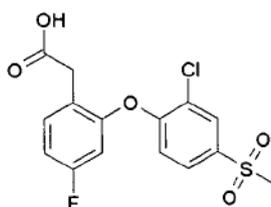
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 usando 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído, rendimiento 0.137g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15-8.14 (1H, s), 7.86-7.83 (1H, d), 7.48-7.44 (1H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 6.99-6.96 (1H, d), 3.27 (3H, s), 2.76-2.72 (2H, t), 2.54-2.49 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 371 (M-1)

Referencia Ejemplo 1

- 5 Ácido {2-[2-Cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil}acético



- (i) 4-Fluoro-2-hidroxibenzaldehído

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa (ii) usando 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído, rendimiento 3.0g.

- 10 ¹H NMR CDCl₃: δ 11.83 (1H, s), 9.83 (1H, s), 7.58-7.53 (1H, m), 6.75-6.65 (2H, m).

- (ii) 2-(Benciloxi)-4-fluorobenzaldehído

- 15 Una mezcla del producto de la etapa (i) (3.0 g), carbonato de potasio (4.42 g) y bromuro de bencilo (3.90 ml) en DMF (40 ml) fue calentada a 90°C durante 14 horas. La mezcla fue sometida a partición entre agua/acetato de etilo, las fases orgánicas separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 5:1, con rendimiento de 6.3 g.

- (iii) [2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]metanol

- 20 Se agregó borohidruro de sodio (0.223 g) a una solución del producto de la etapa (ii) (1.07 g) en etanol seco (30 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue sometida a partición entre ácido clorhídrico 2 M/acetato de etilo, las fases orgánicas fueron separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida, con rendimiento de 1.08 g.

MS: ESI (-ve) 231 (M-1)

- (iv) Bencilo 2-(clorometil) -5-fluorofenilo éter

- 25 Una mezcla del producto de la etapa (iii) (1.06 g), cloruro de metano sulfonilo (0.351 ml) y trietilamina (0.636 ml) en DCM (20 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue sometida a partición entre agua/DCM, las fases orgánicas fueron separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/DCM 1:1, con rendimiento de 0.7 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.47-7.25 (6H, m), 6.69-6.62 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.59 (2H, s).

- (v) Ácido [2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]acético

- 30 Una mezcla del producto de la etapa (iv) (0.7 g) y cianuro de sodio (0.162 g) en DMSO (20 ml) fue calentada a 60°C durante 2 horas. Se agregó hidróxido de sodio 2 M (10 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 6 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue sometida a partición entre ácido clorhídrico 2 M/acetato de etilo, las fases orgánicas fueron separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida, con rendimiento de 0.68 g.

MS: ESI (-ve) 259 (M-1)

- 35 (vi) Ácido (4-Fluoro-2-hidroxifenil) acético

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa (v), rendimiento 0.34g. MS: ESI (-ve) 169 (M-1)

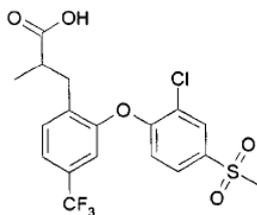
(vii) Ácido {2-[2-Cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil} acético

- 5 Se agregó hidruro de sodio (60% en peso dispersión en aceite, 0.176 g) a una solución del producto de la etapa (vi) (0.34 g) en DMF seco (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar el producto del ejemplo 3 etapa (vii) (0.416 g). La mezcla fue calentada a 80°C durante 1 hora, luego sometida a partición entre ácido clorhídrico 2 M/acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas, evaporadas bajo presión reducida y el residuo purificado por HPLC en fase reversa. Rendimiento 0.064 g 1H NMR DMSO-d₆: δ 8.10 (1H, s), 7.82-7.80 (1H, d), 7.48-7.44 (1H, m), 7.11-7.08 (2H, m), 6.97-6.94 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, s), 3.26 (3H, s).

MS: ESI (-ve) 357 (M-1)

Ejemplo 10

- 10 Ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-α-metil-bencenopropanoico



i) (2E)-3-(4-cloro-2-metoxifenil) -2-metil-etil éster del ácido 2-propenoico

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa iv) usando etil-P,P-dimetilfosfonoacetato con el producto del ejemplo 3 etapa i) Rendimiento 1.85g.

- 15 1H NMR CDCl₃: δ 7.75-7.10 (4H, m), 4.31-4.25 (2H, q), 3.90 (3H, s), 2.03-2.02 (3H, s), 1.37-1.33 (3H, t).

ii) Etil éster del ácido (2E)-3-(4-cloro-2-hidroxifenil) -2-metil-2-propenoico

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa ii) usando el producto de la etapa i) Rendimiento 1.80g.

MS: ESI (-ve) 273 (M-1)

- 20 iii) Ácido (2E)-3-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-2-metil-2-propenoico

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa ii) Rendimiento 0.35g.

1H NMR DMSO-d₆: δ 12.74 (1H, bs), (1H, m), 7.49 (6H, m), 7.12-7.10 (1H, d), 3.27-3.26 (3H, s), 1.94 (3H, s).

iv) Ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-α-metil-bencenopropanoico

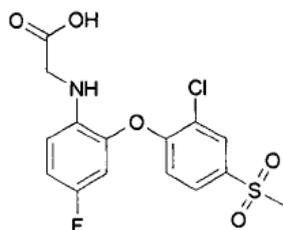
- 25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa v) usando el producto de la etapa iii).

1H NMR DMSO-d₆: δ 8.10 (1H, s), 7.82-7.80 (1H, d), 7.48-7.44 (1H, m), 7.11-7.08 (2H, m), 6.97-6.94 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, s), 3.26 (3H, s).

MS: ESI (-ve) 435 (M-1)

Ejemplo 11

- 30 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina



i) 2-amino-5-fluoro-fenol

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa v) usando 2-nitro-5-fluoro fenol. Rendimiento 1.74g.

5 MS: ESI (-ve) 126 (M-1)

ii) 2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenamina

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa i). Rendimiento 1.00g.

¹H NMR CDCl₃: δ □ 8.05-7.73 (2H, m), 6.95-6.67 (4H, m), 3.48-3.47 (2H, bs), 3.06 (3H, s). MS: ESI (-ve) 314 (M-1)

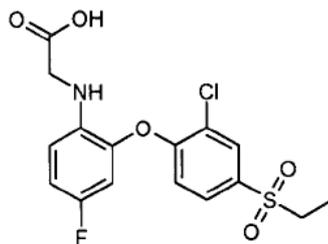
10 iii) *N*-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 6 etapa iv-v) usando el producto de la etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ □ 8.10-6.62 (6H, m), 5.20(1H, bs), 3.47 (2H, s), 3.25 (3H, s). MS: ESI (-ve) 372 (M-1)

Ejemplo 12

N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina



15

i) 2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenamina

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 11 etapa ii) usando el producto del ejemplo 4 etapa i) Rendimiento 0.7g.

MS: ESI (+ve) 330 (M+1)

20 ii) *N*-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina

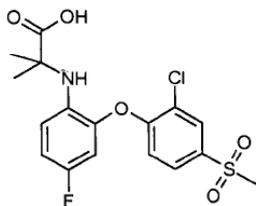
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 6 etapa iv) usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.04-8.02 (1h, s), 7.78-7.74 (1H, d), 7.02-6.86 (3H, m), 6.69-6.65 (1H, m), (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.41-3.30 (2H, q), 1.13-1.06 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

25 Ejemplo 13

N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-2-metil-alanina



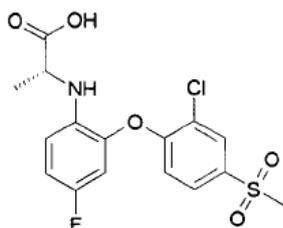
- 5 El compuesto del título fue preparado usando el producto del ejemplo 11 etapa (ii) (0.50 g) el fue disuelto en acetona seca (30 ml) y tratado con triclorometilpropanol (0.75 g). La mezcla fue enfriada a 0°C antes de agregar hidróxido de sodio triturado (0.183 g) y agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. Este proceso fue repetido dos veces adicionales y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue extraída con éter (descartado). La capa acuosa fue acidificada y extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida hasta formar un aceite. El residuo fue purificado por HPLC en fase reversa para dar un sólido blanco.

1H NMR DMSO-d₆: δ 8.11-8.10 (1h, s), 7.84-7.80 (1H, d), 7.01-6.89 (3H, m), 6.72-6.67 (1H, m), 3.31 (3H, s), 1.41 (6H, s).

- 10 MS: ESI (-ve) 400 (M-1)

Ejemplo 14

N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina



i) *N*-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina, etil éster

- 15 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto del ejemplo 11 etapa (ii) (0.44 g) el cual fue disuelto en DCM seco (20 ml) y tratado con 2,6-lutidina (0.162 ml) seguida por etil-*o*-trifluorometanosulfonyl-D-lactato (0.285 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida hasta formar un aceite. El residuo fue purificado por cromatografía eluyendo con éter/isohehexano 1:1, rendimiento 0.6 g.

- 20 MS: ESI (-ve) 414 (M-1)

ii) *N*-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina

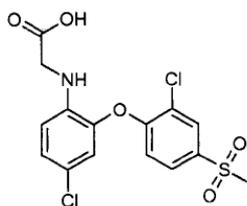
El compuesto del título fue preparado usando el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

1H NMR DMSO-d₆: δ 8.11-8.10 (1H, s), 7.83-7.79 (1H, d), 7.03-6.74 (4H, m), 4.14-4.07 (1H, q), 3.26 (3H, s), 1.35-1.26 (3H, d).

- 25 MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

Ejemplo 15

N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-glicina



i) 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenamina

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando 4-cloro-2-hidroxianilina y el producto del ejemplo 3 etapa vii). Rendimiento 3.0g.

5 MS: ESI (-ve) 330 (M-1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-glicina, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 6 etapa iv) usando el producto de la etapa i). Rendimiento 0.6 g.

MS: ESI (+ve) 418 (M+1)

10 iii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]-glicina

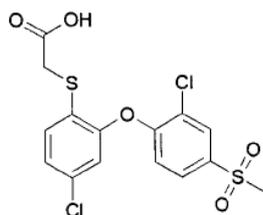
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.11-8.10 (1H, s), 7.82-7.79 (1H, d), 7.16-6.94 (3H, m), 6.67-6.64 (1H, d), 5.49 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.25 (3H, s)..

MS: ESI (-ve) 388 (M-1)

15 **Ejemplo 16**

Ácido [[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]tio]-acético



i) Etil éster del ácido [[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]tio]-acético,

20 Se agregó mercaptoacetato de etilo (0.11 ml) seguido por isoamilonitrito (0.16 ml) a una solución del producto del Ejemplo 15 etapa (i) (0.5 g) en acetonitrilo seco (20 ml) y se calentó a 60°C durante 10 horas. La mezcla fue diluida con agua, se extrajo con dietil éter, las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica, eluyendo con diclorometano, con rendimiento de 0.60 g.

MS: ESI (+ve) 435 (M+1)

ii) Ácido [[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil]tio]-acético

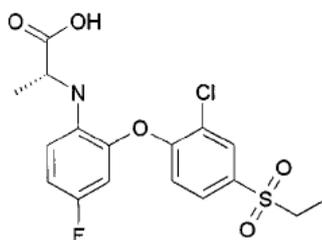
25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.13-8.12 (1H, s), 7.84-7.80 (1H, d), 7.50-7.29 (3H, m), 6.99-6.96 (1H, d), 3.75 (2H, s), 3.27 (3H, s).

MS: ESI (-ve) 405 (M-1)

Ejemplo 17

N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina



i) *N*-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina, metil éster

5 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 14 etapa i) usando el producto del ejemplo 15 etapa i). Rendimiento 0.5g.

MS: ESI (-ve) 416 (M-1)

ii) *N*-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina

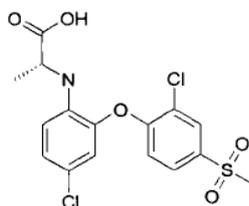
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa (v) usando el producto de la etapa i).

10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.04-8.03 (1H, s), 7.77-7.75 (1H, d), 6.98-6.91 (3H, m), 6.69-6.65 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.52-3.50 (1H, q), 3.40-3.30 (2H, q), 1.20-1.18 (3H, d), 1.13-1.07 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 400 (M-1)

Ejemplo 18

N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-D-alanina



15 i) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-D-alanina, metil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 14 etapa i) usando el producto del ejemplo 12 etapa i). Rendimiento 0.6g.

MS: ESI (+ve) 418 (M+1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-D-alanina

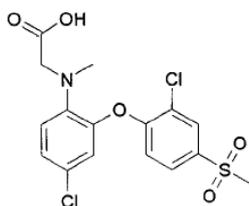
20 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.11-8.10 (1H, s), 7.83-7.80 (1H, d), 7.16-7.14 (1H, d), 7.01-6.97 (2H, m), 6.77-6.74 (1H, d), 5.40 (1H, m), 4.13-4.11 (1H, q), 3.40-3.30 (3H, s), 1.36-1.35 (3H, d).

MS: ESI (-ve) 402 (M-1)

Ejemplo 19

25 *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-*N*-metil-glicina



i) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-*N*-metil-glicina, etil éster

5 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto del ejemplo 15 etapa (ii) (0.70 g) el cual fue disuelto en dimetil sulfato (3 ml). Se agregó hidrógeno carbonato de sodio (0.355 g) y se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con dietil éter, con rendimiento de 0.70 g.

MS: ESI (+ve) 432 (M+1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-*N*-metil-glicina

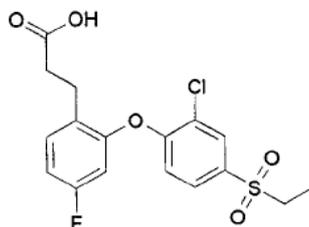
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.07 (1H, s), 7.77-7.74 (1H, d), 7.22-7.02 (3H, m), 6.82-6.80 (1H, d), 3.69 (2H, s), 3.24 (3H, s), 2.80 (3H, s).

MS: ESI (-ve) 402 (M-1)

Ejemplo 20

Ácido 2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico



15

i) Ácido 4-fluoro-2-hidroxi-bencenopropanoico

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapas ii-v) usando 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído, rendimiento 1.90g.

MS: ESI (-ve) 211 (M-1)

20 ii) Ácido 2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa i) y el producto del ejemplo 4 etapa i) rendimiento (0.45g).

MS: ESI (+ve) 432 (M+NH₄)

iii) Ácido 2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico

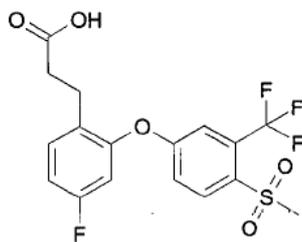
25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.05-8.04 (1H, s), 7.79-7.76 (1H, m), 7.47-7.43 (1H, m), 7.08-6.96 (3H, m), 3.37-3.35 (2H, q), 2.63-2.59 (2H, t), 2.07-2.03 (2H, t), 1.13-1.10 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 385 (M-1)

Ejemplo 21

Ácido 2-[4-(metilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico



i) Ácido 2-[4-(metilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico, etil éster

5 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando 4-bromo-1-(metilsulfonil) -2-trifluorometilbenceno rendimiento y el producto del ejemplo 20 etapa i) 0.60g.

MS: ESI (+ve) 452 (M+NH₄)

ii) Ácido 2-[4-(metilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico

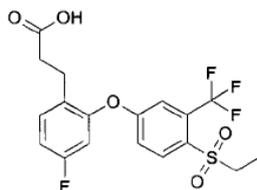
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.20-8.17 (1H, d), 7.54-7.45 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, d), 7.12-7.05 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.62-2.55 (2H, t), 2.05-1.99 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 405 (M-1)

Ejemplo 22

Ácido 2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico



15 i) 4-bromo-1-(etilsulfonil) -2-(trifluorometil) -benceno

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa vii) usando 4-bromo-1-(etiltio)-2-trifluorometilbenceno rendimiento (0.97g).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.13-7.89 (3H, m), 3.31-3.24 (2H, q), 1.34-1.29 (3H, t).

ii) Ácido 3-{2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluorofenil}propanoico

20 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 21 usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.20-8.17 (1H, d), 7.54-7.45 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, d), 7.07-7.02 (2H, m), 3.35-3.32 (2H, q), 2.60-2.54 (2H, t), 2.04-2.00 (2H, t), 1.17-1.14 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 419 (M-1)

ii) Ácido 3-{2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluorofenil}propanoico

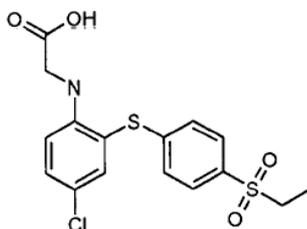
25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 21 usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.20-8.17 (1H, d), 7.54-7.45 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, d), 7.07-7.02 (2H, m), 3.35-3.32 (2H, q), 2.60-2.54 (2H, t), 2.04-2.00 (2H, t), 1.17-1.14 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 405 (M-1)

Ejemplo 23

N-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil]-glicina



- 5 i) *N*-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil]-glicina, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 6 etapa iv) usando el producto del ejemplo 5 etapa iii) rendimiento 0.30g.

MS: ESI (+ve) 448 (M+H)

- ii) *N*-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil]-glicina

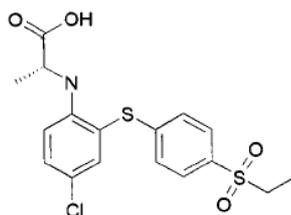
- 10 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.65 (1H, s), 7.936-7.93 (1H, s), 7.66-7.41 (3H, m), 6.80-6.71 (2H, m), 6.06-6.02 (1H, t), 3.90-3.88 (2H, d), 3.39-3.35 (2H, q), 1.10-1.05 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 418 (M-1)

Ejemplo 24

- 15 *N*-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil]-D-alanina



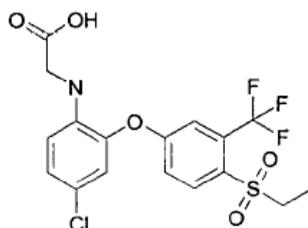
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 etapas i-ii) usando el producto del ejemplo 5 etapa iii).

- 20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.94-7.93 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, d), 7.51-7.42 (2H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 5.78-5.76 (1H, d), 4.07-4.05 (1H, q), 3.41-3.27 (2H, q), 1.27-1.24 (3H, d), 1.16-1.05 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 432 (M-1)

Ejemplo 25

N-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-glicina



i) 4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]-bencenamina

El compuesto del subtítulo fue preparado según el ejemplo 3 etapa viii) usando el producto del ejemplo 22 etapa i) y 2-amino-5-clorofenol. Rendimiento 1.0g

5 MS: ESI (-ve) 378 (M-1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-glicina

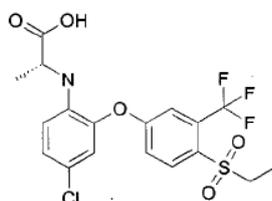
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 15 etapas ii-iii) usando el producto de la etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.14-8.11 (1H, d), 7.58-7.57 (1H, m), 7.29-7.14 (3H, m), 6.69-6.66 (1H, d), 5.67 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.39-3.28 (2H, q), 1.23-1.15 (3H, t).

10 MS: ESI (-ve) 436 (M-1)

Ejemplo 26

N-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-D-alanina



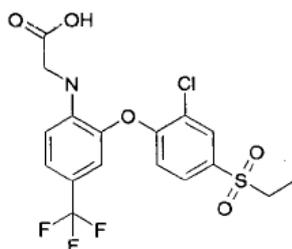
15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 etapas i-ii) usando el producto del ejemplo 25 etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.14-8.11 (1H, d), 7.589-7.58 (1H, m), 7.29-7.16 (3H, m), 6.76-6.73 (1H, d), 5.62 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.36-3.28 (2H, q), 1.34-1.32 (3H, d), 1.18-1.13 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 450 (M-1)

Ejemplo 27

20 *N*-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina



i) 2-nitro-5-(trifluorometil) -fenol

El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando 3-(1,1,1-trifluorometil) fenol (5.0 g) el cual fue enfriado a 0°C y se agregó ácido nítrico al 65% (6 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla fue mantenida a 0°C durante 1 hora. Esta fue diluida con la solución saturada de acetato de sodio, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. Rendimiento 3.67 g

5 MS: ESI (+ve) 206 (M+1)

ii) 2-amino-5-(trifluorometil) -fenol

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa v) usando el producto de la etapa i) Rendimiento 1.50g.

MS: ESI (+ve) 186 (M+1)

10 iii) *N*-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina

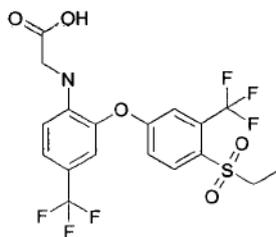
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 12 etapas i-ii) usando el producto de la etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.84 (1H, bs), 8.027-8.02 (1H, s), 7.78-7.74 (1H, m), 7.34-7.30 (2H, m), 6.97-6.94 (1H, m), 6.78-6.75 (1H, d), 5.78-5.76 (1H, t), 3.98-3.96 (2H, d), 3.36-3.29 (2H, q), 1.16-1.08 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 436 (M-1)

15 Ejemplo 28

N-[2-[4-(etilsulfonyl) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina



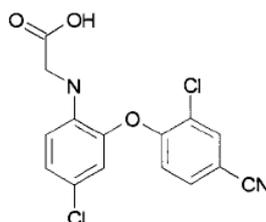
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 25 etapas i-ii) usando el producto del ejemplo 27 etapa ii).

20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.13-8.10 (1H, d), 7.54-7.24 (4H, m), 6.79-6.76 (1H, d), 5.78-5.76 (1H, t), 3.99-3.97 (2H, d), 3.35-3.27 (2H, q), 1.17-1.12 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 436 (M-1)

Ejemplo 29

N-[4-cloro-2-(2-cloro-4-cianofenoxi)fenil]-glicina



25

i) 4-(2-amino-5-clorofenoxi)-3-cloro-benzonitrilo

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando 2-amino-5-clorofenol y 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo. Rendimiento 2.70g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.76-7.75 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, d), 7.07-6.77 (4H, m), 3.79 (2H, s).

ii) *N*-[4-cloro-2-(2-cloro-4-cianofenoxi)fenil]-glicina, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 etapa ii) usando el producto de la etapa i). Rendimiento 1.65g.

MS: ESI (-ve) 363 (M-1)

5 iii) *N*-[4-cloro-2-(2-cloro-4-cianofenoxi)fenil]-glicina

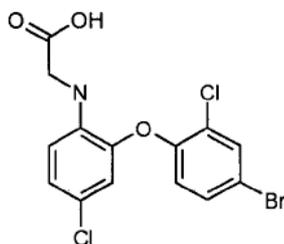
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.197-8.19 (1H, s), 7.76-7.73 (1H, d), 7.16-7.13 (1H, d), 7.04-7.03 (1H, s), 6.88-6.85 (1H, d), 6.70-6.67 (1H, d), 5.78-5.70 (1H, m), 3.84 (2H, s).

MS: ESI (-ve) 335 (M-1)

10 Ejemplo 30

N-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-clorofenil]-glicina



i) 2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-cloro-bencenamina

15 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando 2-amino-5-clorofenol y 3-cloro-4-fluorobromobenceno. Rendimiento 2.05g.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.61-7.60 (1H, s), 7.37-7.25 (1H, m), 7.05-6.93 (1H, m), 6.83-6.71 (3H, m), 3.85 (2H, s).

ii) *N*-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-clorofenil]-glicina, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 etapa ii) usando el producto de la etapa i). Rendimiento 2.50g.

20 MS: ESI (+ve) 420 (M+1)

iii) *N*-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-clorofenil]-glicina

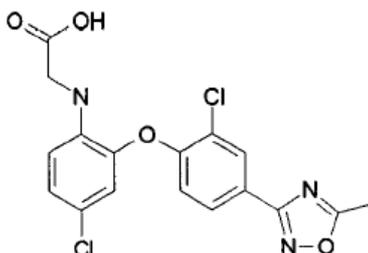
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.86-7.85 (1H, s), 7.52-7.48 (1H, d), 7.08-7.04 (1H, d), 6.89-6.86 (1H, d), 6.78-6.77 (1H, s), 6.66-6.63 (1H, d), 5.64 (1H, m), 3.86 (2H, s).

25 MS: ESI (-ve) 391 (M-1)

Ejemplo 31

N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina



i) 4-(2-amino-5-clorofenoxi)-3-cloro-N-hidroxi-benceno carboximidamida

5 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto del ejemplo 29 etapa i) (0.60 g) el cual fue disuelto en etanol (20 ml) y tratado con clorhidrato de hidroxilamina (0.30 g) seguido por carbonato de potasio (0.60 g). La mezcla fue calentada a 90°C durante 2 horas, enfriada y el sólido fue filtrado. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un aceite rojo. Rendimiento 0.94 g.

MS: ESI (+ve) 312 (M+1)

ii) N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil] - acetamida

10 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto de la etapa i) (0.94 g) el cual fue disuelto en piridina (10 ml) y tratado con cloruro de acetilo (0.22 ml) a 0°C. Este se dejó entonces calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a reflujo durante 3 horas, diluida con HCl 2 M, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida hasta formar un aceite. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con dietil éter/isohexano 3:1, rendimiento 0.50 g.

15 ¹H NMR CDCl₃: δ 8.43-8.40 (1H, d), 8.25-8.23 (1H, s), 8.02-7.97 (1H, d), 7.67-7.56 (1H, bs), 7.21-7.11 (2H, d), 6.81-6.75 (1H, s), 2.68-2.67 (3H, s), 2.21-2.18 (3H, s).

iii) 4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]- bencenamina

El compuesto del subtítulo fue preparado usando el producto de la etapa ii) (0.50g) el cual fue disuelto en HCl 2M (10ml) y etanol (10ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante 3 horas y concentrada bajo presión reducida hasta formar un sólido. Rendimiento 0.45g.

20 MS: ESI (+ve) 335 (M+1)

iv) N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina

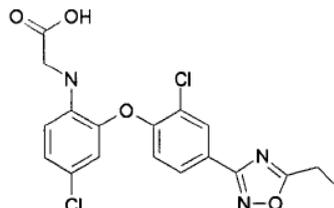
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 6 etapas iv-v) usando el producto de la etapa iii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.09 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, d), 7.14-7.10 (1H, d), 7.01-6.95 (2H, m), 6.70-6.67 (1H, d), 5.67 (1H, bs), 3.87 (2H, s), 2.66 (3H, s).

25 MS: ESI (-ve) 392 (M-1)

Ejemplo 32

N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina



i) N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-[(hidroxiamino)iminometil]fenoxi]fenil]-glicina, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 31 etapa i) usando el producto del ejemplo 29 etapa ii). Rendimiento 0.60g.

MS: ESI (+ve) 398 (M+1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina, etil éster

- 5 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 31 etapa ii) usando el producto de la etapa i). Rendimiento 0.60g.

MS: ESI (+ve) 436 (M+1)

iii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina

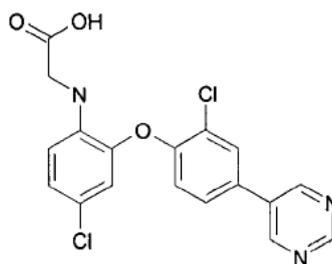
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa ii).

- 10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.10 (1H, s), 7.93-7.89 (1H, d), 7.14-7.10 (1H, d), 7.01-6.95 (2H, m), 6.70-6.67 (1H, d), 5.68 (1H, bm), 3.87 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, q), 1.26-1.24 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 408 (M-1)

Ejemplo 33

N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-pirimidinil) fenoxi]fenil]-glicina



15

i) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-pirimidinil) fenoxi]fenil]-glicina, etil éster

El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto del ejemplo 30 etapa ii) (0.20 g) el cual fue disuelto en dioxano seco (10 ml). Se agregó fluoruro de cesio (0.15 g) seguido por ácido pirimidin-5-borónico (0.058 g) y dicloruro de Paladio(difenilfosfinoferroceno) (0.017 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 10 horas. La mezcla fue diluida con HCl 2 M, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. Rendimiento 0.20 g.

20

MS: ESI (+ve) 417 (M+1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-pirimidinil) fenoxi]fenil]-glicina

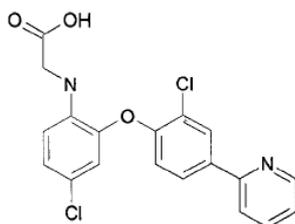
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

- 25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.19-9.17 (3H, m), 8.12-8.11 (1H, m), 7.79-7.75 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.80-6.79 (1H, m), 6.68-6.65 (1H, d), 5.70 (1H, bm), 3.89 (2H, s).

MS: ESI (-ve) 388 (M-1)

Ejemplo 34

N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(2-piridinil) fenoxi]fenil]-glicina



i) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(2-piridinil) fenoxi]fenil]-glicina, etil éster

5 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto del ejemplo 30 etapa ii) (0.20 g) el cual fue disuelto en dioxano seco (10 ml). Se agregaron 2-piridil tributil estaño (0.181 g) y paladio (0) tetrakis(trifenilfosfina) (0.028 g) y la mezcla fue calentada a 80°C durante 16 horas. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. Rendimiento 0.20 g.

MS: ESI (+ve) 402 (M+1)

ii) *N*-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(2-piridinil) fenoxi]fenil]-glicina

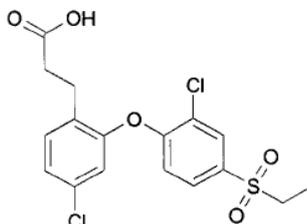
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa v) usando el producto de la etapa i).

10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.67-8.65 (1H, m), 8.30-8.27 (1H, s), 8.05-7.99 (2H, m), 7.91-7.87 (1H, m), 7.38-7.35 (1H, m), 7.09-6.94 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.67-6.65 (1H, d), 5.75 (1H, bm), 3.87 (2H, s).

MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

Ejemplo 35

Ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico



15

i) 4-cloro-2-hidroxi-benzaldehído

20 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando 5-cloro-2-hidroximetilfenol (preparada según el método de Vargha.et.al Acta.Chim.Acad.Hung., 4, 1954, 345-360) (5 g) el cual fue disuelto en DCM (200 ml) y se agregó óxido de manganeso (iv) (10 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido marrón. Rendimiento 3.48 g.

MS: ESI (-ve) 155 (M-1)

ii) Ácido 4-cloro-2-hidroxi-bencenopropanoico

25 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto de la etapa i) (3.48 g) que fue agregado a una solución de trietilamina (10 ml) y ácido fórmico (7 ml) en DMF (30 ml) después de 20 minutos. Se agregó ácido de Meldrum (3.22 g) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. La solución fue basificada con NaOH 2 M, extraída con éter (descartado). La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 M, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con dietil éter/isohexano 1:5, rendimiento 0.40 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 12.07 (1H, s), 9.88 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.75 (1H, d), 2.71 (2H, t), 2.45 (2H, t).

30 iii) Ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico

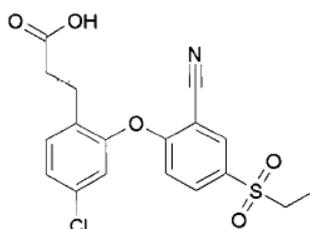
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa ii) y el producto del ejemplo 4 etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.06-8.05 (1H, s), 7.80-7.77 (1H, d), 7.47-7.44 (1H, d), 7.28-7.25 (1H, d), 7.14-7.13 (1H, s), 7.01-6.99 (1H, d), 3.53-3.32 (2H, q), 2.68-2.64 (2H, t), 2.16-2.12 (2H, t), 1.30-1.22 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 401 (M-1)

Ejemplo 36

- 5 Ácido 4-cloro-2-[2-ciano-4-(etilsulfonil) fenoxi]-bencenopropanoico



- i) 2-cloro-5-(metiltio)-benzonitrilo

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa iii) usando 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento 6.70g.

- 10 ¹H NMR CDCl₃: δ 7.26-7.24 (1H, d), 6.91-6.90 (1H, m), 6.81-6.77 (1H, d), 3.95-3.80 (2H, bs).

- ii) 2-cloro-5-(etiltio)-benzonitrilo

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 etapa iv) usando el producto de la etapa i) y dietildisulfuro. Rendimiento 2.50g.

- iii) 2-cloro-5-(etilsulfonil) -benzonitrilo

- 15 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa vii) usando el producto de la etapa ii). Rendimiento 2.10g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.21 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, d), 7.76-7.74 (1H, d), 3.18-3.13 (2H, q), 1.34-1.30 (3H, t).

- iv) Ácido 4-cloro-2-[2-ciano-4-(etilsulfonil) fenoxi]-bencenopropanoico

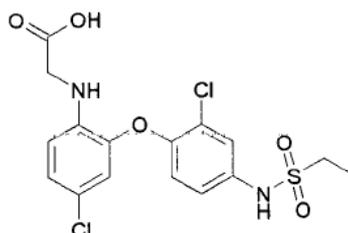
- 20 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa iii) y el producto del ejemplo 35 etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.43 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, d), 7.50-7.35 (3H, m), 7.05-7.03 (1H, d), 3.41-3.334 (2H, q), 2.75-2.72 (2H, t), 2.54-2.48 (2H, t), 1.17-1.07 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 392 (M-1)

Ejemplo 37

- 25 N-(4-Cloro-2-(2-cloro-4-(etilsulfonil) amino)fenoxi)fenil) glicina



- (i) 4-Cloro-2-(2-cloro-4-nitrofenoxi)anilina

5 Una mezcla de 2-amino-5-clorofenol (1.0 g), 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1.5 g) y carbonato de potasio (2.8 g) en DMF seco (20 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego calentada a 60°C durante 2 horas. La mezcla fue sometida a partición entre agua/acetato de etilo, las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo al 10%/isohexano, rendimiento 1.96 g.

MS: ESI (+ve) 299/301

(ii) Etilo *N*-[4-cloro-2-(2-cloro-4-nitrofenoxi)fenil]glicinato

10 Una mezcla del producto de la etapa (i) (0.3 g), bromoacetato de etilo (0.22 ml) y acetato de sodio (0.164 g) en etanol seco (5 ml) fue calentada bajo reflujo durante 7 horas. Se agregaron bromoacetato de etilo (0.5 ml) y acetato de sodio (0.34 g) y se calentó durante 16 horas adicionales. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo 5-7%/isohexano, rendimiento 0.212 g.

1H NMR CDCl₃: δ 8.39 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.94-6.92 (2H, m), 6.60 (1H, d), 4.63 (1H, brs), 4.22 (2H, q), 3.90 (2H, s), 1.28 (3H, t)

15 (iii) Etilo *N*-[2-(4-amino-2-clorofenoxi)-4-clorofenil]glicinato

Una mezcla del producto de la etapa (ii) (0.2 g) y Pd(OH)₂/C (0.04 g) en etanol (4 ml) fue hidrogenada a 1 Bar durante 5 horas y luego filtrada. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo al 20%/isohexano, rendimiento 0.13 g.

20 1H NMR CDCl₃: δ 6.92-6.88 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.51-6.46 (2H, m), 4.25 (2H, q), 3.96 (2H, s), 1.29 (3H, t)

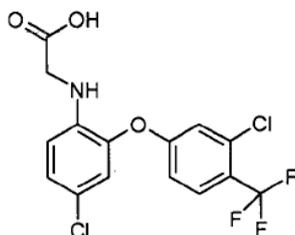
(iv) *N*-(4-Cloro-2-{2-cloro-4-[(etilsulfonil) amino]fenoxi}fenil) glicina

25 Se agregó cloruro de etanosulfonilo (0.1 ml) a una mezcla del producto de la etapa (iii) (0.11 g) y piridina (0.5 ml) en DCM (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas la mezcla fue sometida a partición entre dietiléter/HCl 2 M. Las fases orgánicas fueron separadas, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (5 ml) y luego en NaOH 2 M y luego agitado a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre acetato de etilo/HCl 1 M. Las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo al 80%/isohexano, con rendimiento de 0.025 g. MS: APCI (-ve) 417/9

30 1H NMR DMSO-d₆: δ 9.95 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.05-6.98 (2H, m), 6.62-6.58 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.14 (2H, q), 1.21 (3H, t)

Ejemplo 38

N-{4-Cloro-2-[3-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicina



35 (i) 4-Cloro-2-[3-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi]anilina

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 37 etapa (i) usando 2-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro. Rendimiento 0.663g.

MS: ESI (-ve) 320/322

(ii) Etilo *N*-{4-cloro-2-[3-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicinato

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 37 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0.51g.

MS: ESI (-ve) 406/8

(iii) *N*-{4-Cloro-2-[3-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicina

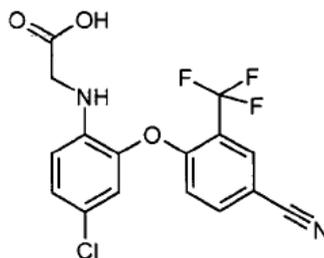
- 5 Una mezcla del producto de la etapa (ii) (0.5 g), metanol (5 ml), agua (4 ml) y NaOH 2 M (2 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y luego sometida a partición entre acetato de etilo/HCl 2 M. Las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue triturado con dietil éter/isohexano y filtrado, con rendimiento de 0.1 g.

MS: ESI (-ve) 378/380

- 10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.62 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.17-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d), 6.70 (1H, d), 5.77 (1H, brs), 3.84 (2H, s)

Ejemplo 39

N-{4-Cloro-2-[4-ciano-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicina



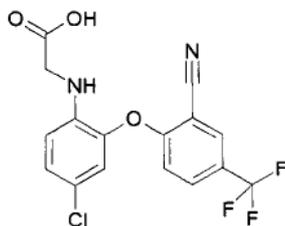
- 15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 38

MS: APCI (-ve) 369

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.69 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.07 (1H, s), 6.98 (1H, d), 6.74 (1H, d), 5.53 (1H, s), 3.87 (2H, s)

Ejemplo 40

- 20 *N*-{4-Cloro-2-[2-ciano-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicina



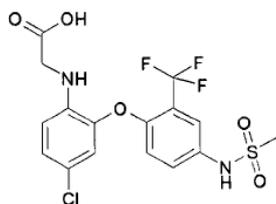
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 38

MS: APCI (-ve) 369

- 25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.62 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.20 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.00 (1H, brs), 3.84 (2H, s)

Ejemplo 41

N-{4-Cloro-2-[4-[(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicina



(i) 4-Cloro-2-[4-nitro-2-(trifluorometil) fenoxi]anilina

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 37 etapa (i) usando 2-cloro-5-nitrobenzotrifluoruro, rendimiento 1.77g

5 MS: ESI (-ve) 331/3

(i) Etilo *N*-{4-cloro-2-[4-nitro-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil}glicinato

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 37 etapa (ii), rendimiento 1.44g

MS: ESI (+ve) 419/421

(ii) Etilo *N*-{4-cloro-2-[4-[(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi] fenil} glicinato

10 El producto de la etapa (ii) (1.4 g) y PtO₂ (0.25 g) en acetato de etilo (30 ml) fue hidrogenado a 2 Bar durante 6 horas y luego filtrado. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el residuo disuelto en DCM (20 ml). Se agregó piridina (5 ml) y luego cloruro de metanosulfonyl (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla fue sometida a partición entre DCM/HCl 2 M. Las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo al 30%/isohexano, rendimiento 0.64 g.

15

MS: APCI (-ve) 467/9

(i) *N*-{4-Cloro-2-[4-[(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi] fenil} glicina

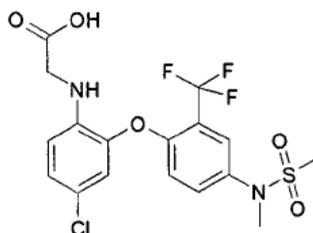
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 38 etapa (iii) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 0.042 g.

20 MS: APCI (-ve) 437

¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.94 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.78 (1H, s), 6.67 (1H, d), 5.48 (1H, brs), 3.89 (2H, s), 3.03 (3H, s)

Ejemplo 42

N-{4-Cloro-2-[4-[metil(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi] fenil}glicina



25

Una mezcla del compuesto del ejemplo 41 etapa (iii) (0.43 g), carbonato de potasio (1 g), y yoduro de metilo (0.4 ml) en DMF (8 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 72 horas y luego sometida a partición entre acetato de etilo/agua. Las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (8 ml) y luego se agregó NaOH 2 M (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente fue retirado bajo presión reducida y el residuo sometido a partición entre acetato de etilo/HCl 2M. Las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con agua, secadas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por RPHPLC con rendimiento de 0.092 g.

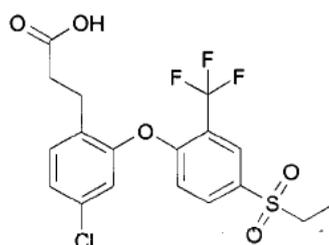
30

MS: APCI (-ve) 451

¹H NMR CDCl₃: δ 12.70 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.71 (1H, d), 5.51 (1H, s), 3.89 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.99 (3H, s)

Ejemplo 43

- 5 Ácido 4-cloro-2-[4-(etil sulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico



- i) 4-(etil sulfonil) -1-fluoro-2-(trifluorometil) -benceno

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 36 etapas ii-iii) usando 4-fluoro-3-(1,1,1-trifluorometil) anilina. Rendimiento 1.90g.

- 10 ¹H NMR CDCl₃: δ 8.21-8.11 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 3.19-3.12 (2H, q), 1.34-1.28 (3H, t).

- ii) Ácido 4-cloro-2-[4-(etil sulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico

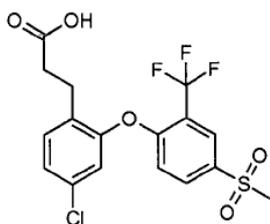
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa i) y el producto del ejemplo 35 etapa ii).

- 15 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.18 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.31 (1H, s), 7.10 (1H, d), 3.38 (2H, q), 2.89 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.13 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 435 (M-1)

Ejemplo 44

- Ácido 4-cloro-2-[4-(metil sulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico



- 20 i) 1-fluoro-4-(metil sulfonil) -2-(trifluorometil) -benceno

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 36 etapas ii-iii) usando 4-fluoro-3-(1,1,1-trifluorometil) anilina y dimetildisulfuro. Rendimiento (2.0g). ¹H NMR CDCl₃: δ 8.26-8.15 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 3.06 (3H, s).

- ii) Ácido 4-cloro-2-[4-(metil sulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico

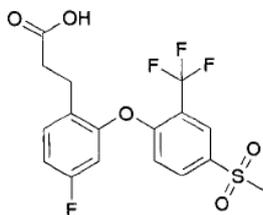
- 25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa i) y el producto del ejemplo 35 etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.17 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.16-8.13 (1H, d), 7.49-7.47 (1H, d), 7.38-7.35 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.11-7.09 (1H, d), 3.30 (3H, s), 2.75-2.67 (2H, t), 2.52-2.47 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 421 (M-1)

Ejemplo 45

Ácido 4-fluoro-2-[4-(metilsulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico



i) 1,1-dimetiletil éster del ácido 3-(4-fluoro-2-hidroxifenil) -(2E)-2-propenoico

- 5 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando 2-bromo-5-fluorofenol (5.0 g), acrilato de t-butilo (3.83 ml), trietilamina (7.25 ml), dicloruro de Paladio(difenilfosfinoferroceno) (1.0 g) en DMF seco. La mezcla fue calentada a 100°C durante 5 horas. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. Rendimiento 2.98 g.

MS: ESI (-ve) 237 (M-1)

10 ii) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-fluoro-2-hidroxibencenopropanoico

Una mezcla del producto de la etapa (i) (2.98 g) y platino al 5% sobre carbono (0.30 g) en acetato de etilo (30 ml) fue hidrogenada a una presión de 3.50 bar durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado concentrado bajo presión reducida para dar un aceite (1.17g).

15 ¹H NMR CDCl₃: δ 8.05 (1H, s), 7.26-7.13 (1H, m), 7.01-6.96(1H, m), 3.06 (1H, s),), 2.81-2.77 (2H, t), 2.63-2.59 (2H, t), 1.42 (9H, s).

iii) Ácido 4-fluoro-2-[4-(metilsulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico

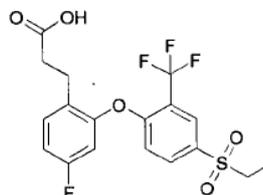
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 etapa viii) usando el producto de la etapa ii) y el producto del ejemplo 44 etapa i).

20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.15 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.16-8.13 (1H, d), 7.51-7.47 (1H, m), 7.18-7.09 (3H, m), 3.28 (3H, s), 2.74-2.67 (2H, t), 2.52-2.45 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 405 (M-1)

Ejemplo 46

Ácido 2-[4-(etilsulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico



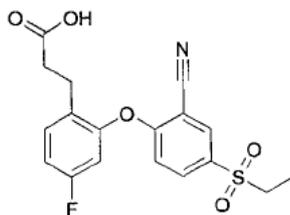
25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 45 usando el producto del ejemplo 43 etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.19-8.18 (1H, s), 8.12-8.09 (1H, d), 7.51-7.48 (1H, t), 7.18-7.11 (3H, m), 3.42-3.37 (2H, q), 2.74-2.70 (2H, t), 2.51-2.45 (2H, t), 1.17-1.11 (3H, s).

MS: ESI (-ve) 419 (M-1)

Ejemplo 47

30 Ácido 2-[2-ciano-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico



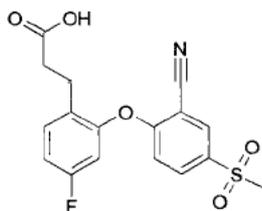
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 45 usando el producto del ejemplo 36 etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.44-8.43 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, d), 7.52-7.48 (1H, t), 7.26-7.15 (2H, m), 7.07-7.05 (1H, d), 3.41-3.34 (2H, q), 2.75-2.71 (2H, t), 2.52-2.47 (2H, t), 1.14-1.07 (3H, s).

5 MS: ESI (-ve) 376 (M-1)

Ejemplo 48

Ácido 2-[2-ciano-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico



i) 2-cloro-5-(metilsulfonil) - benzonitrilo.

10 El compuesto del subtítulo fue preparado usando el método del ejemplo 36 etapas i-iii) usando dimetildisulfuro. Rendimiento 2.0g

¹H NMR CDCl₃: δ 8.26 (1H, s), 8.11-8.08 (1H, d), 7.77-.775 (1H, d), 3.10 (3H, s).

ii) Ácido 2-[2-ciano-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico.

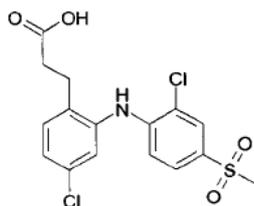
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 45 usando el producto de la etapa i).

15 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.49 (1H, s), 8.13-8.10 (1H, d), 7.52-7.47 (1H, t), 7.23-7.14 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, d), 3.28 (3H, s), 2.72-2.67 (2H, t), 2.42-2.37 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 362 (M-1)

Ejemplo 49

Ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenil]amino]-bencenopropanoico



20

i) Etil éster del ácido 3-(4-cloro-2-nitrofenil) -(2E)-2-propenoico

1-bromo-4-cloro-2-nitrobenzono (5 g), trietilamina (4.42 ml), acrilato de etilo (22.9 ml), acetato de paladio (II) (0.048 g) y trifenilfosfina (0.111 g) en DMF (30 ml) fue sometido a reflujo a 87°C durante 10 horas. Se agregó tolueno y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2 M y agua. Las fases orgánicas fueron secadas y concentradas bajo presión

reducida hasta un aceite marrón el cual fue triturado con isohexano para dar un sólido marrón claro. Rendimiento 4.95 g.

$^1\text{H NMR CDCl}_3$: δ 8.07-8.02 (2H, m), 7.68-7.47 (2H, m), 6.39-6.33 (1H, d), 4.33- 4.26 (2H, q) 1.37-1.32 (3H, t)

ii) 7-cloro-3,4-dihidro-2(1*H*)-quinolinona.

- 5 Una mezcla del producto de la etapa (i) (4,95 g) y platino al 5% sobre carbono (0.400 g) y unas pocas gotas de ácido clorhídrico 2 M en acetato de etilo (30 ml) fue hidrogenada bajo una presión de 3 bar. El catalizador fue retirado por filtración a través de celita y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida para dar un sólido marrón, el cual fue triturado con dietil éter para dar un sólido color rosa. Rendimiento 1.28 g

10 $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$: δ 10.17 (1H, s), 7.20-7.18 (1H, d), 6.96-6.93 (1H, d), 6.87 (1H, s), 2.87-2.84 (2H, t), 2.47-2.44 (2H, t)

iii) Ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico.

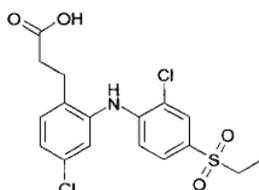
- 15 Una solución del producto de la etapa (ii) (0.174 g) e hidruro de sodio (60% en peso dispersión en aceite 0.039 g) en DMF (10 ml) fue agitada 50°C durante 1 hora. Se agregó el producto del ejemplo 3 etapa (vi)-(vii) (0.200 g) y la mezcla fue sometida a reflujo a 90°C durante 3 horas. La mezcla fue sometida a partición entre hidróxido de sodio 2 M y dietil éter. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M, extraída con acetato de etilo y la capa orgánica fue secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo fue purificado utilizando HPLC RP preparativa. Rendimiento 0.061 g

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$: δ 8.34 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.62-7.59 (1H, d), 7.42-7.40 (1H, d), 7.32-7.27 (2H, m), 6.64-6.62 (1H, d), 3.17 (3H, s), 2.74-2.69 (2H, t), 2.54-2.50 (2H, t)

20 MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

Ejemplo 50

Ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico



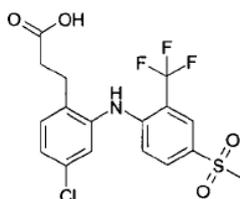
- 25 Una solución del producto del ejemplo 49 etapa (iii) (0.163 g) y el producto del ejemplo 4 etapa (i) (0.200 g) y carbonato de cesio (0.239 g) en NMP (10 ml) fue sometido a reflujo a 100°C durante 3 horas. La mezcla fue sometida a partición entre hidróxido de sodio 2 M y dietil éter. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M, extraída con acetato de etilo y la capa orgánica fue secada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo fue purificado utilizando HPLC RP preparativa. Rendimiento 0.044 g.

30 $^1\text{H NMR DMSO-d}_6$: δ 8.40 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.58-7.54 (1H, d), 7.42-7.39 (1H, d), 7.32-7.29 (2H, m), 6.65-6.62 (1H, d), 3.31-3.20 (4H, m), 2.73-2.69 (2H, t), 1.21-1.07 (3H, q)

MS: ESI (-ve) 400 (M-1)

Ejemplo 51

Ácido 4-Cloro-2-[[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenil]amino]-bencenopropanoico



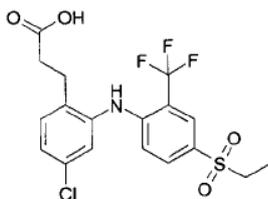
El compuesto del título fue preparado usando el método del ejemplo 49 usando el producto del ejemplo 44 etapa i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.40 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.97 (1H, m), 7.84-7.82 (1H, d), 7.45-7.31 (3H, m), 6.64-6.62 (1H, d), 3.18 (3H, s), 2.70-2.67 (2H, t), 2.54-2.50 (2H, t)

MS: ESI (-ve) 420 (M-1)

5 Ejemplo 52

Ácido 4-cloro-2-[[4-(etilsulfonil) -2-(trifluorometil) fenil]amino]-bencenoipropanoico



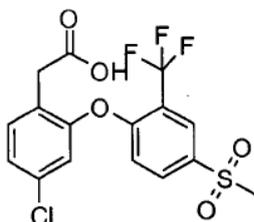
El compuesto del título fue preparado usando el método del ejemplo 49 usando el producto del ejemplo 43 etapa i).

10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.54 (1H, bs), 7.90 (1H, s), 7.79-7.77 (1H, d), 7.44-7.32 (3H, m), 6.67-6.65 (1H, d), 3.28-3.22 (2H, q), 2.68-2.65 (2H, t), 2.51-2.47 (2H, t), 1.11-1.08 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 434 (M-1)

Referencia Ejemplo 2

Ácido 4-cloro-2-[4-(metilsulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenoacético



15 i) Ácido 4-cloro-2-metoxi-bencenoacético

Una solución de 4-cloro-2-metoxi-bencilo alcohol (4 g) y cloruro de tionilo (10 ml) en diclorometano (30 ml) fue sometida a reflujo durante 1 hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre dietil éter y agua. Las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida. Este residuo y cianuro de sodio (1 g) en DMF (20 ml) fue agitado a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue sometida a partición entre dietil éter y agua, las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida. Se agregó una solución de hidróxido de potasio al residuo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas. La mezcla fue sometida a partición entre dietil éter y agua, la capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue triturado con dietil éter e isohexano. Rendimiento 1.4 g.

25 ¹H NMR CDCl₃: δ 7.11 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.87 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.62 (2H, s)

ii) Ácido 4-cloro-2-hidroxi-bencenoacético

El ácido 4-cloro-2-metoxi-bencenoacético (1.4 g), HBr (25 ml), ácido acético (5 ml) fueron sometidos a reflujo durante 48 horas y luego evaporados bajo presión reducida. El residuo fue llevado a mezcla azeótropa con tolueno y triturado con dietil éter e isohexano. Rendimiento 0.56 g.

30 ¹H NMR CDCl₃: δ 7.12 (1H, d), 6.81-6.76 (2H, m), 3.45 (2H, s)

iii) Ácido 4-cloro-2-[4-(metilsulfonil) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenoacético

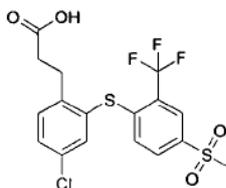
5 Una solución del producto de la etapa (ii) (0.125 g), el producto del ejemplo 44 etapa (i) (0.150 g) y carbonato de cesio (0.437 g) en NMP (10 ml) fue agitado a 80°C durante 10 horas. La mezcla fue sometida a partición entre hidróxido de sodio 2 M y dietil éter. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M, extraída con acetato de etilo y la capa orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado utilizando HPLC RP preparativa. Rendimiento 0.025 g.

1H NMR DMSO-d₆: δ 12.39 (1H, br.s), 8.23 (1H, s), 8.16-8.14 (1H, d), 7.52-7.50 (1H, d), 7.39-7.37 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.14-7.12 (1H, d), 3.58 (2H, s), 3.30 (3H, s)

MS: ESI (-ve) 407 (M-1)

Ejemplo 54

10 Ácido 4-cloro-2-[[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenil]tio]-benceno propanoico



i) 4-cloro-2-(metiltio)-benzaldehído

15 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,16 g) en DMF seco (20 ml). La mezcla fue tratada con tiometóxido de sodio (0.52 g) y calentada a 50°C durante 2 horas. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un sólido. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica eluyendo con isohexano/dietil éter 2:1 para dar un sólido blanco, rendimiento 0.70 g.

1H NMR CDCl₃: δ 10.19 (1H, s), 7.74-7.72 (1H, d), 7.28-7.23 (2H, m), 2.50-2.49 (3H, s).

ii) Etil éster del ácido 3-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-(2E)-2-propenoico

20 El compuesto del subtítulo fue preparado según el método del ejemplo 3 etapa iv) usando el producto de la etapa i). Rendimiento 0.95g.

MS: ESI (+ve) 257 (M+1)

iii) Ácido 4-cloro-2-mercapto-bencenopropanoico.

25 El compuesto del subtítulo fue preparado utilizando el producto de la etapa ii) (0.7 g) el cual fue disuelto en DCM (30 ml) y enfriado a 0°C antes de agregar m-CPBA al 70% (0.46 g). La mezcla fue mantenida a 0°C durante 2 horas, lavada con una solución de hidrógeno carbonato de sodio, secada y concentrada bajo presión reducida hasta dar un aceite. El aceite fue disuelto en DCM (10 ml) y enfriado a 0°C antes de agregar anhídrido trifluoroacético (0.40 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida hasta dar un aceite y se disolvió en etanol (10 ml). Se agregó trietilamina (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida hasta dar un aceite el cual fue disuelto en dietil éter, y lavado con hidróxido de sodio acuoso. La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 M, extraída con acetato de etilo, secada y concentrada bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Rendimiento 0.26 g.

1H NMR DMSO-d₆: δ 7.35-7.11 (3H, m), 5.69 (1H, s), 2.80-2.74 (2H, t), 2.54-2.50 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 215 (M-1)

35 iv) Ácido 4-cloro-2-[[4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenil]tio]-bencenopropanoico.

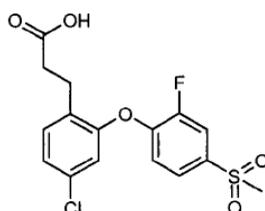
40 Se agregó hidruro de sodio (60% en peso dispersión en aceite, 0.063 g) a una solución del producto de la etapa iii) (0.180 g) en DMF seco (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar el producto del ejemplo 44 etapa (i) (0.188 g). La mezcla fue calentada a 80°C durante 1 hora, y luego sometida a partición entre ácido clorhídrico 2 M/acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas, concentradas bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo fue purificado por HPLC en fase reversa.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.20-8.19 (1H, s), 8.03-8.00 (1H, d), 7.63-7.54 (3H, m), 7.08-7.05 (1H, d), 3.16 (3H, s), 2.90-2.86 (2H, t), 2.49-2.47 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 437 (M-1)

Ejemplo 55

- 5 Ácido 4-cloro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico



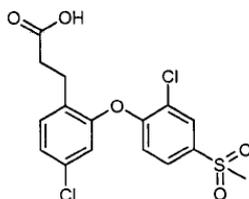
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 35 etapa iii) usando 3,4-difluorofenilmetilsulfona y el producto del ejemplo 35 etapa ii).

- 10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.00-7.97 (1H, d), 7.75-7.72 (1H, d), 7.44-7.42 (1H, d), 7.29-7.26 (1H, d), 7.19-7.12 (2H, m), 3.26 (3H, s), 2.80-2.69 (2H, t), 2.50-2.45 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 371 (M-1)

Ejemplo 56

- Ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico



- 15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 35 etapa iii) usando los productos del ejemplo 3 etapa vii) y ejemplo 35 etapa ii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.14 (1H, s), 7.86-7.83 (1H, d), 7.46-7.44 (1H, d), 7.32-7.29 (1H, d), 7.13-7.07 (2H, m), 3.33-3.27 (5H, m), 2.75-2.73 (2H, t).

MS: ESI (-ve) 386 (M-1)

- 20 Datos farmacológicos

Ensayo de enlazamiento de ligandos

El [³H]PGD₂ fue adquirido de Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-210Ci/mmol. Todos los demás agentes químicos eran de grado analítico.

- 25 Las células HEK que expresan rhCRTh2/Ga16 fueron mantenidas de rutina en DMEM que contenía 10% de suero bovino fetal (HyClone), 1mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales al 1 %. Para la preparación de las membranas, las células HEK transfectadas adherentes fueron cultivadas para confluir en fábricas de cultivo de tejidos de dos capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Los niveles máximos de expresión del receptor fueron inducidos mediante la adición de butirato de sodio 500 mM durante las últimas 18 horas del cultivo. Las células adherentes fueron lavadas una vez con solución salina regulada con fosfato (PBS, 50 ml por fábrica de células) y desprendidas mediante la adición de 50 ml por fábrica de células de regulador de homogenización de membrana enfriada con hielo [HEPES 20 mM (pH 7.4), ditioneitol 0.1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenil metil sulfonilo 0.1 mM y bacitracina 100 µg/ml]. Las células fueron convertidas en pellas por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4°C, resuspendidas en la mitad del volumen original de regulador de homogenización de membrana fresco y desechas utilizando un homogenizador Politron en procesos de 2 x 20 segundos

5 manteniendo el tubo en hielo en todo momento. Las células no rotas fueron retiradas por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4°C y la fracción de membrana pelletizada por centrifugación a 90000 x g durante 30 minutos a 4°C. La pella final fue resuspendida en 4 ml de regulador de homogenización de membrana por fábrica de células utilizada y se determinó el contenido de proteína. Las membranas fueron almacenadas a -80°C en alícuotas adecuadas.

10 Todas las pruebas fueron llevadas a cabo en placas de NBS (Fisher) blancas de 96 pozos con fondo de Corning claro. Antes de la prueba, las membranas de las células HEK que contenían CRTh2 fueron colocadas como recubrimiento sobre perlas SPA PVT WGA (Amersham). Las membranas de recubrimiento fueron incubadas con perlas típicamente a 25 µg de proteína de membrana por mg de perlas a 4°C con agitación constante durante la noche. (Las concentraciones de recubrimiento óptimas fueron determinadas para cada lote de membrana). Las perlas fueron convertidas en pellas por centrifugación (800 x g durante 7 minutos a 4°C), lavadas una vez con regulador de prueba (HEPES 50 mM con pH 7.4 que contenía cloruro de magnesio 5 mM) y finalmente resuspendidas en regulador de prueba a una concentración de perlas de 10 mg/ml.

15 Cada prueba contenía 20 µl de [³H]PGD₂ 6.25 nM, 20 µl de perlas SPA saturadas con membrana tanto en regulador de prueba como en 10 µl de solución de compuesto o 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de enlazamiento no específico, Cayman Chemical Company). Los compuestos y la DK-PGD₂ fueron disueltos en DMSO y diluidos en el mismo solvente a 100 x de la concentración final requerida. El regulador de prueba fue agregado para dar una concentración final de DMSO al 10% (los compuestos estaban ahora a 10 x de la concentración final requerida) y esta fue la solución agregada a la placa de prueba. La placa de prueba fue incubada a temperatura ambiente durante 2 horas y contada en un contador de centelleo de líquidos Wallac Microbeta (1 minuto por pozo).

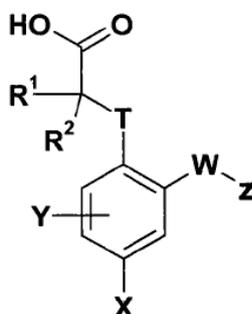
20 Los compuestos de la fórmula (I) tiene un valor de IC₅₀ de menos de (<) 10 mM.

Específicamente, el ejemplo 5 tiene un pIC₅₀ = 8.6, el ejemplo 7 tiene un pIC₅₀ = 9.1 y el ejemplo 37 tiene un pIC₅₀ = 8.6.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en el cual:

T es $S(O)_n$ (donde n es 0, 1 o 2), CR^1R^2 o NR^{13} ;

W es O, $S(O)_n$ (donde n es 0, 1 o 2), NR^{13} , CR^1OR^2 o CR^1R^2

X es trifluorometilo o halógeno;

10 Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^3 , OR^4 , SR^4 , SOR^3 , $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3 , C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ donde n es 0, 1 o 2;

15 Z es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, CO_2R^6 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^6CONR^4R^5$, $NR^6SO_2NR^4R^5$, arilo, heteroarilo, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

20 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_7 cicloalquilo o un grupo C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, C_3-C_7 cicloalquilo, NR^6R^7 , OR^6 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2);

o

R^1 y R^2 pueden formar juntos un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S, NR^6 y sustituidos en sí mismos por uno o más C_1-C_3 alquilo o halógeno;

25 R^3 representa C_3-C_7 cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, C_2-C_6 alquenoilo o C_2-C_6 alquinilo todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n = 0,1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

30 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, C_3-C_7 cicloalquilo o C_{1-6} alquilo, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C_3-C_7 cicloalquilo, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n = 0,1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde n = 0,1 o 2), NR^8 , y en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno o C_{1-3} alquilo;

35 R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R⁸ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, -COC₁₋₄ alquilo, CO₂C₁₋₄alquilo o CONR⁶C₁₋₄alquilo;

R⁹ representa arilo, heteroarilo, C₃₋₇ cicloalquilo o C₁₋₆alquilo, los dos últimos grupos pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo, heteroarilo OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (donde n = 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

- 5 R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente arilo o heteroarilo, hidrógeno, C₃₋₇ cicloalquilo o C₁₋₆alquilo, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (donde n = 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

o

- 10 R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S(O)_n (donde n = 0, 1 o 2), NR⁸, y en sí mismo sustituido opcionalmente por halógeno o C₁₋₃ alquilo,

R¹² representa un átomo de hidrógeno o C₁₋₆alquilo los cuales pueden ser sustituidos con uno o más átomos de halógeno, y

- 15 R¹³ representa un átomo de hidrógeno, C₁₋₆alquilo los cuales pueden ser sustituidos con uno o más átomos de halógeno o C₃₋₇ cicloalquilo, SO₂R⁶ o COC₁₋₄ alquilo;

y en donde:

arilo se selecciona de fenilo o naftilo;

- 20 heteroarilo es un anillo aromático de 5-7 miembros o un anillo bicíclico fusionado 6,6- o 6,5 que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, u O, en donde el anillo bicíclico puede estar enlazado a través de carbono o nitrógeno y pueden estar enlazados a través del anillo de 5 o 6 miembros y puede estar completa o parcialmente saturado y puede estar completa o parcialmente saturado; y

- 25 cualquier grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, CO₂R⁶, SO₂R⁹, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, NHSO₂R⁹, NR⁹SO₂R⁹, NR⁶CO₂R⁶, NHCOR⁹, NR⁹COR⁹, NR⁶CONR⁴R⁵, NR⁶SO₂NR⁴R⁵, arilo, heteroarilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo o C₁₋₆alquilo, estando los últimos cuatro grupos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, C₃₋₇ cicloalquilo, OR⁶, NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (donde n es 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

- 30 con la condición de que cuando T es carbono, el sustituyente en el grupo Z no puede ser NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰R¹¹ son independientemente hidrógeno, arilo, o alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el cual Y es hidrógeno o C₁₋₆alquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual Z es fenilo, sustituido opcionalmente como se define en la reivindicación 1.

- 35 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual R¹ y R² son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual W es O, S, NH o CH₂.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual T es S, CR¹R² o NR¹³.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-(4-Cloro-2-fenoxifenil) glicina;

- 40 ácido 3-[2-(3-Cianofenoxi)-4-(trifluorometil) fenil]propanoico;

ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico;

ácido 3-[2-[2-Cloro-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]propanoico;

ácido [(4-Cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]tio]fenil) tio]acético;

- N- {4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil} glicina;
 ácido ({4-Cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]fenil}tio)acético;
 ácido 3-{2-[2-Cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil}propanoico;
 ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]- α -metil-bencenopropanoico;
- 5 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina;
 N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-glicina;
 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-2-metil-alanina;
 N-[2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-glicina;
- 10 ácido [[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]tio]-acético;
 N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluorofenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil)]fenoxi]fenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonil) fenoxi]fenil]-N-metil-glicina;
 ácido 2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
- 15 ácido 2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 N-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonil) fenil]tio]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[[4-(etilsulfonil) fenil]tio]fenil]-D-alanina;
 N-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-glicina;
- 20 N-[4-cloro-2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]fenil]-D-alanina;
 N-[2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina;
 N-[2-[4-(etilsulfonil) -3-(trifluorometil) fenoxi]-4-(trifluorometil) fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-(2-cloro-4-cianofenoxi)fenil]-glicina;
 N-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-clorofenil]-glicina;
- 25 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(5-pirimidinil) fenoxi]fenil]-glicina;
 N-[4-cloro-2-[2-cloro-4-(2-piridinil) fenoxi]fenil]-glicina;
 ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(etilsulfonil) fenoxi]-bencenopropanoico;
- 30 ácido 4-cloro-2-[2-ciano-4-(etilsulfonil) fenoxi]-bencenopropanoico;
 N-(4-Cloro-2-[2-cloro-4-[(etilsulfonil) amino]fenoxi]fenil) glicina;
 N-(4-Cloro-2-[3-cloro-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;
 N-(4-Cloro-2-[4-ciano-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;
 N-(4-Cloro-2-[2-ciano-4-(trifluorometil) fenoxi]fenil)glicina;

- N*-{4-Cloro-2-[4-[(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi]fenil} glicina;
N-{4-Cloro-2-[4-[metil(metilsulfonyl) amino]-2-(trifluorometil) fenoxi] fenil}glicina;
 ácido 4-cloro-2-[4-(etilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico;
 5 ácido 4-fluoro-2-[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-bencenopropanoico;
 ácido 2-[4-(etilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 2-[2-ciano-4-(etilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 2-[2-ciano-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-4-fluoro-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico;
 10 ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[[2-cloro-4-(etilsulfonyl) fenil]amino]-bencenopropanoico;
 ácido 4-cloro-2-[[4-(metilsulfonyl) -2-(trifluorometil) fenil]tio]-benceno propanoico;
 ácido 4-cloro-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico,
 15 ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

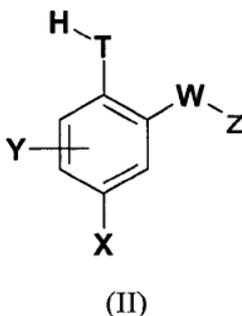
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es el ácido 4-cloro-2-[2-cloro-4-(metilsulfonyl) fenoxi]-bencenopropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.

- 20 10. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por prostaglandina D2.

11. Un uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde la enfermedad es asma, rinitis o psoriasis.

- 25 12. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) el cual comprende reacción de un compuesto de la fórmula (II):



en el cual T = S o NR¹³ y W, X, Y y Z son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de la fórmula (III):



- 30 Donde R¹ y R² son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R¹⁴ es H o un grupo C₁-C₁₀ alquilo y L es un grupo saliente, y opcionalmente después de lo anterior en cualquier orden:

- retirar cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R¹⁴ al ácido correspondiente
- oxidación de sulfuros a sulfóxidos o sulfonas
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.