



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA
E-MAIL: clarkemodet@clarke.com.co Radicación : 00093682 00000001
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, Fecha (RAD): 2000-12-27 17:42:29 Folios: 73
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 329 COMPLEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E: S. D.

REF.: EXPEDIENTE No. 00093682
SOLICITUD DE PATENTE: COMPUESTOS ACTIVOS EN EL RECEPTOR
GLUCOCORTICOIDE
FECHA DE SOLICITUD: DICIEMBRE 7 DE 2000

ASUNTO: COMPLEMENTO SOLICITUD DE PATENTE

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, me permito complementar la solicitud de patente radicada en el expediente de la referencia anexando ejemplos y esquemas adicionales faltantes a la descripción, los cuales no pudieron ser presentados con la solicitud por problemas en su traducción.

Atentamente,

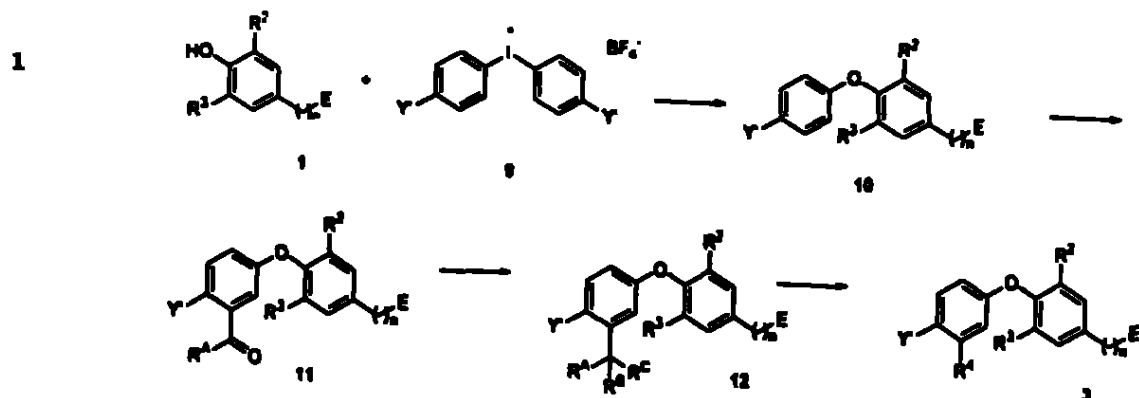

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
LCD/

El Esquema 2 describe una síntesis alternativa al intermedio 3 en el Esquema 1. Como en el Esquema 1, la ruta sintética comienza con una reacción de acoplamiento, en este caso entre la sal de yodonio 9 y el fenol 1 para dar el diariléter 10. El acoplamiento es catalizado preferiblemente por metales, preferiblemente Cu, Ni, Pd, o sales, complejos, óxidos o hidróxidos apropiados de los mismos en presencia de una base. Bases apropiadas incluyen, pero no están restringidas a, trietilamina, piridina, K_2CO_3 y Cs_2CO_3 . Alternativas a esta formación de éter incluyen, pero no están restringidas a, acoplamientos de fenoles catalizados por metales de transición, con haluros de arilo o ácidos arilbotrónicos, u otras reacciones conocidas por una persona versada en la técnica. En la etapa siguiente, el diariléter es convertido a la cetona 11 por introducción de $R^A CO$, esto es, por una reacción de Friedel-Crafts de un diariléter 1 con un haluro de acilo, anhídrido de ácido carboxílico, ácido carboxílico o cetena apropiados. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis o de Brønstedt. Los ácidos apropiados incluyen, pero no están restringidos a, H_2SO_4 , ácido polifosfónico, CF_3SO_3H , $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, BF_3OEt_2 , y similares. El compuesto 11 es convertido en el compuesto 12 en una o varias transformaciones mediante reacciones que incluyen, pero no están restringidas a, sustituciones nucleofílicas, reducciones, olefinaciones, oxidaciones, alquilaciones, hidrólisis, esterificaciones y eterificaciones. Cuando R^A , R^B y R^C , junto con el carbono al cual están enlazados son iguales a R_4 , el compuesto 12 es el mismo compuesto 3, que puede ser transformado en los compuestos de la fórmula I de la invención usando las secuencias sintéticas descritas en el Esquema 1. Si R^A , R^B y R^C , junto con el carbono al cual están

enlazados no son iguales a R^4 , pueden ser convertidos en R^4 mediante reacciones conocidas por una persona versada en la técnica.

Esquema 2

5



15

El grupo R^4CO también puede ser introducido por el denominado reordenamiento de Fries, como se describe en el Esquema 3. En este caso el éster 13 (=10 en donde $Y^*=R^4COO$) es convertido en el fenol 14 (=11 en donde $Y^*=OH$) en una reacción catalizada por la luz o por un ácido de Lewis o de Brønstedt. Ácidos apropiados incluyen pero no están restringidos a, H_2SO_4 , ácido polifosfórico, CF_3SO_3H , $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, BF_3OEt_2 y similares. EL compuesto 13 puede prepararse a partir de los compuestos 9 ó 10 mediante transformaciones sintéticas conocidas para los versados en la técnica.

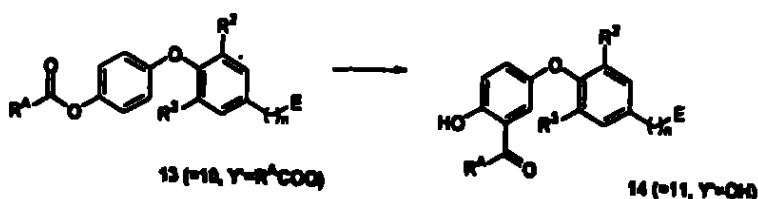
20

25

~~3200~~
69 A³

Esquema 3

5



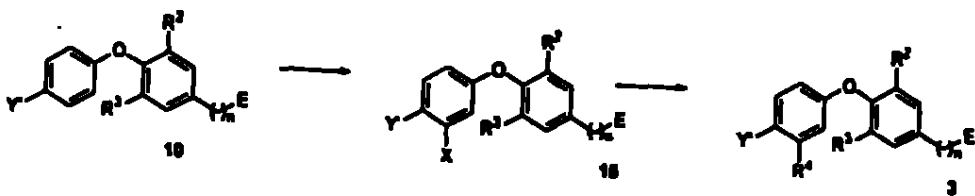
10

El Esquema 4 describe aun otro intento para introducir R^4 en la molécula. El diariléter 10 es halogenado para dar el compuesto 15 (X =halógeno). Agentes halogenantes apropiados incluyen, pero no están restringidos a, yodo, $NaI/NaOH$, bromo, N -bromosuccinimida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina. El compuesto 15 es convertido en el compuesto 3 usando una o varias transformaciones sintéticas. Tales transformaciones sintéticas incluyen, pero no están restringidas a, alquilaciones catalizadas por metales de transición, alquenilaciones, alquililaciones, arilaciones, carbonilaciones, alcoxilaciones y aminaciones. El Esquema 4 también describe una secuencia en donde el diariléter 10 es nitrado para dar el compuesto 15 ($X=NO_2$). El grupo nitro es transformado entonces en R^4 en el compuesto 3, en una o varias etapas sintéticas que incluyen, pero no están restringidas a, reducciones, alquilaciones, acilaciones, diazotizaciones, halogenaciones, cianaciones y reacciones catalizadas por metales de transición (como se describió antes).

30
20 54

Esquema 4

5



10

El Esquema 5 refleja una ruta alternativa para introducir R⁶ en la molécula cuando R⁷ en los compuestos de la fórmula I es igual a hidrógeno. El aldehído 16 (esto es, 4, donde R⁵=H) es sintetizado por formilación de 1 compuesto 3 mediante reacciones que incluyen, pero no están restringidas a, reacciones de sustitución electrofílica. Reacciones de sustitución electrofílica apropiadas incluyen, pero no están restringidas a, la reacción de Vilsmeier (esto es, una combinación de un agente activador tal como POCl₃, COCl₂, ó (COCl)₂ y una amida tal como DMF ó N-fenil-N-metilformamida) o la combinación de MeOCHCl₂ y TiCl₄. El grupo R⁵ (R⁵ en el alcohol 17 (esto es, 5, en donde R⁶=H) es introducido mediante una reacción del aldehído 16 y un nucleófilo. Nucleófilos apropiados incluye, pero no están restringidos a, reactivos de Grignard, organocerio u organolitio. Si E no es R¹ en el compuesto 17, se transforma en R¹ en el compuesto 18 mediante métodos descritos previamente. Si Y'=Y, el

302
71 8

compuesto 18 (esto es, 8 en donde $R^6=H$) es igual a compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde $R^6=OH$ y $R^7=H$, si no, Y' es convertido en Y como se describió previamente.

Análogamente a las reacciones descritas en el Esquema 1, el compuesto 19 (esto es, 7, en donde $R^7=H$) puede ser obtenido transformando el grupo hidroxí en 18 a grupos R^6 diferentes a hidroxí por transformaciones sintéticas conocidas para los versados en la técnica. Estas transformaciones sintéticas incluyen, pero no están restringidas a, reacciones con agentes de acilación o sulfonación (dando compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde $R^6=R^8C(Z)O$, $R^8OC(Z)$, $R^8S(O)_2$, $(R^9)(R^{10})NC(Z)O$ ó $(R^9)(R^{10})NS(O)_2O$ y $R^7=H$) y reacciones con alcoholes, fenoles, ácidos carboxílicos o amidas en presencia de un ácido de Lewis o Brønstedt apropiado (dando compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde $R^6=R^8O$, $R^8C(O)O$ ó $R^8CC(O)N(R^{11})$ y $R=7$).

El grupo hidroxí en 18 también puede ser convertido en un halógeno, usando reactivos tales como HCl , HBr , $SOCl_2$, $SOBr_2$ ó $CBBr_4/Ph_3P$, dando compuestos de la fórmula I de la presente invención, en donde R^6 es halógeno y $R^7=H$. Estos compuestos halogenados pueden a su vez ser transformados en compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde $R^6=R^8O$, R^8S , $(R^9)(R^{10})N$, $R^8C(Z)O$, $R^8C(Z)O$, $R^8C(Z)N(R^{11})$, $R^8OC(Z)N(R^{11})$, $R^8S(O)_2N(R^{11})$ ó $(R^9)(R^{10})NS(O)_2N(R^{11})$, y $R^7=H$, mediante una reacción con un reactivo nucleofílico apropiado tal como un alcohol, fenol, tiol, amina, ácido carboxílico, amida, carbamato, sulfonamida o una sulfamida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada. Bases apropiadas incluyen, pero no están restringidas a, trietilamina, N-etildisopropilamina, K_2CO_3 y Cs_2CO_3 .

803
72 2

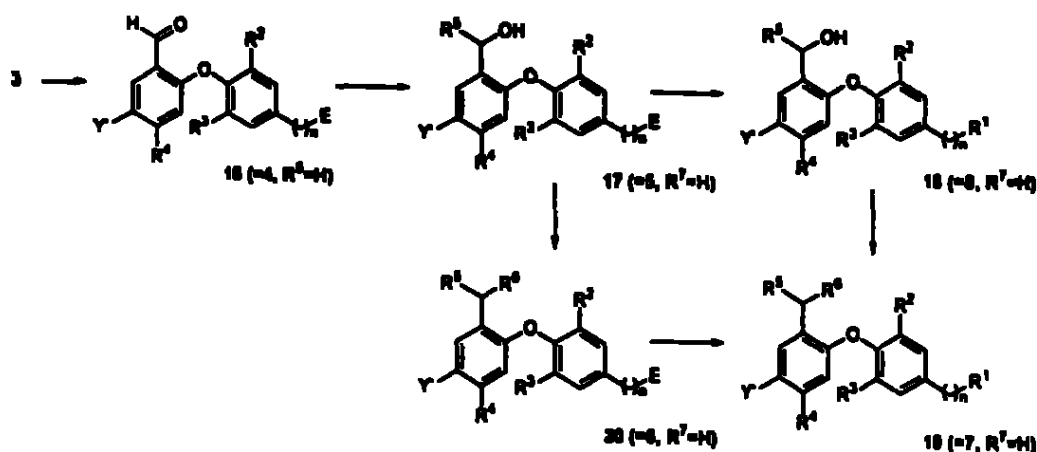
Como se describió en el Esquema 5, una alternativa a las secuencias sintéticas 17" es la secuencia 17', en donde la transformación de 17' es igual a la transformación de 18', y la transformación de 20' es igual a la transformación de 17'. Cuando Y'=Y, el compuesto 19 es igual a los compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde R⁷=H, de lo contrario, Y' es convertido a Y como se describió previamente.

Esquema 5

1

15

20

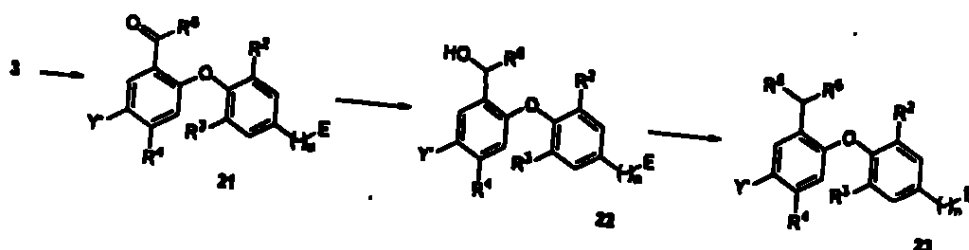


Los compuestos de la fórmula I, en donde R⁷=H, también pueden obtenerse mediante la ruta descrita en el Esquema 6. En esta ruta, el sustituyente R⁶ es

224
73 85

introducido antes de R⁵. El compuesto 21 es preparado análogamente al compuesto 4 en el Esquema 1 a partir del compuesto 3. El sustituyente R⁶ en este caso es seleccionado de alquilo C1-12, perfluoro-C1-6-alquilo, cicloalquilo C3-8, alquenilo C2-6 y alquinilo C2-6, y R⁵ es arilo o heteroarilo. La reducción del grupo carbonilo en el compuesto 21, mediante métodos descritos previamente, produce el alcohol 22, el cual se deja reaccionar con compuesto aromáticos electrofílicos (por ejemplo, fenoles, ariléteres o anilinas), o heteroaromáticos (por ejemplo, indoles o pirroles), en presencia de un ácido de Lewis o Brønstedt apropiado para dar 23. Cuando E es R¹, y Y'=Y, el compuesto 23 es igual a los compuestos de la fórmula I de la presente invención en donde R⁷=H, de lo contrario, E es convertido en R¹, y Y' es convertido en Y como se describió previamente.

Esquema 6

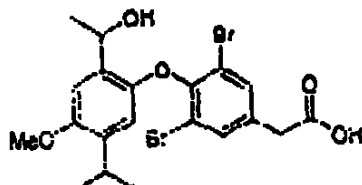


Aquellos versados en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de los procesos aquí descritos y de las condiciones experimentales, tales como solventes, temperaturas y tiempos, de los siguientes procedimientos preparativos, con el fin de preparar compuestos de la fórmula I de la presente invención.

305
74 15

**Ejemplo 1. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]
fenilacético (E1).**

5



10

Etapas 1

Bis(isopropil-4-metoxifenil)yodonio tetrafluoroborato.

- 15 **Ácido nítrico fumante (22.3 ml, 477 mmoles), se añadió gota a gota 30.8 ml de anhídrido acético enfriado en un baño de hielo seco/CCl₄. Se añadió yodo (10.3 g, 40.6 mmoles) en una porción seguido por adición gota a gota de ácido trifluoroacético (37.9 ml, 492 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el yodo se disolvió y luego se purgó con N₂ para remover**
- 20 **óxidos de nitrógeno. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en anhídrido acético (115 ml) y se enfrió en un baño de hielo seco/CCl₄. Se añadió gota a gota una solución de 2-isopropilanol (30 g, 200 mmoles) en anhídrido acético (138 ml) y ácido trifluoroacético (20.5 ml) con agitación. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo fue tomado en**
- 25 **MeOH (138 ml) y tratado con NaHSO₃ (138 ml) y NaFB₄ acuoso 2M (0.92 L). Después de que el precipitado se hubo agregado, se añadió éter de petróleo y se decantó el sobrenadante. El precipitado fue triturado con éter de petróleo, se**

306
75 10

filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar 14.7 g (71%) del compuesto del título.

Etapas 2

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético

- 5 Una solución de Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-hidroxi fenilacético (5.27 g, 17.0 mmoles) y trietilamina (1.89 g, 18.7 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió gota a gota a una solución de Bis(isopropil-4-metoxifenil)yodonio tetrafluoroborato (13.0 g, 25.5 mmoles) y bronce al cobre (2.14 g, 33.7 mmoles) en CH₂Cl₂ (38 ml) a 0°C. La mezcla se agitó en la oscuridad por 4 días y se filtró a
- 10 través de celita. El filtrado se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel (éter de petróleo/EtOAc, 98:2) para dar 6.0 g (76%) del compuesto del título.

Etapas 3

- Metil éster del ácido 4-(2-acetil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-**
- 15 **dibromofenilacético.**

Se añadió TiCl₄ (12.8 g, 67.4 mmoles) gota a gota a una solución de Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (6.4 g, 13.5 mmoles) y cloruro de acetilo (2.6 g, 33.7 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 72 horas, se vertió sobre hielo y se

20 agitó por otra hora. Las capas fueron separadas y la fase acuosa extraída dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄, concentrados y purificados por cromatografía para dar 3.3 g (76%) del compuesto del título.

Etapas 4

- 25 **Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético.**

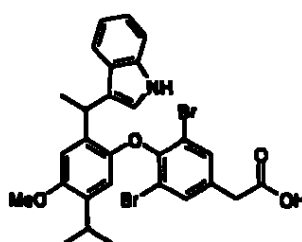
Se añadió NaBH₄ (90 mg, 2.38 mmoles) en una porción a una mezcla agitada de

207 76 17

metil éster del ácido 4-(2-acetil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-
dibromofenilacético (120 mg, 0.23 mmoles), MeOH (4 ml) y LiOH 1M (1 ml) a
temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla fue agitada por 3 horas y
acidificada con HCl 2M. La mezcla fue concentrada y la fase acuosa remanente
5 fue extraída dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados sobre
MgSO₄ y concentrados. El residuo fue disuelto en MeOH y filtrado a través de
sílica gel para dar 107 mg (1%) del compuesto del título como un sólido blanco.
¹H RMN (CDCl₃): δ 7.55 (s, 2H), (7.02 s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.3 (q, 1H), 3.82 (s,
3H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.02 (dd, 6H).

308
27-12

Ejemplo 2. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-(3-indolil)etil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E2).

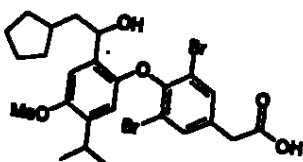


Indol (11 mg, 0.1 mmol) seguido por dihidrato de cloruro de estaño (II) 21 mg, 0.1 mmol) se añadió a una solución de metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-[2-(1-hidroxietil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (40 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se vertió sobre agua, y se extrajo dos veces con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía para dar el compuesto del título (12 mg, 25%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 9.0 (s ancho, 1H), 7.7-7.6 (m, 3H), 7.4-7.1(m, 3H), 7.0 (appt. 1H), 6.6 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.0(q,1H), 3.2 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 1.78 (d, 3H), 1.0 (m, 6H)

Ejemplo 3. Ácido 4-[2-(2-ciclopentil-1-hidroxietil-5-isopropil-4-metoxifenoxi]3,5-dibromo fenilacético (E3).

20 28 13

5



Etapas 1

10

Éster metílico del ácido 4-[2-ciclopentilacil-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

El compuesto fue preparado por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (40 mg, 0.84 mmol) y cloruro de ciclopentilacetilo (460 mg, 3.14 mmol) para dar un material (765 mg) que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapas 2.

Ácido 4-[2-ciclopentilacil-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

20

Se añadió LiOH 1M (1.5 mL) a una solución de Éster metílico del ácido 4-[2-ciclopentilacil-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (380 mg, 0.65 mmol) en THF (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con HCl 2M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo fue secado bajo vacío para dar 91 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN

25

300
21 11

(CDCl₃): δ 7.56 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 4H), 1.30-1.00 (m, 2H), 1.03 (d, 6H).

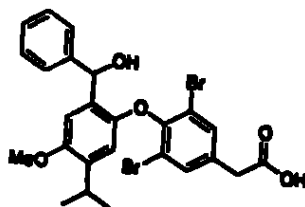
Etapas 3.

5 **Ácido 4-[2-(2-ciclopentil-1-hidroxietil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-dibromo fenilacético.**

El compuesto fue obtenido como un sólido blanco por el método descrito en el Ejemplo 1, etapa 4, a partir del ácido 4-[2-ciclopentilacil-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (45 mg, 0.08 mmol) y NaBH₄.

10 Rendimiento: 26 mg (56%). ¹H RMN (MeOD): δ 7.65 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.40-3.10 (m, 3H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.00-1.7 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 6H).

15 **Ejemplo 4. Ácido 3,5-dibromo-4-([2-(hidroxi(fenil)metil)]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E4).**



25 ***Etapas 1.***

31
80 15

Metil éster del ácido 4-(2-benzoil-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-dibromo-fenilacético.

Se añadió TiCl_4 (13.9 mL, 127 mol) gota a gota a una solución de metil éster del ácido 4-[2-bencil-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (20.0 g, 42.3 mmol) y cloruro de benzoilo (17.8 g, 127 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 días, se enfrió hasta 0°C y se enfrió cuidadosamente con agua (50 mL). Se añadió NaHCO_3 (acuoso, saturado, 100 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Los extractos combinados se concentraron y purificaron por purificado por cromatografía en sílica gel para dar 15.2 g (62%) del compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.01 (m, 3H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 1.09 (d, 6H).

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-[[2-(hidroxi(fenil)metil)]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 4. ^1H RMN (CDCl_3): 7.76-7. (m, 4H), 7.3-7.2 (m, 3H), 6.9 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

Ejemplo 5. Ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-2-[(2-{metilsulfonyl}etoxi (fenil)metil]-fenoxi} fenilacético (E5).

Etapas 1.

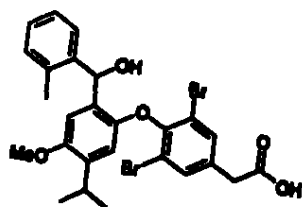
(Metilsulfonyl)etil éster del ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-2-[(2-metilsulfonyl)etoxi (fenil)metil]-fenoxi} fenilacético

El compuesto fue preparado como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 2. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.4-7.5 (m, 4H), 7.3-7.2 (m, 3H), 6.9 (s, 1H), 6.11 (s, 1H),

313 82 17

6.09 (s, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 5H), 1.1-0.9 (m, 6H).

Ejemplo 6. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E6).



Etapas 1.

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(2-metilbenzoil)-fenoxi] fenilacético

El compuesto fue obtenido como un sólido blanco por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi) fenilacético (20.0 g, 42.3 mmol) y cloruro de o-toluido (22.9 g, 154.0 mmol). Rendimiento: 12.7 g (54%).

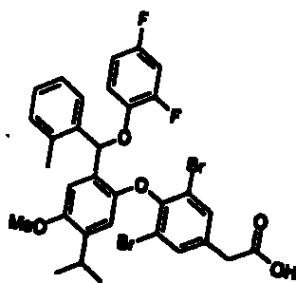
Etapas 2.

314 83 10

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.

El compuesto fue obtenido por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir del Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(2-metilbenzoyl)-fenoxi] fenilacético (7.9 g, 13.4 mmol). Rendimiento: 5.4 g (70%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12.20 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.94 (dd, 6H).

Ejemplo 7. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(2,4-difluorofenoxi)(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E7).



Etapa 1.

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-[2-metoxi(2-metilfenil)metil]fenoxi} fenilacético

Se añadió cloruro de tionilo (3 gotas) a una solución de Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (1.0 g, 1.73 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 6, Etapa 2, en MeOH (3 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 12 horas y se concentró. El residuo fue usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2.

Metil éster del ácido 4-{2-[cloro(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético

Se añadió cloruro de tionilo (25 µL, 0.34 mmol) a una solución de metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (100 mg, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 mL). La solución fue agitada temperatura ambiente por 12 horas y concentrada. El residuo fue usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 3.

Metil éster del ácido 4-{2-[(2,4-difluorofenoxi)(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético

El metil éster del ácido 4-{2-[cloro(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético preparado arriba se disolvió en MeCN (2 mL). Se añadieron 2,4-difluorofenol (0.11 g, 0.85 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.15 ml, 0.85 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C por 12

316 85 10

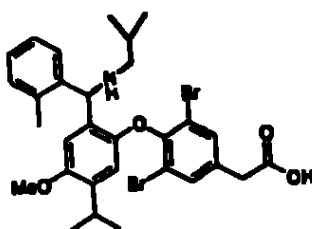
horas. La mezcla se concentró y el residuo fue usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas 4.

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(2,4-difluorofenoxi)(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.

El compuesto de la Etapa 3 se disolvió en MeOH/NaOH acuoso 1M (3:1.2 mL) y la mezcla se calentó a 40°C por 12 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, se concentraron y purificaron por HPLC para dar el producto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-7.4 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 3H), 7.0-6.9 (m, 3H), 6.8-6.7 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 6H).

Ejemplo 8. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[2-butilamino(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E8).



317 86 21

Etapla 1.

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-{2-[2-butilamino(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.

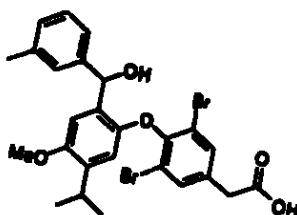
El metil éster del ácido 4-{2-[cloro(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético fue preparado como se describió en el Ejemplo 7, Etapa 2, y se disolvió en MeCN (2 mL). Se añadió isobutilamina (85 µL, 0.85 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C por 12 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapla 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[2-butilamino(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.

El compuesto fue obtenido como se describió en el Ejemplo 7, Etapa 4. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-7.1 (m, 6H), 6.9 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5(s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.1-0.9 (m, 12H).

Ejemplo 9. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E9).



Etapa 1.

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxifenoxi-2-(metilbenzoil)fenoxi] fenilacético

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxifenoxi) fenilacético (50 mg, 0.11 mmol) y cloruro de 3-metilbenzoilo (82 mg, 0.53 mmol). Rendimiento: 52 mg (83%).

Etapa 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi] fenilacético

El metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi] fenilacético (25 mg, 0.04 mmol) se disolvió en una mezcla 3:5 de NaOH 1M/ MeOH (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 horas, se acidificó con HCl 1M, se concentró hasta un pequeño volumen y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentró y el residuo se secó bajo vacío para dar 19 mg (80 %) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.80 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.07 (d, 6H).

Etapa 3.

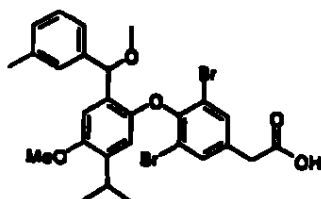
Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético.

Se añadió LiOH (1M) gota a gota a una suspensión de ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi] fenilacético (52 mg, 0.09 mmol) en agua (2.5 mL) hasta que el ácido se disolvió. Se añadió NaBH₄ (11 mg, 0.29

mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 40 horas, la solución se acidificó con HCl 2M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Por concentración se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 77%). .

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

Ejemplo 10. Ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-2-(metoxi(3-metilfenil)metil)fenoxi} fenilacético (E10).



Etapas 1.

Éster del ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-2-(metoxi(3-metilfenil)metil)fenoxi} fenilacético.

Se añadió H₂SO₄ concentrado (0.1 mL) a una solución agitada de ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]

fenilacético preparado como se describió en el Ejemplo 9, en metanol (5 mL) a

temperatura ambiente. Después de 17 horas a 70°C se dejó enfriar la mezcla

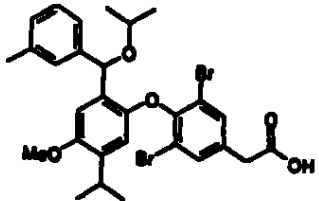
hasta temperatura ambiente. Por filtración se obtuvo en compuesto del título (67 mg, 65%).

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-2-(metoxi(3-metilfenil)metil)fenoxi} fenilacético

El compuesto fue obtenido como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.6 (s, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (m, 6H).

Ejemplo 11. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[isopropoxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E11).



Etapas 1.

Isopropil éster del ácido 3,5-dibromo-4-{2-[isopropoxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético

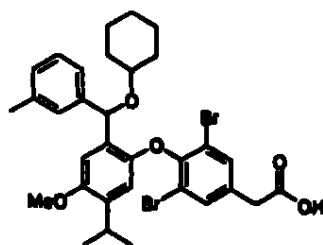
Se añadió H₂SO₄ concentrado (0.01mL) a una solución agitada de ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi-(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (72 mg), preparado como se describió en el Ejemplo 9, en 2-propanol (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 17 horas a 70°C, la solución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución fue lavada con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Por concentración se obtuvieron 40 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[isopropoxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.

El compuesto fue obtenido como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (m, 6H).

Ejemplo 12. Ácido 4-{2-[ciclohexiloxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E12).



Etapas 1.

Ciclohexil éster del ácido 4-{2-[ciclohexiloxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético

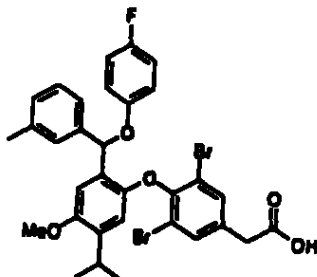
Se añadió H₂SO₄ concentrado (0.02 mL) a una solución agitada de ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-fenilacético (206 mg, 0.36 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 10, en ciclohexanol (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó por 17 horas a 70°C, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (acuoso, saturado), agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía sobre sílica gel para dar 159 mg (62%) del compuesto del título.

Etapas 2.

Ácido 4-{2-[ciclohexiloxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético.

El compuesto fue obtenido como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.5-1.4 (m, 3H), 1.3-1.1 (3H), 1.0 (m, 6H).

Ejemplo 13. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[4-fluorofenoxi](3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E13).



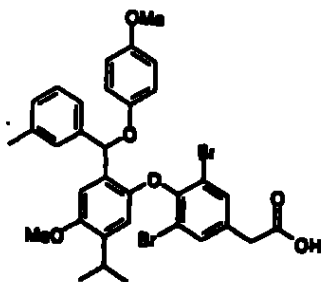
323
92 28

Se añadió 4-fluorofenol (112 mg, 1 mmol) seguido por dihidrato de cloruro de estaño (II) (250 mg, 1mmol) a una solución de Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (65 mg, 0.11 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 9, en CH₂Cl₂ (5 mL). La
5 mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos días, se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. EL residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel para dar 13.9 mg (19%) del compuesto del título.
1 ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.4-6.8 (m, 9H), 6.7 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (m, 6H).

Ejemplo 14. Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(4-metoxifenoxi)(3-metilfenil)metil]fenoxi) fenilacético (E14).

15

20



25

Se añadió 4-metoxifenol (838 mg, 6.7 mmol) seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (188 mg, 0.87 mmol) a una solución de Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (390

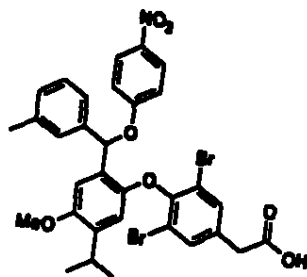
32A

93

20

mg, 0.67 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 9, en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas, se vertió sobre agua, se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados con MgSO₄ y concentrados. El residuo fue
5 purificado por HPLC para dar el compuesto del título (35 mg, 8%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.6 (s, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 7H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 6H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

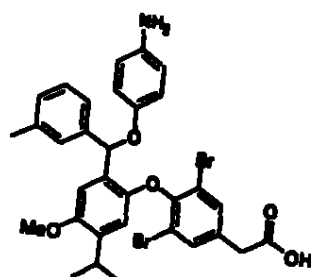
Ejemplo 15. Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(3-metilfenil)4-nitrofenoxi]metil]fenoxi) fenilacético (E15).



Se añadió nitrofenol (556 mg, 4 mmol) seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (135 mg, 0.6 mmol), a una solución de Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (130 mg, 0.4 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 9, en CH₂Cl₂ (10 mL).
25 La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se vertió sobre agua

y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título (42 mg, 15%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.1 (d, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 6H), 6.9 (d, 2H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (2s, 5H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

Ejemplo 16. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(4-aminofenoxi)(3-metilfenil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi] fenilacético (E16).



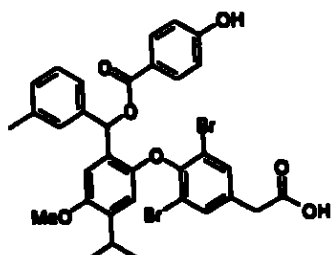
Una mezcla de Ácido 3,5-dibromo-4-(5-isopropil-4-metoxi-2-[(3-metilfenil)4-nitrofenoxi]metil]fenoxi) fenilacético (24 mg, 0.034 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 15, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (70 mg, 0.4 mmol) y etanol (5 mL) se calentó bajo reflujo por 16 horas. LA mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, concentró y purificó por HPLC para dar 7 mg (31%) del compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.7 (d, 2H), 7.3 (m, 2H),

326

95 305

7.2-7.0 (m, 7H), 6.9 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (2s, 5H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

Ejemplo 17. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(4-hidroxibenzoyloxi)(3-metilfenil)-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi] fenilacético (E17).

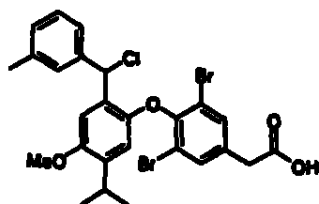


Se añadió ácido 4-hidroxibenzóico (276 mg, 2 mmol) seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (67 mg, 0.3 mmol) a una solución de Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (115 mg, 0.2 mmol) preparado como se describió en el Ejemplo 10, en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se vertió sobre agua, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12 mg, 9%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.0 (d, 2H), 7.5-6.8 (m, 10H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (2s, 5H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

323 96 25

Ejemplo 18. Ácido 4-[2-[cloro(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E18).

5



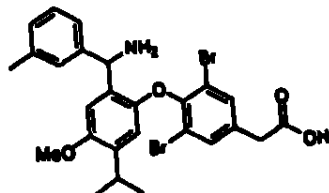
1

Una mezcla de Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (1.9 mg, 3.3 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 9, HCl concentrado (10 mL) y cloroformo (10 mL) se agitó vigorosamente por 1 día. La capa orgánica fue separada y lavada con agua, salmuera y concentrada para dar el compuesto del título (1.9 g, 96%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-7.1 (m, 7H), 6.7 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (m, 6H).

15

20

Ejemplo 19. Ácido 4-[2-[amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E19).



25

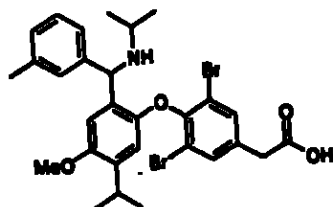
328

98 5L

Una mezcla de Ácido 4-{2-[cloro(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (596 mg, 1 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 18, y amoniaco acuoso concentrado (20 mL) se calentó en un tubo sellado a 50°C por 1 día. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtAOc. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (156 mg, 27%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.6 (s, 2H); 7.3-7.0 (m, 5H), 6.2 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

10 Ejemplo 20. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[isopropilamino](3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E20).

15



20

Etapas 1.

Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4{2-[isopropilamino](3-metilfenil)metil}-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético

25

329

98 37

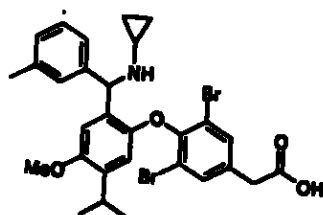
El compuesto fue preparado de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 8 a partir del metil éster del ácido 4-{2-[cloro(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 7, Etapa 2, de cloruro de tionilo y de Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético preparado como se describió en el Ejemplo 9, e isopropilamina. El material fue usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2.

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[isopropilamino](3-metilfenil)metil}-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético.

El compuesto fue obtenido como se describió en el Ejemplo 7, Etapa 4. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.8-7.0 (m, 7H), 6.2 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.5-1.4 (m, 6H), 1.0 (m, 6H).

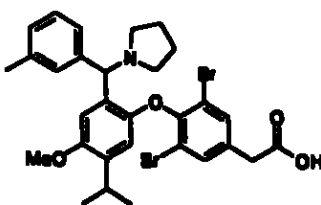
Ejemplo 21. Ácido 4-{2-ciclopropilamino(3-metilfenil)metil}-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E21).



330 99 33

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de la ciclopropilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-7.4 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 3H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 4H), 1.1-0.9 (m, 6H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.5-0.4 (m, 2H).

Ejemplo 22. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-pirrolidino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E22).



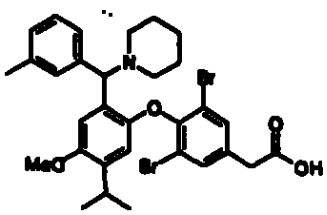
El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de pirrolidina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.8-7.5 (m, 5H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.4-3.2 (m, 4H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 4H), 1.0-1.8 (m, 6H).

Ejemplo 23. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-piperidino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E23).

32+

100
33

5



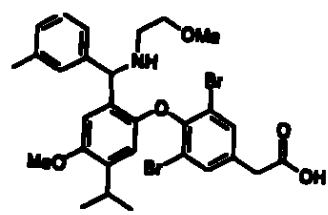
10

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de piperidina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.8-7.4 (m, 5H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2-2.9 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.6-1.4 (m, 2H), 1.0-1.8 (m, 6H).

15

Ejemplo 24. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-metoxi-1-etil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E24).

20



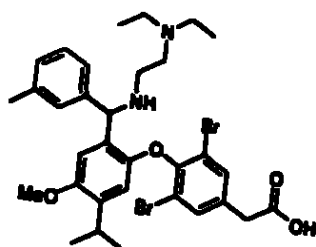
26.

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de 2-metoxietilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-7.0 (m, 7H), 6.2 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

5

Ejemplo 25. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-N,N-dietilamino-1-etil)amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi} fenilacético (E25).

1



15

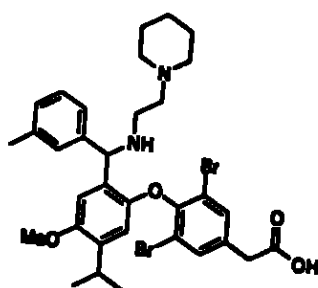
2 El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de N,N-dietiletilendiamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-7.1 (m, 6H), 6.9 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.4 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.3-2.9 (m, 9H), 2.3 (s, 3H), 1.2 (t, 6H), 1.1-0.9 (m, 6H).

25

Ejemplo 26. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-metil-fenil)(2-{1-piperidino}-1-etil)amino-metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E26).

5

10

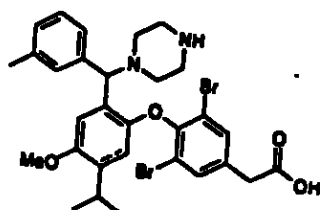


El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de 1-(2-aminoetil)piperidina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.4-7.0 (m, 6H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 5.4 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.2-2.8 (m, 9H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.6-1.4 (m, 2H), 1.0 (d, 6H).

15

20

Ejemplo 27. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(1-piperazino)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E27).



324

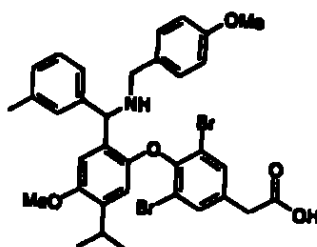
103 37 250

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de piperazina. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.7-6.9 (m, 7H), 6.1 (s, 1H), 5.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.3-3.0 (m, 5H), 2.8-2.5 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 6H).

5

Ejemplo 28. Ácido 3,5-dibromo-4(2-[4-metoxibencilamino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi) fenilacético (E28).

10



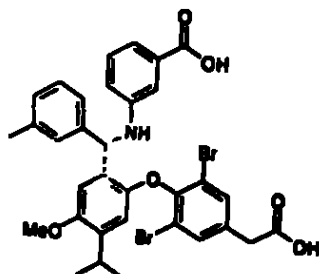
15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de 4-metoxibencilamina. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.5-7.0 (m, 9H), 6.8 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 6H).

20

Ejemplo 29. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[3-carboxifenil]amino(3-metilfenil)metil-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E29).

5



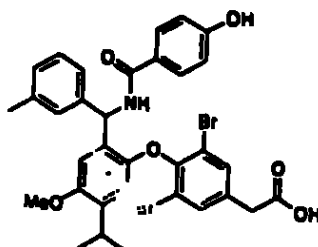
10

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de 3-aminobenzoato de etilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5-6.7 (m, 11H), 6.1 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 6H).

15

Ejemplo 30. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(N-{4-hidroxibenzoil}amino(3-metilfenil)metil-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E30).

20

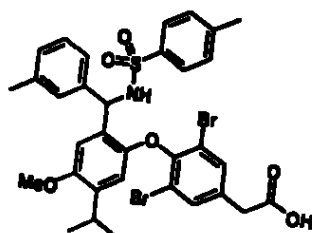


El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 17 a partir de 4-hidroxibenzamida (274 mg, 2 mmol), y

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (180 mg, 0.31 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 9. Rendimiento: 75 mg (35 %). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.9 (m, 1H), (7.7 (d, 2H), 7.5-6.8 (m, 8H), 6.6 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

10 Ejemplo 31. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(N-{4-metilbencenosulfonil}amino(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (E31).

15



20

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 7 a partir de Metil éster del ácido 4-{2-[cloro(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 7, Etapa 2, de cloruro de tionilo y

25

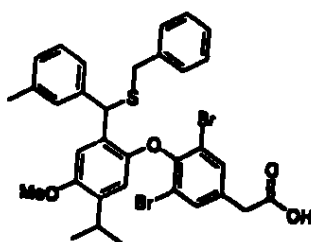
337

106

A4

de Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 9, y p-toluenosulfonamida. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.62 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.30-6.80 (m, 7H), 6.34 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.97 (dd, 6H).

Ejemplo 32. Ácido 4-[2-[benciltio(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E32).



El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de bencilmercaptano. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.50 (m, 2H), 7.40-7.07 (m, 9H), 6.06 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.01 (dd, 6H).

333

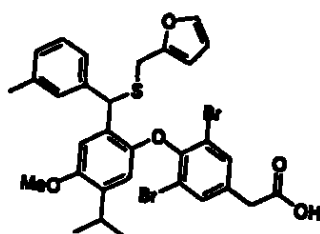
107

AT

Ejemplo 33. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(2-furilmetiltio)(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E33).

5

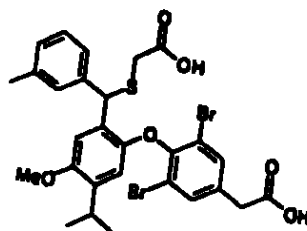
10



El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 20 a partir de
furfuril mercaptano. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.48 (m, 2H), 7.45-6.95 (m, 6H),
6.23 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.66
(m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.00 (dd, 6H).

Ejemplo 34. Ácido 4-{2-[carboximetiltio(3-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E34).

2

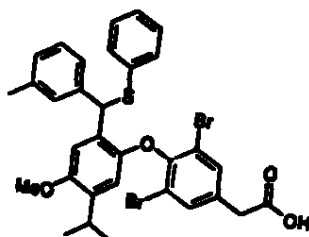


El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 20 y con metilmercaptoacetato. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.50 (m, 2H), 7.40-6.99 (m, 6H), 6.11 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.27 (d, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (dd, 6H).

5

Ejemplo 35. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-metilfenil)feniltio]metil}-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E35).

10



15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 7, Etapa 3, a partir de metil éster del ácido 4-{2-[cloro(2-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} 3,5-dibromo-fenilacético
20 preparado como se describió en el Ejemplo 7 Etapa 2, de cloruro de tionilo y de Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 9, y tiofenol. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.60-6.90 (m, 12H), 6.33 (s, 1H), 6.11 (s, 1H),
25 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.00 (d, 6H).

~~340~~

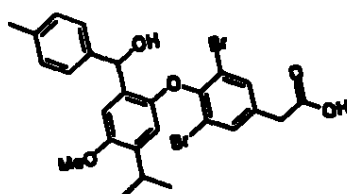
169

~~43~~

Ejemplo 36. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E36).

5

1



Etapas 1.

15 **Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(4-metilbenzoil)fenoxi] fenilacético.**

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir de metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (20.0 g, 42.4 mmol) y cloruro de p-toluido (22.9 g, 148.0 mmol). Rendimiento: 16.2 g(65%).

2

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 4, a partir del Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-2-(4-

25

341

110

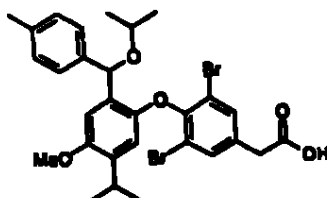
45

metilbenzoil)-4-metoxifenoxi] fenilacético (9.0 g, 15.3 mmol). Rendimiento: 7.9 g (88%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.53 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.01 (d, 6H).

5

Ejemplo 37. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[1-isopropoxi-1-(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E37).

10



15

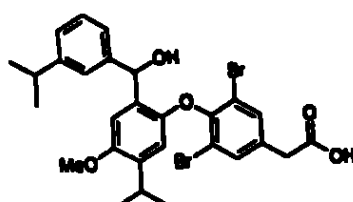
El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 11 a partir de Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(4-metilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 36. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.5 (s, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 6H).

25

342 111 26

Ejemplo 38. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-isopropilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E38).

5



1

15

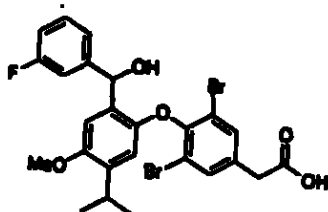
EL compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 a partir de metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4- metoxifenoxi) fenilacético y cloruro de 3-isopropilbenzoilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.59 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.00 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 0.98 (dd, 6H).

20

25

Ejemplo 39. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[(3-fluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E39).

5



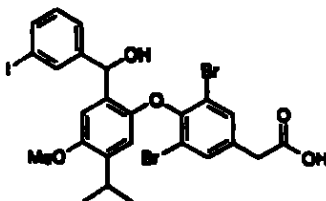
10

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 a partir de metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4- metoxifenoxi) fenilacético y cloruro de 3-fluorobenzoilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 3H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

15

20

Ejemplo 40. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(3-yodofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E40).



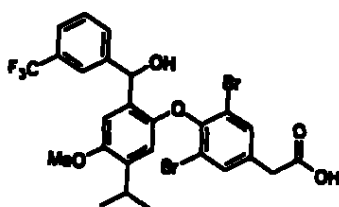
5

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 a partir de metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4- metoxifenoxi) fenilacético y cloruro de 3-yodobenzoilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.9 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

1

Ejemplo 41. Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(3-trifluorofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético (E41).

15



2

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 a partir de metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4- metoxifenoxi) fenilacético y cloruro de 3-trifluorobenzoilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

25

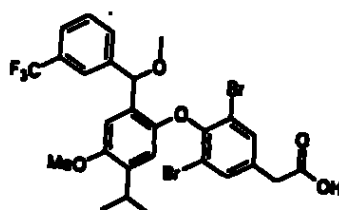
345

114

105

Ejemplo 42. Ácido 3,5-dibromo-4-{5-isopropil-4-metoxi-2-[metoxi-(3-trifluorofenil)metil]-fenoxi} fenilacético (E42).

5



10

15 El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 a partir de Ácido 3,5-dibromo-4{2-[hidroxi(3-trifluorofenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 41. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.5-7.4 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 3.8 (s, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

2

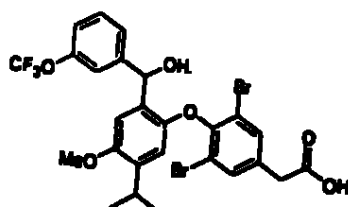
25

346

115 130

Ejemplo 43. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-trifluorometoxifenil)metil]-5-isopropil-4-metoxi fenoxi} fenilacético (E43).

5



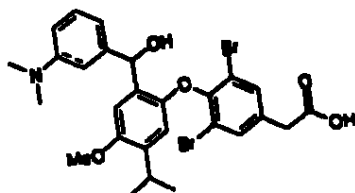
10

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 a partir de metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético y cloruro de 3-trifluorometoxibenzoilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

15

Ejemplo 44. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3-dimetilaminofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxi fenoxi} fenilacético (E44).

20



25

347

116

51

Etapas 1.

Ácido 3,5-dibromo-4-[3-(3-yodobenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 a partir del
5 metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético y
cloruro de 3-yodobenzoilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.26 (m, 1H), 7.85 (m, 1H),
7.19 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (m,
1H), 1.06 (d, 6H).

Etapas 2.

10 **Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3-dimetilaminobenzoil)-5-isopropil-4-metoxi
fenoxi]}fenilacético.**

Una mezcla de Ácido 3,5-dibromo-4-[3-(3-yodobenzoil)-5-isopropil-4-
metoxifenoxi] fenilacético (1.0 g, 1.45 mmol),
tris(dibencilidenacetona)dipaladio (13.3 mg, 14 μmol), 2,2'-bis-
15 (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (27.1 mg, 42 μmol), tert-butoxido de sodio (195
mg, 2.0 mmol), 18-corona-6 (583 mg, 2.0 mmol) y dimetilamina 2M en THF
(1.74 mL, 3.48 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Por
filtración, concentración y purificación por cromatografía se obtuvo el
compuesto del título.

20 ***Etapas 3.***

**Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3-dimetilaminofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-
metoxifenoxi}fenilacético.**

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 4.
Rendimiento: 0.7 mg (28%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.8-6.7 (m, 7H), 6.3 (s, 1H),
25 6.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 2.9 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 1. (m, 6H).

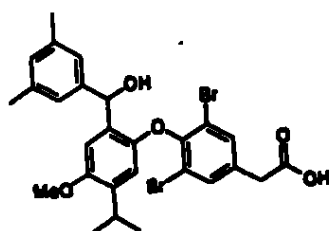
348

117

5C

Ejemplo 45. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-[(3,5-dimetilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxi fenoxi] fenilacético (E45).

5



1

Etapas 1.

Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-dimetilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxi fenoxi] fenilacético.

15

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (570 mg, 1.19 mmol) y cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo (602 mg, 3.58 mmol). Rendimiento: 550 mg (80%).

2

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-dimetilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxi fenoxi] fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2, a partir del Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-dimetilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxi fenoxi] fenilacético (150 mg, 0.25 mmol). Rendimiento: 29

25

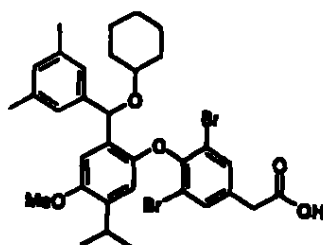
mg (20%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.62 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.35 (d, 6H), 1.06 (s, 6H).

Etapas 3.

5 **Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3,5-dimetilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi} fenilacético.**

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo e, Etapa 3, a partir de Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-dimetilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi] fenilacético (383 mg, 0.65 mmol). Rendimiento: 349 mg (91%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.54 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.01 (d, 6H).

15 **Ejemplo 46. Ácido 4-{2-[ciclohexiloxi(3,5-dimetilfenil)metil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E46).**



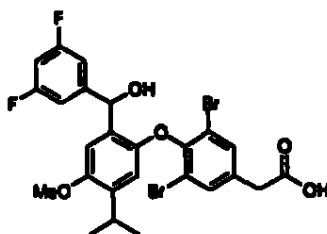
20 El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 12 a partir de
25 **Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[(3,5-dimetilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxi**

fenoxi} fenilacético (100 mg, 0.17 mmol), preparado como se describió en el
Ejemplo 45. Rendimiento: 28 mg (25%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.55 (s, 2H), 7.18
(s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65
(s, 2H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.20-1.90 (m, 2H),
5 1.90-1.60 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 3H), 1.35-1.10 (m, 3H), 1.02 (d, 6H).

Ejemplo 47. Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-difluorofenil)hidroximetil]-5-
isopropil-4-metoxifenoxi}- fenilacético (E47).

10

15



Etapas 1.

20 ***Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-difluorobenzoil)-5-isopropil-4-***
metoxifenoxi]- fenilacético.

El compuesto fue obtenido por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, a
partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-
metoxifenoxi)fenilacético (100 mg, 0.21 mmol) y cloruro de 3,5-
25 difluorobenzilo (13 mg, 0.74 mmol). Rendimiento: 4 mg (31%).

357

120

35

Etapla 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-([3,5-difluorobenzoil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2, a partir del Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(3,5-difluorobenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-fenilacético (40 mg, 0.06 mmol). Rendimiento: 36 mg (92%).

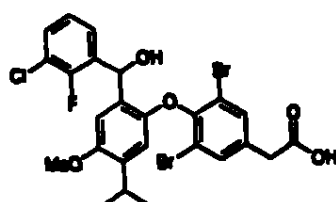
Etapla 3.

Ácido 3,5-dibromo-4-(2-[3,5-difluorofenil]hidroximetil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3 a partir del Ácido 3,5-dibromo-4-([3,5-difluorobenzoil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-fenilacético (19 mg, 0.03 mmol). Rendimiento: 18 mg (96%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.53 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.16 (m, 1H), 1.02 (d, 6H).

Ejemplo 48. Ácido 4-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)hidroximetil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi)-3,5-dibromo fenilacético (E48).



352

121 356

Etapas 1.

Metil éster del Ácido 4-[2-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 3, a
5 partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (400 mg, 0.84 mmol) y cloruro de 3-cloro-2-fluorobenzoilo (620 mg, 3.21 mmol). Rendimiento: 510 mg, (96%).

Etapas 2.

10 ***Ácido 4-[2-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético.***

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2, a
partir del Metil éster del Ácido 4-[2-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (510 mg, 0.81 mmol). Rendimiento:
354 mg (71%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.95-7.85 (m, 1H), 7.70-7.05 (m, 5H), 6.17
15 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 1.03 (d, 6H).

Etapas 3.

Ácido 4-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético.

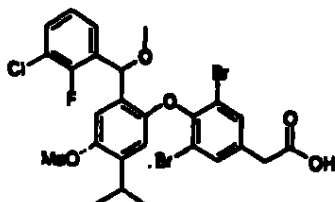
El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, a
20 partir del Ácido 4-[2-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (42 mg, 0.07 mmol). Rendimiento: 37 mg (87%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.95-7.85 (m, 1H), 7.70-7.05 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 1H), 0.98 (d, 6H).

353

122 E54

Ejemplo 49. Ácido 4-{2(3-cloro-2-fluorofenil)metoximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E49).

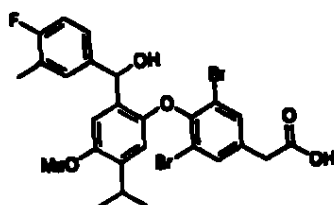
5



El compuesto fue preparado como en el Ejemplo 10 a partir de Ácido 4-{2(3-cloro-2-fluorofenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 48. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (app.t. 1H), 6.11 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 1.02 (d, 6H).

Ejemplo 50. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-(4-fluoro-3-metilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi}- fenilacético (E50).

20



25

354

123

Etapla 1.

Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-(3-isopropil-4-metoxifenoxi)fenilacético (400 mg, 0.84 mmol) y cloruro de 4-fluoro-3-metilbenzoilo (510 mg, 2.95 mmol). Rendimiento: 440 mg (86%).

Etapla 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2, a partir del Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-fenilacético (440 mg, 0.72 mmol). Rendimiento: 319 mg (74%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.95-7.80 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (d, 6H).

Etapla 3.

Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)hidroximetil]-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-fenilacético.

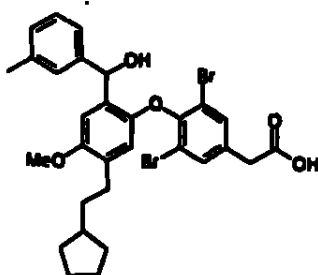
El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, a partir del Ácido 3,5-dibromo-4-[2-(4-fluoro-3-metilbenzoil)-5-isopropil-4-metoxifenoxi]-fenilacético (42 mg, 0.07 mmol). Rendimiento : 25 mg (58%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.53 (s, 2H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.00 (d, 6H).

355

124

Ejemplo 51. Ácido 4-(2-ciclopentenil)-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi)-3,5-dibromo fenilacético (E51).

5



10

Etapas 1.

15 Tetrafluoroborato de Bis(4-metoxifenil)yodonio.

Se añadió ácido nítrico fumante (45.0 mL, 962 mmol) gota a gota a 62.0 ml de anhídrido de ácido acético enfriado en un baño de hielo seco/CCl₄. Se añadió yodo (21.0 g, 82.7 mmol) en una porción seguido por adición gota a gota de ácido trifluoroacético (76 mL, 986 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el yodo y se purgó con N₂ para remover los óxidos de nitrógeno. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en anhídrido acético (231 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/CCl₄. Se añadió gota a gota una solución de anisol (45 g, 417 mmol) en anhídrido acético (277 mL) y ácido trifluoroacético (41 mL), con agitación. La mezcla se dejó a temperatura ambiente por 18 horas y se concentró. El residuo fue

25

356

125 80

extraído en MeOH (277 mL) y se trató con NaHSO₃ acuoso al 10% (277 mL) y NaBF₄ acuoso 2M (1.85 L). Después de que el precipitado sufrió agregación, se añadió éter de petróleo y se decantó el sobrenadante. El precipitado fue triturado con éter de petróleo, filtrado, lavado con éter de petróleo y secado a temperatura ambiente bajo vacío para producir 16.4 g (46%) del compuesto del título.

Etapa 2.

Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4(4-metoxifenoxi)fenilacético.

Una solución del metil Ester del ácido 3,5-dibromo-hidroxifenilacético (5.00 g, 17.0 mmol) y trietilamina (1.87 g, 18.5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL), se añadió gota a gota a una mezcla de tetrafluoroborato de Bis(4-metoxifenil)yodonio (9.91 g, 23.1 mmol) y bronce al cobre (1.27 g, 20.0 mmol) en CH₂Cl₂ (38 mL) a 0°C. La mezcla se agitó en la oscuridad por 7 días y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía en fase reversa para dar 4.35 g (66%) del compuesto del título.

Etapa 3.

Metil éster del ácido 4-[3-(ciclopentilacetil)-4-hidroxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

Se añadió AlCl₃ (232 mg, 1.74 mmol) a una solución de Metil éster del ácido 3,5-dibromo-4(4-metoxifenoxi)fenilacético (150 mg, 0.35 mmol) y acetylcloruro de ciclopentilo (179 mg, 1.22 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y se vertió sobre hielo. Después de 10 minutos se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera y

357

126 16A

secados sobre MgSO_4 . La concentración y purificación por cromatografía dio 114 mg (64%) del compuesto del título.

Etapa 4.

5 *Metil éster del ácido 4-[3-(ciclopentilacetil)-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético.*

Se añadió K_2CO_3 (94 mg, 0.71 mmol) seguido por MeSO_4 (68 mg, 0.54 mmol) a una solución de Metil éster del ácido 4-[3-(ciclopentilacetil)-4-hidroxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (110 mg, 0.42 mmol) en acetona (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y se concentró.

1 El residuo fue disuelto en agua y la solución se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con MgSO_4 , se concentraron y purificaron por cromatografía para dar 165 mg (71%) del compuesto del título.

Etapa 5.

15 *Metil éster del ácido 4-[3-(2-ciclopentiletil)-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético.*

Se añadió NaBF_4 (126 mg, 3.33 mmol) en una porción a una solución de Metil éster del ácido 4-[3-(ciclopentilacetil)-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (90 mg, 0.17 mmol) en una mezcla 2/3 de TFA/ CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C por 15 minutos y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue neutralizada con NaHCO_3 (acuoso, saturado). Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO_4 , concentrados y purificados por cromatografía para dar 54 mg (51%) del compuesto del título.

25 *Etapa 6.*

358

127 69

Metil éster del ácido 4-[5-(2-ciclopentiletil)-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 3, a partir del Metil éster del ácido 4-[3-(2-ciclopentiletil)-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (45 mg, 0.09 mmol) y cloruro de m-toluido (81 mg, 0.43 mmol). Rendimiento: 26 mg (48%).

Etapa 7.

Ácido 4-[5-(2-ciclopentiletil)-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2, a partir del Metil éster del ácido 4-[5-(2-ciclopentiletil)-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromofenilacético (25 mg, 0.04 mmol). Rendimiento: 22 mg (92%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.82 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.68-1.05 (m, 11H).

Etapa 8.

Ácido 4-{2-ciclopentenil)-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo fenilacético.

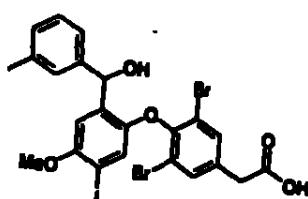
El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, a partir del Ácido 4-[5-(2-ciclopentiletil)-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromofenilacético (10 mg, 16 μmol). Rendimiento: 8 mg (80%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.51 (s, 2H), 7.35-7.18 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.64-1.02 (m, 11H).

354

128 83

Ejemplo 52. Ácido 4-[2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-yodo-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E52).

5



10

Etapas 1.

Metil éster del ácido 4-[3-yodo-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

Se añadieron yodo (64.9 mg, 0.26 mmol) y AgSO₄ (79.8 mg, 0.26 mmol) a una solución de metil éster del ácido 3,5-dibromo-(4-metoxifenoxi)fenilacético (100 mg, 0.23 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 51, Etapa 2, en metanol a -78°C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó por 4 horas, se filtró a través de sílica gel y se concentró. La purificación por cromatografía dio 122 mg (94%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.51 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).

2

Etapas 2.

Metil éster del Ácido 4-[5-yodo-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromo fenilacético.

260

129 6A

Se añadió triflato de plata (88 mg, 0.34 mmol) a una solución de cloruro de m-toluido (45 μ L, 0.34 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (0.5 mL) a 0°C bajo protección de la luz. El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla se agitó por 1 hora. Luego se filtró la mezcla, usando una cánula, hacia un frasco
5 envuelto en papel de aluminio y que contenía Metil éster del ácido 4-[3-yodo-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético (38.2 mg, 0.069 mmol). Después de 5 días a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ (saturado), se separó la fase acuosa y se extrajo cuatro veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por
1 cromatografía dio 11.8 mg (25%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.70-7.87 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.30-7.43 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Etapas 3.

Ácido 4-[5-yodo-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromo
15 *fenilacético.*

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2 a partir del Metil éster del Ácido 4-[5-yodo-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (11.8 mg, 0.018 mmol). Rendimiento: 11.1 mg (96%).
¹H RMN (CDCl₃): δ 7.70-7.88 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.29-7.42 (m, 2H), 6.95
20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Etapas 4.

Ácido 4-{2-(hidroxi(3-metilfenil)metil)-5-yodo-4-metoxifenoxi}-3,5-dibromo
fenilacético.

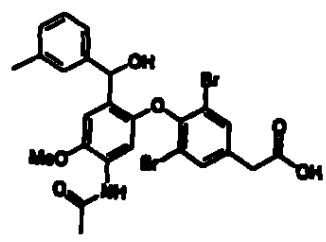
El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, a
25 partir de Ácido 4-[5-yodo-4-metoxi-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-3,5-dibromo

361, 130 85

fenilacético (11.1 mg, 0.017 mmol). Rendimiento: 10.6 mg (95%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.52 (2s, 2H), 7.18-7.37 (m, 3H), 7.00-7.18 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

5 Ejemplo 53. Ácido 4-[5-acetamido-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético (E53).

1



15

Etapas 1.

Metil éster del ácido 4-[4-metoxi-3-nitrofenoxi]3,5-dibromofenilacético.

20 Se añadió ácido nítrico (65% v/v, 0.080 mL, 1.2 mmol) enfriado con hielo, a una solución de metil éster del ácido 3,5-dibromo-(4-metoxifenoxi)fenilacético (50.3 mg, 0.117 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 51, Etapa 2, en benceno a 0°C. Se añadió NaHCO₃ (acuoso, saturado), se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa tres veces
25 con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron

362

131 66

sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación por cromatografía produjeron 55.6 mg (100%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.54 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.96-7.10 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).

Etapa 2.

5 *Metil éster del ácido 4-[3-amino-4-metoxifenoxi]3,5-dibromofenilacético.*

Se añadió ditionato de sodio (85%, 44.4 mg, 0.22 mmol) a una solución de Metil éster del ácido 4-[4-metoxi-3-nitrofenoxi]3,5-dibromofenilacético (20.6 mg, 0.043 mmol) en metanol (95%) y la mezcla se calentó a 60°C por 22 horas. La concentración y purificación por cromatografía dio 9.7 mg (50%) del
10 compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.50 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.08 (dd, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).

Etapa 3.

Metil éster del ácido 4-[3-acetamido-4-metoxifenoxi]3,5-dibromofenilacético.

15 Se añadió cloruro de acetilo (0.012 mL, 0.17 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de Metil éster del ácido 4-[3-amino-4-metoxifenoxi]3,5-dibromofenilacético (25 mg, 0.056 mmol), trietilamina (0.039 mL, 0.28 mmol) y N,N-dimetil-4-amino piridina (catalizador) en CH₂Cl₂ a 0°C. El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla se agitó por 25 minutos seguida
20 por adición de agua. La concentración y purificación por cromatografía dio 27.4 mg (100%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.10 (d, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

Etapa 4.

263

132 89

Metil éster del ácido 4-[5-acetamido-2-(3-metilbenzoil)-4-metoxi]fenoxi]-3,5-dibromofenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 52 a partir del Metil éster del ácido 4-[3-acetamido-4-metoxifenoxi]3,5-dibromofenilacético (15.3 mg, 0.031 mmol) y cloruro de m-toluido (0.42 mL, 0.32 mmol) y triflato de plata (80.6 mg, 0.31 mmol). Rendimiento: 8 mg (42%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.75-7.92 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Durante la purificación cromatográfica también se aisló el metil éster del ácido 4-[5-(3-metilbenzamido)-2-(3-metil-benzoil)-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromofenilacético. Rendimiento: 3 mg (14%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.60 (s, 1H), 7.74-7.90 (m, 3H), 7.52-7.71 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.40 (s, 6H).

Etapas 5.

15 **Ácido 4-[5-acetamido-2-(3-metilbenzoil)-4-metoxi]fenoxi]-3,5-dibromofenilacético.**

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 2, a partir del Metil éster del ácido 4-[5-acetamido-2-(3-metilbenzoil)-4-metoxi]fenoxi]-3,5-dibromofenilacético (8.0 mg, 0.013 mmol). Rendimiento: 7.8 mg (100%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.72-7.92 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Etapas 6.

25 **Ácido 4-[5-acetamido-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi]-3,5-dibromo fenilacético.**

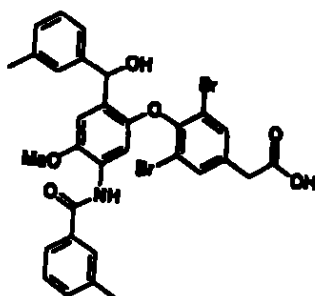
364

133

133

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, a partir del Ácido 4-[5-acetamido-2-(3-metilbenzoil)-4-metoxi]fenoxi]-3,5-dibromofenilacético (7.8 mg, 0.013 mmol). Rendimiento: 4.9 mg (63%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.72 (bs, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Ejemplo 54. Ácido 4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxi-5-(3-metilbenzamido)fenoxi}-3,5-dibromo fenilacético (E54).



El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 53, Etapas 5 y 6, a partir del Metil éster del ácido 4-[5-acetamido-2-(3-metilbenzoil)-4-metoxi]fenoxi]-3,5-dibromofenilacético, descrito en el Ejemplo 53, Etapa 4. Rendimiento: 2.5 mg (85%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.18-7.40 (m, 5H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

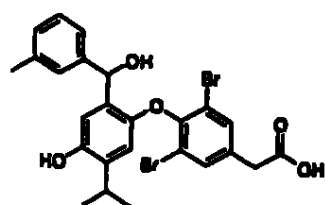
365

134

85

Ejemplo 55. Ácido 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-2-[hidroxi-3-metilfenil]metil]-5-isopropilfenoxi]-fenilacético (E55).

5



1

Etapas 1.

Ácido 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-fenilacético.

15

Una solución 1M de BBR₃ en CH₂Cl₂ (12 mL, 12 mmol), fue añadida lentamente con una jeringa a una solución agitada de Ácido 3,5-dibromo-4-[5-isopropil-4-metoxi-2-(metoxi(3-metilfenil)metil)fenoxi] fenilacético (2 g, 3.5 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 10, Etapa 2, en 20 mL de CH₂Cl₂ a -20°C. Después de 15 minutos a -20°C se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Después de una hora adicional a temperatura ambiente, la solución se vertió sobre hielo y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.8-7.7 (m,

20

366

135 212

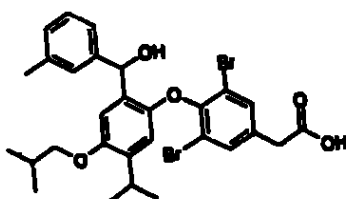
2H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.3-3.2 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.1 (d, 6H).

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-{4-hidroxi-2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]5-isopropilfenoxi}-fenilacético.

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3 a partir del Ácido 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-fenilacético. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.6 (s, 2H), 7.4-7.1 (m, 4H), 6.7 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.1 (d, 6H).

Ejemplo 56. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-isobutiloxi-5-isopropilfenoxi}-fenilacético (E56).



Etapas 1.

Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-fenilacético.

367

136. 77

Se añadieron 5 gotas de SOCl_2 a una solución de 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi] fenilacético, preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, en 20 mL de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas y se concentró dejando el compuesto del título. Rendimiento: 0.18 g (60%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.9-7.7 (m, 2H), 7.5-7.1 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.7 (s, 3H), 4.5 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.1 (d, 6H).

Etapas 2.

Ácido 3,5-dibromo-4-[4-isobutil-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-fenilacético.

Una solución de azodicarboxilato de dietilo (42 mg, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) se añadió a lo largo de 15 minutos sobre una mezcla agitada, enfriada con hielo, de Metil éster del Ácido 3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-fenilacético (70 mg, 0.12 mmol), PPh_3 (63 mg, 0.24 mmol) e isobutanol (22 μL , 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla se agitó a 0°C por 12 horas y por 3 días a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en NaOH/MeOH al 30% (2 mL) y se calentó a 40°C por 12 horas. La solución se dejó enfriar, fue acidificada con HCl 1M, concentrada y purificada por HPLC para dar el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.9-7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.8 (d, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.3-3.2 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 1H), 1.1 (d, 6H), 1.0 (d, 6H).

Etapas 3.

Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-isobutiloxi-5-isopropilfenoxi}-fenilacético.

368

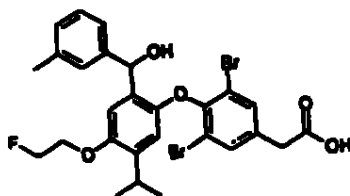
137

El compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 3, Etapa 3, a partir del Ácido 3,5-dibromo-4-[4-isobutil-5-isopropil-2-(3-metilbenzoil)fenoxi]-fenilacético. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (s, 2H), 7.4-7.0 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.1-0.9 (m, 12H).

5

Ejemplo 57. Ácido 3,5-dibromo-4-[4-{2-fluoroetoxi}-2-[hidroxi-(3-metilfenil)metil]-5-isopropilfenoxi]-fenilacético (E57).

10



15

20

El compuesto fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 a partir de 2-fluoroetanol. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.7-6.9 (m, 7H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 6H).

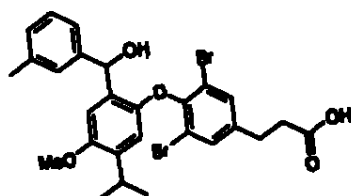
25

369

138

Ejemplo 58. Ácido 3,5-dibromo-4-{2-[hidroxi(3-metilfenil)metil]-4-metoxifenoxi}-fenilpropiónico (E58).

5



10

El compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir del metil éster del ácido 3,5-dibromo-4-hidroxifenilpropiónico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.44 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 6.98-7.22 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33(s, 3H), 1.10 (d, 6H).

15

20

Los compuestos de la presente invención de acuerdo a la fórmula general I exhiben afinidad por el receptor glucocorticoide en el rango entre 0.1 y 5000 nM.



139

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION**

Folio 371

Radicación no 00 - 93682

Concepto Técnico No 1477

Clasificación Internacional de Patentes: A 61 K 31/192

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Anexa:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio, folios del 213 al 226
2. Documento de cesión poder conferido
3. Documento de cesión de derecho

EXAMINADOR TÉCNICO

202048

6 de Noviembre del 2002, Bogotá D. C., .

Folio 372

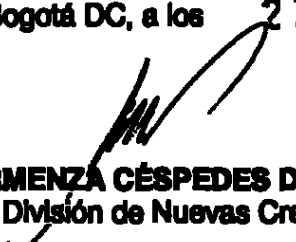
2020
Bogotá DC

Doctora:
DILIA MARIARODRIGUEZ
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-93682
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2213
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los **27** D.C. 2002


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202044

526

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: Info@aic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-93682

c

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI -

NO **X**

Bogotá D.C., Octubre 08 de 2003